

## ESTUDIO "ASCOT-LLA" (ATORVASTATINA EN HIPERTENSOS CON COLESTEROL NORMAL): REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y EVALUACIÓN CRÍTICA

Juan Erviti, Antonio Brugos\*

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

\* Médico de Familia. Zona Básica de Salud de Villava. SNS-O

En abril de 2003 se publicaron los resultados del ensayo clínico titulado "Prevención de episodios coronarios y accidente cerebrovascular (ACV) con atorvastatina en pacientes hipertensos con concentraciones de colesterol iguales o inferiores a la media, en el estudio ASCOT-LLA: ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado"<sup>1</sup>. En la práctica el valor de colesterol considerado fue  $\leq 250$  mg/dl. A continuación se procede a la realización de una evaluación crítica del ensayo, así como de las conclusiones de los autores.

### RESUMEN DEL ESTUDIO

**Pregunta de investigación:** ¿tiene alguna eficacia en la prevención del infarto no fatal y de la enfermedad coronaria fatal la administración de atorvastatina a hipertensos con colesterol  $\leq 250$  mg/dl y con, al menos, otros 3 factores de riesgo cardiovascular?

**Diseño:** el estudio ASCOT es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de diseño factorial 2x2 en el que se valora conjuntamente la eficacia de un tratamiento antihipertensivo y una estatina (atorvastatina). La rama ASCOT-LLA (ASCOT - *Lipid Lowering Arm*) es la que evalúa la eficacia de la estatina. La duración prevista era de 5 años.

**Emplazamiento:** centros de atención primaria de salud de Gran Bretaña, Irlanda y Países Nórdicos.

**Pacientes:** se incluyeron pacientes con edad comprendida entre 40 y 79 años (media = 63 años), hipertensión no tratada [presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 160$  mmHg, PAD  $\geq 100$  mmHg o ambas] o hipertensión tratada (PAS  $\geq 140$  mmHg, PAD  $\geq 90$  mmHg o ambas). Los pacientes debían tener concentraciones de colesterol  $\leq 250$  mg/dl y no estar en tratamiento con estatinas o fibratos, así como presentar otros 3 factores de riesgo cardiovascular (CV) como mínimo.

La prevalencia media de factores de riesgo fue de 4,7 por paciente y su distribución en la muestra fue la

siguiente: hipertensión (100%), edad  $> 55$  años (84%), sexo varón (81%), microalbuminuria o proteinuria (62%), fumador (33%), antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana (26%), diabetes tipo 2 (24%), relación colesterol total / c-HDL  $> 6$  (14%), alteraciones electrocardiográficas (14%), hipertrofia de ventrículo izquierdo (14%), ACV previo (10%) y enfermedad arterial periférica (5%).

Se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular previa o ACV reciente (en los 3 meses previos a la inclusión).

**Intervención:** De los 19.342 pacientes hipertensos, 10.305 eran elegibles para la rama de descenso de colesterol. De ellos, 5.168 fueron asignados a tratamiento con atorvastatina 10 mg /día y 5.137 a placebo.

#### Medidas de resultados:

**Variable principal:** infarto no fatal (incluido infarto silente) y enfermedad coronaria fatal.

**Variables secundarias:** variable principal excepto infarto silente, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, ACV fatal y no fatal, insuficiencia cardiaca fatal y no fatal, total episodios coronarios, total episodios cardiovasculares y procedimientos.

**Variables terciarias:** infarto silente, angina estable, angina inestable, arritmia con riesgo vital, claudicación intermitente, desarrollo de diabetes, fallo renal, variables principales según distintos subgrupos.

#### Resultados:

Suspensión anticipada del ensayo: el estudio ASCOT-LLA fue suspendido anticipadamente en septiembre de 2002 en base a la recomendación del comité de monitorización del ensayo por apreciar una reducción significativa en la variable primaria del análisis en los pacientes que recibían atorvastatina. El estudio fue finalizado prematuramente después de un seguimiento de 33.041 paciente-años (media 3,3 años).

#### Resultados principales:

A continuación se reflejan los resultados más importantes obtenidos durante el período de seguimiento (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de atorvastatina vs placebo en la variable principal y variables secundarias

	Atorvastatina		Placebo		HR* (IC 95%) sin ajustar	p
	n (%)	Incidencia†	n (%)	Incidencia†		
<b>Variable principal</b>						
IM no fatal + enf. coronaria fatal	100 (1,9)	6	154 (3,0)	9,4	0,64 (0,50-0,83)	0,0005
<b>Variables secundarias</b>						
Mortalidad total	185 (3,6)	11,1	212 (4,1)	12,8	0,87 (0,71-1,06)	0,1649
Mortalidad cardiovascular	74 (1,4)	4,4	82 (1,6)	4,9	0,90 (0,66-1,23)	0,5066
Insuf. cardiaca fatal y no fatal	41 (0,8)	2,5	36 (0,7)	2,2	1,13 (0,73-1,78)	0,5794
Tot. episodios CV y procedimientos	389 (7,5)	24,1	486 (9,5)	30,6	0,79 (0,69-0,90)	0,0005
Total episodios coronarios	178 (3,4)	10,8	247 (4,8)	15,2	0,71 (0,59-0,86)	0,0005
Variable principal excl. IM silente	86 (1,7)	5,2	137 (2,7)	8,3	0,62 (0,47-0,81)	0,0005
ACV fatal y no fatal	89 (1,7)	5,4	121 (2,4)	7,4	0,73 (0,56-0,96)	0,0236

\* HR = hazard ratio † incidencia por 1.000 pacientes-año

### Conclusión de los autores:

La reducción de episodios cardiovasculares principales con atorvastatina es importante, dado el corto tiempo de seguimiento en el estudio. Estos hechos pueden tener implicaciones en los futuros protocolos de descenso de colesterol.

### Financiación:

El financiador principal fue Laboratorios Pfizer (New York, NY, USA). También se proporcionó apoyo económico desde Servier Research Group (París, Francia) y Leo Laboratories (Copenhague, Dinamarca)<sup>1</sup>.

### Conflicto de intereses:

Algunos investigadores habían actuado y recibido financiación y gastos de viaje como conferenciantes en congresos, o recibido fondos para la investigación de distintas compañías farmacéuticas relacionadas con fármacos hipolipemiantes. Otros recibieron honorarios desde Laboratorios Pfizer para cubrir gastos relacionados con el ensayo ASCOT-LLA<sup>1</sup>.

## EVALUACIÓN CRÍTICA DEL ENSAYO

### Relevancia clínica de los hallazgos

En los estudios científicos es habitual expresar los resultados en términos de diferencias relativas como en

este caso. La reducción del riesgo en la variable principal resultó ser del 36% tras 3,3 años de tratamiento. La primera impresión puede ser de encontrarnos ante un fenómeno de relevancia clínica considerable. No obstante, el dato que nos da mejor información sobre la importancia real de los hallazgos es la reducción del riesgo absoluto y el NNT (nº de pacientes a tratar para evitar un episodio). En este ensayo la disminución de riesgo absoluto resulta de 3,4 casos/1.000 pacientes-año en la variable principal y 2,0 casos/1.000 pacientes-año en ACV. Dicho de otra forma, la proporción de pacientes que estarían libres de IM no fatal o enfermedad coronaria fatal durante 5 años sería del 95,3% y, si tratásemos a todos los pacientes con atorvastatina durante esos 5 años, el porcentaje pasaría al 97,0%<sup>2,3,4</sup>. Si lo valoramos en relación al NNT, de cada 94 pacientes de alto riesgo tratados durante 3,3 años, tan sólo se evitaría un episodio de IM no fatal o enfermedad coronaria fatal. Por tanto, se trata de un beneficio más que discreto que cuestiona la eficiencia de la intervención (tabla 2 y figura 1).

En el caso de las variables no significativas el intervalo de confianza del NNT llega al infinito.

### Resultados en mujeres y en distintos subgrupos de pacientes

El 81% de los participantes eran varones. Cuando se analizan los resultados en las mujeres se aprecia que no

Tabla 2. Número necesario de pacientes en tratamiento (NNT) durante 3,3 años para evitar 1er episodio.

	p	NNT	IC 95%
<b>Variable principal</b>			
IM no fatal + enf. coronaria fatal	0,0005	94	60 - 215
<b>Variables secundarias</b>			
Mortalidad total	n.s.	183	77 - ∞
Mortalidad cardiovascular	n.s.	608	157 - ∞
Insuf. cardiaca fatal y no fatal	n.s.	1.081	235 - ∞
Tot. episodios CV y procedimientos	0,0005	52	33 - 117
Total episodios coronarios	0,0005	73	47 - 168
Variable principal excl. IM silente	0,0005	100	64 - 227
ACV fatal y no fatal	0,0236	158	85 - 1.138

hay diferencias significativas entre atorvastatina y placebo. Los investigadores apuntan que puede ser debido al pequeño tamaño de la muestra, lo que condicionaría una potencia estadística insuficiente<sup>5</sup>. Otros autores opinan que los resultados observados en mujeres pueden estar en consonancia con las conclusiones de otro ensayo similar como el ALLHAT-LLT<sup>6</sup>. En este estudio el 50% de los individuos eran mujeres y no se encontraron beneficios tras el uso de pravastatina en hipertensos con colesterolemia moderada (c-LDL = 120-189 mg/dl en pacientes sin enfermedad coronaria o c-LDL = 100-129 mg/dl si enfermedad coronaria, y triglicéridos <350 mg/dl). Sin embargo, una de las limitaciones del ensayo ALLHAT-LLT es que un 30% de los pacientes del grupo control inició tratamiento con estatinas. Ello se tradujo a que el descenso de colesterol observado en el grupo tratado respecto al control fue de 20 mg/dl mientras que en el ensayo ASCOT-LLA fue de 38,7 mg/dl. Por otro lado, hay autores que opinan que la incidencia de episodios cardiovasculares registrada en mujeres en el estudio ASCOT-LLA es tan baja (0,005 casos/paciente-año) que hace pensar que la prevención primaria con estatinas carezca de utilidad práctica en este caso<sup>3</sup>.

Se observó un beneficio de la atorvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se obtuvieron beneficios en pacientes con diabetes, hiper-

trofia de ventrículo izquierdo, enfermedad vascular previa, función renal normal, síndrome metabólico y en aquellos con edad igual o inferior a 60 años<sup>2,3</sup>. Los autores argumentan la escasa potencia estadística de los análisis debida al reducido tamaño muestral de los subgrupos, por lo que la ausencia de diferencias significativas no debe considerarse necesariamente como evidencia de un efecto nulo. Además, afirman que no se detectó heterogeneidad entre los subgrupos, por lo que el *hazard ratio* obtenido para el total del ensayo sería aplicable a los subgrupos<sup>5</sup>.

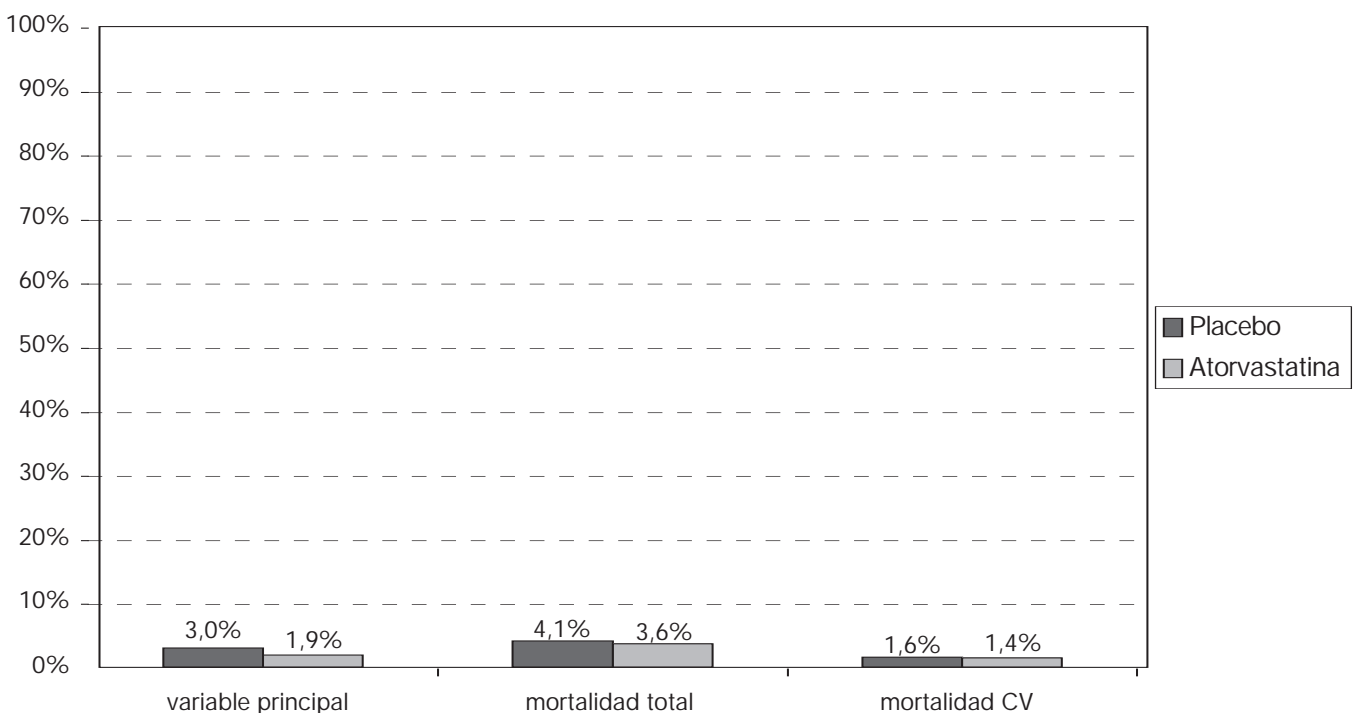
### Riesgo cardiovascular de los pacientes y ausencia de efecto sobre la mortalidad

En el estudio ASCOT-LLA se afirma que los pacientes incluidos deben considerarse de riesgo CV moderado. No obstante, esta afirmación es discutible ya que la media de factores de riesgo era de 4,7 por paciente (hipertensión y otros 3,7 factores). Parece más apropiado considerar a los pacientes como de alto riesgo<sup>7,8</sup>. En consonancia con otros estudios en prevención primaria y dado el perfil de riesgo elevado de los individuos, podría haberse esperado algún efecto de la atorvastatina en la reducción de mortalidad, lo cual no se produjo<sup>3</sup>.

### Suspensión anticipada del ensayo

La finalización anticipada del ensayo ASCOT-LLA ha sido motivo de controversia. Algunos autores la encuen-

Figura 1. Riesgo absoluto de infarto no fatal o enfermedad coronaria fatal y mortalidad en el estudio tras 3,3 años de tratamiento



tran injustificada ya que no se observaron diferencias en mortalidad cuando se decidió la suspensión y tampoco se constató una tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo tratado con atorvastatina a lo largo de los 3,3 años de seguimiento. Más aún, se observó una tendencia no significativa desfavorable a la atorvastatina en la incidencia de insuficiencia cardiaca fatal y no fatal, claudicación intermitente, desarrollo de diabetes e insuficiencia renal<sup>2</sup>.

Otros autores, que coinciden en la impropiedad de la suspensión anticipada del ensayo, apuntan, entre otros argumentos, que los resultados en el grupo atorvastatina en términos absolutos fueron menos favorables en la mayoría de las variables que lo observado para otras estatinas en distintos ensayos en pacientes de alto riesgo que no fueron suspendidos anticipadamente. Además, la finalización temprana hace difícil analizar el posible efecto carcinogénico de las estatinas<sup>9</sup>.

Los autores argumentan que la suspensión anticipada se realizó siguiendo las directrices preespecificadas por el comité de seguimiento del ensayo, basadas en la reducción significativa de incidencia de la variable principal en el grupo tratado y apoyado por la reducción de ACV en dicho grupo. Respecto a la incidencia de cáncer, los autores apuntan que no se detectó una mayor incidencia de tumores en ninguno de los grupos durante el tiempo de seguimiento del estudio<sup>5</sup>.

#### Posible interacción entre el tratamiento con estatinas e hipertensión

Aunque los investigadores del estudio ASCOT-LLA afirman que el control de la presión arterial fue similar en los grupos atorvastatina y placebo, no se puede excluir la posibilidad de que hubiera diferencias entre pacientes con atorvastatina y placebo dentro del reducido grupo de pacientes que experimentaron algún episodio cardiovascular<sup>10</sup>. Los autores reconocen que esta posibilidad existe, aunque manifiestan que el hecho de que la presión arterial del grupo atorvastatina y placebo fuesen casi idénticas hace que la probabilidad de interacción entre presión arterial y el uso de atorvastatina en los episodios cardiovasculares registrados sea pequeña<sup>5</sup>.

#### Representación gráfica de los datos

Quizá merezca la pena realizar alguna observación sobre la representación gráfica de los resultados. Cuando se ofrecen los datos de incidencia acumulada de distintas variables (pag 1.154 de la referencia 1), el rango de magnitud del eje de ordenadas se dispone de tal manera que obtengamos el máximo impacto visual de las diferencias entre ambos grupos en estudio, esto suele ser utilizado en ciertas publicaciones científicas<sup>11</sup> para destacar los resultados obtenidos. No obstante, si se asignara al eje de ordenadas el rango de valores posibles (de 0 a 100 cuando hablamos de porcentajes) no seríamos capaces de distinguir visualmente diferencias entre los dos grupos en este estudio.

Por otro lado, en los gráficos que incluyen HR con sus intervalos de confianza para distintas variables y subgrupos (pags 1.153-4 de la referencia 1), se disponen los valores del eje de abscisas de tal manera que resalten más los resultados favorables al grupo atorvastatina y menos los favorables al placebo. En dicha gráfica se omite la representación del efecto de la intervención sobre la incidencia de "arritmias con compromiso vital", cuyo valor de *hazard ratio* es de 3,31 con un amplio intervalo de confianza.

## REFLEXIONES RELACIONADAS CON EL ENSAYO

### Papel del colesterol como factor de riesgo cardiovascular

Al margen de la evaluación del ensayo ASCOT-LLA propiamente, es interesante hacer una reflexión sobre el papel real del colesterol como factor de riesgo cardiovascular en la población. Tradicionalmente las directrices de utilización de fármacos hipolipemiantes se han basado en las tablas de Framingham. Sabemos que estas tablas no son adecuadas para la población española dado que están construidas considerando una prevalencia de enfermedad cardiovascular superior a la existente en nuestro país. No obstante, han sido utilizadas de forma general ante la falta de una información más adecuada a nuestro entorno.

Recientemente se han publicado unas tablas de riesgo cardiovascular realizadas con población europea en las que se distinguen países de riesgo alto y bajo<sup>12</sup>. España está incluida entre estos últimos. Según las tablas propuestas podemos pensar que, si seguimos los criterios de Framingham, estaremos tratando en exceso el riesgo cardiovascular de los pacientes.

En esta misma línea, se ha calibrado la función de riesgo coronario de Framingham atendiendo a la prevalencia local de los factores de riesgo cardiovascular y a la incidencia de acontecimientos coronarios en Cataluña<sup>13</sup>. Hay estudios previos que apuntan a que, en el sur de Europa, las variables que tienen un mayor poder predictivo de mortalidad por cardiopatía isquémica a 6 años son el tabaquismo, presión arterial, edad e índice de masa corporal, mientras que el colesterol no se asocia significativamente con el riesgo de presentar un acontecimiento adverso<sup>14,15</sup>. Estas observaciones están en la línea de lo descrito para la población de Cataluña. En la actualidad se está trabajando para validar estas tablas a nivel nacional y, dentro de unos 5 años, tendremos de información específica para la población española. La utilización de las tablas propuestas para la población catalana tiene el sesgo metodológico de que no están validadas todavía. No obstante, también debe decirse que la utilización de las tablas de Framingham es una práctica igualmente incorrecta desde un punto de



vista metodológico ya que podría sobreestimar la importancia del papel del colesterol como factor de riesgo cardiovascular en nuestra población<sup>13</sup> y se induce a un tratamiento excesivo con hipolipemiantes.

Si tenemos en cuenta que la población en la que se realizó el estudio ASCOT-LLA presenta una incidencia de enfermedad cardiovascular superior a la española, los discretos efectos del tratamiento con atorvastatina observados en el ensayo serían aún menores en nuestro entorno, dado el menor impacto que probablemente corresponde al colesterol en el sur de Europa.

### Grado de cumplimiento del tratamiento hipolipemiante

Uno de los problemas relacionados con el uso crónico de medicamentos es el grado de cumplimiento del tratamiento. El abandono de la terapia con estatinas en los ensayos clínicos oscila entre el 6-30% al cabo de 5 años. En el estudio ASCOT-LLA la proporción fue del 13% a los 3 años del inicio. Sin embargo, en el ámbito extrahospitalario es sensiblemente mayor. Parece que la proporción de pacientes que abandonan la terapia se incrementa rápidamente durante los primeros meses y luego sigue aumentando de forma más moderada. Se estima que en EEUU sólo un 50% de los pacientes siguen en tratamiento a los 6 meses y un 30-40% después de un año<sup>16</sup>. En Australia y Gran Bretaña se han publicado estudios con conclusiones similares<sup>17,18</sup>. En España los datos de incumplimiento terapéutico con estatinas se cifran en términos similares, cercanos al 50% tras un año de tratamiento<sup>19</sup>.

El bajo grado de adhesión al tratamiento observado en la práctica habitual nos hace pensar que los discretos beneficios que se obtienen del ensayo ASCOT-LLA también podrían verse reducidos sensiblemente en términos de efectividad.

### Efecto sobre la mortalidad

Sorprende el efecto nulo de la atorvastatina sobre la mortalidad, especialmente sobre la de origen cardiovascular, aún más, teniendo presente el alto número de factores de riesgo vascular presente en los pacientes del estudio ASCOT. Así, parece difícilmente razonable tratar a 94 pacientes con atorvastatina con la finalidad de evi-

tar 1 un proceso clínico coronario y 0,6 procesos cerebrovasculares, pero sin conseguir absolutamente ningún efecto en la supervivencia del grupo respecto de un grupo control sin este tratamiento. La suspensión precoz del ensayo ha imposibilitado conocer otros efectos potencialmente beneficiosos o adversos de la atorvastatina a más largo plazo, estos últimos muy importantes dado el elevado NNT (1:94), que coloca a un elevado número de pacientes en una situación de ausencia de beneficio clínico, estando sometidos, sin embargo, a los potenciales efectos adversos del tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los pacientes incluidos en el estudio son realmente de **alto riesgo**, valorados con cualquiera de las tablas disponibles. Por tanto, no se pueden extrapolar las conclusiones del ensayo a individuos de "riesgo moderado", tal como pretenden los autores, sino a hipertensos con otros 4 factores de riesgo cardiovascular.

Los resultados en términos absolutos en la variable principal son muy discretos y no se observan beneficios sobre la mortalidad total o cardiovascular, por lo que es cuestionable la eficiencia de la intervención.

Los autores concluyen que "los hallazgos del estudio pueden tener implicaciones en las futuras guías de práctica clínica para el descenso de colesterol". Esta interpretación podría ser tendenciosa ya que metodológicamente se trata de una opinión no deducible de la hipótesis del estudio ni tampoco de sus resultados.

El ensayo ASCOT-LLA no ha demostrado ningún posible beneficio del tratamiento con atorvastatina en mujeres, así como tampoco en determinadas situaciones (diabetes, hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad vascular previa, función renal normal, síndrome metabólico y edad  $\leq 60$  años).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 2.- What are the odds at ASCOT today? [commentary]. *Lancet* 2003;361:1144-5.
- 3.- Devroey D and Vander Ginst L. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003;361:1985-6.
- 4.- Trewby P. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003;361:1987.

- 5.- Sever PS, Dahlöf, Poulter N, Wedel H, on behalf of the ASCOT Steering Committee and Investigators. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. Author's reply. *Lancet* 2003;361:1986-7.
- 6.- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- 7.- Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19(10):1434-1503.
- 8.- Chalmers J et al. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17:151-185.
- 9.- Ravnskov U. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003;361:1986.
- 10.- Killestein J. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003;361:1986.
- 11.- Ana Azparren. Promoción de medicamentos. *BiT* 2000;8(3):13-15.
- 12.- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- 13.- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, y cols. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-61.
- 14.- Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.
- 15.- ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* 1991;12:291-7.
- 16.- Third report on National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. IX Adherence. *Circulation* 2002;106:3359-3366.
- 17.- Simons LA et al. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996;164:208-211.
- 18.- Carter S, Taylor D. A question of choice: compliance in medicine taking. *Medicines Partnership* 2003, www.medicines-partnership.org (June 2003)
- 19.- F. Piñero, V. Gil, M. Donis, D. Orozco, R. Pastor y J. Merino. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulín dependiente y dislipemias. *Med Clin* 1998;111:565-7.

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA:** Dña. Isabel Martín Montaner. **VOCALES:** Dª Cristina Agudo Pascual - Dª Mª Teresa Artázcoz Sanz - D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina. - D. Miguel Ángel Imizcoz Zubigaray - D. Ramón Villanueva Moreno - Dª. Mercedes Noceda Urarte - Dª Lourdes Muruzábal Sitges - D. José Luis Larión Zugasti - Dña. Mª José Ariz Arnedo - D. Rodolfo Montoya Barquet - Dña. Maite Hermoso de Mendoza. **COORDINADOR:** D. Juan Erviti López.

ISSN: 1138-1043

DL: NA-1263-1997

**Información y suscripciones:**

Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea  
Pza. de la Paz, s/n, - 31002 PAMPLONA  
Tfno. 948 42 90 47 • Fax: 948 42 90 10  
<http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones>

