



Universidad Nacional Autónoma de México  
División de estudios de posgrado e investigación  
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Coordinación de Investigación en Salud  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”  
Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación Médica en  
Enfermedades Endócrinas

Título:

**“Evaluación de la adherencia al tratamiento y control de  
riesgo cardiovascular en adultos mayores con el uso de  
iPCSK9”**

Tesis

Para obtener el grado médico especialista en endocrinología

Presenta

Jesús Ivan Castro Murillo  
Residente de Endocrinología

Tutor principal

M. en C. Aldo Ferreira Hermosillo

Co-Tutor:

M. en C. Guadalupe Vargas Ortega

Ciudad de México

Agosto 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 27 de junio de 2022

**M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación de la adherencia al tratamiento y control de riesgo cardiovascular en adultos mayores con el uso de iPCSK9** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-123

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Frody Cuevas García**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Índice

I.	Resumen -----	4
II.	Marco teórico -----	7
III.	Planteamiento del problema -----	14
IV.	Justificación -----	15
V.	Objetivos -----	15
VI.	Hipótesis -----	16
VII.	Metodología -----	16
	a. Diseño -----	16
	b. Variables dependientes -----	16
	c. Variables independientes -----	18
	d. Análisis estadístico -----	18
	e. Población de estudio -----	18
	f. Criterios de inclusión -----	18
	g. Criterios de exclusión -----	19
	h. Criterios de eliminación -----	19
	i. Descripción de técnica -----	19
	j. Cálculo de tamaño de la muestra -----	20
VIII.	Resultados -----	20
IX.	Discusión -----	23
X.	Conclusión -----	24
XI.	Aspectos éticos -----	25
XII.	Forma de selección de participantes -----	26
XIII.	Financiamiento y recursos -----	26
XIV.	Bibliografía -----	27
XV.	Anexos -----	30

## I. RESUMEN

### **Evaluación de la adherencia al tratamiento y control de riesgo cardiovascular en adultos mayores con el uso de iPCSK9**

*Presenta: Jesús Ivan Castro Murillo. Residente de endocrinología. Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro médico nacional Siglo XXI. Teléfono: 664-3616057. Matrícula: 98278096. Correo electrónico: [ivan.castro@live.com](mailto:ivan.castro@live.com)*

*Tutor principal: M.en C. Aldo Ferreira Hermosillo. Médico endocrinólogo, investigador asociado a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matrícula: Teléfono: 55-5627-6900 Ext: 21553. Correo electrónico: [aldo.nagisa@gmail.com](mailto:aldo.nagisa@gmail.com)*

*Tutor adjunto: M.en C. Guadalupe Vargas Ortega. Médico Endocrinólogo. Alta especialidad en Biología de la Reproducción. Jefa de Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Matrícula: Teléfono: 55-5627-6900 Ext: 21553. Correo electrónico: [gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com)*

**Antecedentes:** En nuestro país la enfermedad cardiovascular es una de las causas más frecuentes de hospitalización y en ocasiones la muerte de los adultos mayores siendo secundaria a cardiopatía isquémica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la dislipidemia está asociada con más de la mitad de los casos globales de enfermedad de la arteria coronaria (EAC), lo que representa más de 4 millones de muertes por año. Existen múltiples estudios donde se ha evaluado la efectividad de la terapia hipolipemiente en adultos mayores mediante el uso de estatinas tanto en prevención primaria como secundaria. El estudio JUPITER evaluó la seguridad y efectividad de evolocumab ensayo clínico aleatorizado de 27.564 pacientes con enfermedad estable, en comparación con placebo, en donde se concluye que evolocumab fue igualmente eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable independientemente de si el LDL-C basal era menor de 70 o al menos 70 mg / dL y si la estatina de base tenía potencia máxima o submáxima, sin identificarse problemas importantes de seguridad. Uno de los estudios más representativos de este tipo es el IMPROVE IT en donde se incluyeron 7971 pacientes mayores de 65 años en donde se evidencio que la terapia hipolipemiente con simvastatina más ezetimiba funcionan de manera significativa para la

reducción de eventos cardiovasculares y una terapéutica con meta de LDL menor a 55 mg muestra aún un mayor beneficio. Recientemente se ha implementado el uso de iPCSK9 para lograr un óptimo control de las cifras de LDL disminuyendo la presencia de efectos secundarios con un muy buen perfil de seguridad para este tipo de medicamentos. Esto puede condicionar que el uso de estos medicamentos represente un paso importante en el control y adherencia al tratamiento de las hipercolesterolemias y el riesgo cardiovascular.

**Objetivo:** Identificar si el uso de iPCSK9 mejora la adherencia terapéutica para el control de LDL en pacientes adultos mayores, con diabetes mellitus tipo 2 en un periodo de 3 meses.

**Material y métodos:** Se estudiarán pacientes de ambos sexos con edad igual o mayor a 64 años con riesgo cardiovascular alto, con diabetes mellitus tipo 2, c-LDL superior a 100 mg pertenecientes a la clínica de diabetes y obesidad. El periodo de tiempo de la investigación abarcara de abril de 2022 a abril 2023. Estudio piloto, prospectivo, longitudinal, prolectivo, de cohortes. La manera de selección de los pacientes se realizará de tipo aleatorio. Se dispone de los recursos necesarios en nuestra institución para llevar a cabo las determinaciones a realizar (laboratoriales, equipo de bioimpedancia, los medicamentos en cuestión: evolocumab, atorvastatina y ezetimiba) así como los recursos de personal y logísticos. Los criterios de exclusión son: enfermedad renal crónica estadio 5, presencia de alguna enfermedad terminal e incapacidad para comprender los cuestionarios que se aplicaran.

**Análisis estadístico:** Se utilizará el programa estadístico SPSS-23 las variables cuantitativas se describirán con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas con porcentajes y frecuencias. La diferencia entre variables cualitativas será evaluada con prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La diferencia entre variables cuantitativas será evaluada mediante ANOVA de medidas repetidas. Se considerará una p menor a 0.05 como estadísticamente significativa. Utilizando los datos del artículo de Koren et. al en donde se evaluó el numero de pacientes mayores de 64 años que descontinuaron la terapéutica fue de 28% (n:101). Se utilizo la formula para diferencia de proporciones. Con un error del 20%, se calculo un tamaño de muestra de 10 pacientes por grupo.

**Experiencia del grupo:** El grupo está calificado para la evaluación, seguimiento y tratamiento de los pacientes con dislipidemias. Los investigadores tienen experiencia en la recolección de datos y análisis de la información.

**Tiempo a desarrollarse:** 1 año

**Palabras clave:** iPCSK9, Adherencia a tratamiento, Paciente geriátrico, Dislipidemia. Riesgo cardiovascular.

## **II. Marco teórico**

El Instituto Nacional de Geriátría define a la vejez en México como la etapa de la vida cuyo inicio tiene lugar a los 65 años (1). En esta etapa se presentan cambios fisiopatológicos específicos que afectan a todos los aparatos y sistemas corporales, los cuales tienen una amplia repercusión clínica y deben reconocidos por los clínicos para tener una calidad en la atención óptima al maximizar los beneficios y disminuir riesgos.

### **Sarcopenia**

La sarcopenia se define como un trastorno musculoesquelético generalizado y progresivo en donde existe una pérdida acelerada de masa y función muscular, lo que se asocia con una mayor prevalencia e incidencia de caídas, deterioro funcional, fragilidad y por lo tanto en una mayor morbimortalidad (2). Los adultos mayores enfrentan una mayor afectación de estas distintas entidades las cuales se pueden exacerbar con el uso de medicamentos cuyos efectos secundarios principales sean a nivel muscular como lo son las estatinas.

### **Fragilidad**

La fragilidad es un estado de reserva fisiológica reducida que va más allá de lo que se espera en un envejecimiento normal predisponiendo a una mayor vulnerabilidad de un organismo a los factores estresantes, siendo este un proceso acumulativo a lo largo del tiempo que confluyen en una menor reserva funcional para responder a factores estresantes de manera aguda. La prevalencia estimada aumenta con la edad; en las personas de 65 a 69 años se reporta en 4%, sin embargo, en las personas de 80 a 86 años llega a ser tan elevado como un 16%. (3). Actualmente no existe un estándar de oro para diagnosticar fragilidad sin embargo se reconoce que el fenotipo se basa en 5 criterios predeterminados los cuales engloban una pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad muscular, marcha lenta y comportamiento sedentario. Se desarrolló la evaluación FRAIL en donde la presencia de afección de 3 o más de estas áreas se considera diagnóstico y de 1 a 2 afecciones se considera que el paciente tiene una predisposición (4).

## **Caídas**

La Organización mundial de la salud (OMS) define la caída como un evento involuntario que ocurre en la pérdida del equilibrio y lleva el cuerpo al suelo u otra superficie. Las tasas de morbimortalidad son mayores en las personas con más de 60 años. Debido a los cambios previamente mencionados en la población mayor existe una mayor incidencia, la cual puede llegar hasta el 30% (5).

Estas 3 entidades (sarcopenia, fragilidad y caídas) forman un círculo vicioso que es altamente prevalente en la vejez y conllevan a un deterioro en la calidad de vida, con aumento de la morbimortalidad en este grupo etario.

## **Síndrome de polifarmacia**

El termino es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “utilización de cuatro o más fármacos en forma simultánea en adultos mayores”. Este uso excesivo de drogas farmacológicas, provocan altos porcentajes de adultos mayores con efecto cascada en consumo de fármacos, provocando efectos desfavorables en capacidad de suplir necesidades básicas, asociándose potencialmente con malos indicadores de salud prevenibles, desencadenando la presencia de síndromes geriátricos, y por consiguiente aumentando gastos de salud del paciente, familia y sociedad. (19)

## **Adulto mayor y riesgo cardiovascular**

En nuestro país la enfermedad cardiovascular es una de las causas más frecuentes de hospitalización y en ocasiones la muerte de los adultos mayores siendo secundaria a cardiopatía isquémica. Existe una amplia predisposición de considerar a la enfermedad coronaria una consecuencia inevitable del envejecimiento, sin embargo, estudios con informes de autopsias en este grupo de pacientes contienen descripciones de dimensiones cardiacas, válvulas y arterias coronarias sin acumulación de placa, por lo cual estas dos entidades no deben deberían emplearse como sinónimos. (5). Tenemos un amplio grupo de enfermedades con un pico de incidencia en el adulto mayor que elevan el riesgo cardiovascular, siendo las 2 principales la presencia de hipertensión arterial sistémica y la

presencia de diabetes mellitus tipo 2; cuyo control disminuye de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, también se agregan 2 entidades que suelen coexistir las cuales son dislipidemia y obesidad, teniendo tal importancia que la OMS estima que la dislipidemia está asociada con más de la mitad de los casos globales de enfermedad de la arteria coronaria (EAC), lo que representa más de 4 millones de muertes por año. Además, se ha demostrado que los adultos mayores tienen una proporción sustancialmente incrementada de dislipidemia teniendo un perfil altamente aterogénico (aumento en los niveles de LDL y disminución en los niveles de HDL) lo que aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular. La OMS estima que la dislipidemia está asociada con más de la mitad de los casos globales de EAC, lo que representa más de 4 millones de muertes por año.

Dentro de los cambios propios del envejecimiento se encuentra un aumento en la grasa corporal con una distribución de predominio en la región abdominal, aumento en la liberación de ácidos grasos libres y disminución en la capacidad oxidativa de los tejidos, lo que conduce al perfil lipídico aterogénico.

### **Uso de estatinas y riesgo cardiovascular**

Existen múltiples estudios donde se ha evaluado la efectividad de la terapia hipolipemiente en adultos mayores mediante el uso de estatinas tanto en prevención primaria como secundaria. Uno de los primeros estudios en evaluar esta eficacia se llevó a cabo en 1992, en donde el uso de lovastatina redujo el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en 37% (6). En el estudio CARDS se reportó disminución de los MACE, con el uso de atorvastatina en forma preventiva; una parte de esta población consistía en adultos mayores, en donde el beneficio se conservó (7). Mientras que, en el estudio CHS (Cardiovascular Health Study) se demostró que el uso de estatinas en adultos mayores de 65 años sin enfermedad arterial coronaria redujo significativamente la mortalidad por todas las causas incluidos los eventos cardiovasculares (ECV) (8). En cuanto a prevención secundaria el estudio Heart Protection Study (HPS) fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado que estudió el uso de estatinas (simvastatina) en pacientes de 40 a 80 años con EAC conocida o enfermedad arterial periférica oclusiva. Este ensayo concluyó, después de un seguimiento de

5 años, que había fue una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, las muertes relacionadas con la ECV, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y las revascularizaciones coronarias en pacientes que tomaban simvastatina y que estos beneficios se conservan bien en los pacientes adultos mayores (65 a 79 años) (9). Uno de los estudios más representativos de este tipo es el IMPROVE IT en donde se incluyeron 7971 pacientes mayores de 65 años en donde se evidenció que la terapia hipolipemiente con simvastatina más ezetimiba funcionan de manera significativa para la reducción de eventos cardiovasculares y una terapéutica con meta de LDL menor a 55 mg muestra aún un mayor beneficio (10).

Los principales medicamentos utilizados para disminuir los niveles de colesterol son las estatinas, sin embargo, a pesar de su ampliamente demostrado beneficio cardiovascular a largo plazo, estas no carecen de efectos secundarios y el grupo etario de adultos mayores son los que tienen una mayor propensión a desarrollarlos, dentro de los cuales destacan los siguientes:

### **Efectos secundarios de las estatinas**

La hepatotoxicidad, reconocida por la elevación de los niveles de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST), es otro efecto adverso que explica la interrupción del tratamiento con estatinas en adultos mayores. Se ha sugerido que se suspendan las estatinas si hay elevación de AST o ALT más de 3 veces el valor normal en 2 mediciones sucesivas en esta población. Las estatinas también deben suspenderse por miopatía (definida como elevación de la creatinina quinasa > 10 veces lo normal) y / o rabdomiólisis (miopatía + elevación de creatinina). Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir esta complicación debido al deterioro de la función renal con la edad y otras comorbilidades (11). Por otra parte, existe preocupación sobre un mayor riesgo de aparición de diabetes tipo 2. La diabetes mellitus con el uso de estatinas puede dar lugar a la interrupción o la dosificación subóptima de las estatinas. Estas entidades pueden aumentar la aparición de las múltiples comorbilidades propias de los adultos mayores mediante el uso de estatinas y sus efectos secundarios ya comentados que al ocasionar trastornos musculares generan/propician

las siguientes afecciones: síndrome de caídas, síndrome de fragilidad, y como factor agregado el desarrollo de síndrome de polifarmacia.

### **Inhibidores de la proteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9**

La proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) juega un papel importante en la regulación de la homeostasis del colesterol. Al unirse a los receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y promover su degradación lisosomal, PCSK9 reduce la captación de LDL, lo que conduce a un aumento en las concentraciones de colesterol LDL. Las mutaciones de ganancia de función en PCSK9 asociadas con colesterol LDL alto y enfermedad cardiovascular prematura se han implicado causalmente en la fisiopatología de la hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. Por el contrario, las mutaciones de pérdida de función expresadas con más frecuencia en PCSK9 se asocian con una reducción del colesterol LDL y del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el desarrollo de enfoques terapéuticos que inhiben la función de PCSK9 ha atraído una atención considerable por parte de los médicos y la industria farmacéutica para el manejo de la hipercolesterolemia y el riesgo de enfermedad cardiovascular asociada. Los ensayos clínicos que prueban la seguridad y eficacia de los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 han mostrado disminuciones dependientes de la dosis en el colesterol LDL (44% -65%), apolipoproteína B (48% -59%) y lipoproteína (a) (27% -50%), sin efectos adversos importantes en pacientes de alto riesgo, incluidas aquellos con intolerancia a las estatinas.

Por lo tanto, la inhibición de PCSK9 es muy prometedora como opción terapéutica para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y accidentes cerebrovasculares. Actualmente, las estatinas son los agentes de primera línea recomendados para reducir los niveles de LDL. Al inhibir competitivamente la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis de colesterol endógeno, las estatinas reducen la reserva reguladora del colesterol intracelular, que a su vez activa la transcripción de receptores de LDL (LDL-R), un proceso bajo el control de la proteína de unión al elemento regulador de esterol. Aunque se ha demostrado consistentemente que la acción reductora del colesterol de las estatinas se traduce en menos eventos cardiovasculares,

persiste el riesgo residual en un gran número de casos, debido a la proporción de personas tratadas con estatinas que no alcanzan los niveles deseables de LDL o la presencia de otros rasgos que predisponen a la ECV, incluidas las lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas o los triglicéridos plasmáticos altos (12).

Dentro de los fármacos de reciente salida al mercado se encuentran los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9 (iPCSK9) los cuales fueron investigados en el estudio JUPITER, el cuál evaluó la seguridad y efectividad de evolocumab en un ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó a 27,564 pacientes comparados con placebo, en donde se concluyó que evolocumab fue igualmente eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable independientemente de si el LDL-C basal era menor de 70 o al menos 70 mg/dL e independientemente de si la estatina de base tenía potencia máxima o submáxima, además sin identificarse problemas importantes de seguridad (13). Otro estudio donde se evaluó la importancia de evolocumab es el FOURIER en donde se concluyó que la inhibición de PCSK9 con evolocumab en un contexto de terapia con estatinas redujo los niveles de colesterol LDL a una mediana de 30 mg/dL y redujo el riesgo de eventos cardiovasculares (14).

### **Adherencia terapéutica**

La adherencia terapéutica es un comportamiento del paciente hacia la toma de la medicación. La OMS la definió como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (15). Tiene carácter dinámico y está influenciada por múltiples factores (16). La adherencia al tratamiento generalmente se expresa como una variable dicotómica (adherente vs no adherente) o bien como porcentaje en función de las dosis tomadas de la medicación prescrita durante un periodo de tiempo determinado (de 0% a 100%) (17).

Conocer el grado de adherencia terapéutica del paciente es de gran importancia a la hora de evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos prescritos. Por ejemplo,

si el grado de adherencia fuera inferior al deseable y no se alcanzasen los objetivos clínicos deseados, podría producirse una intensificación del tratamiento prescrito o la sustitución de un tratamiento por otro con peor perfil de seguridad o con un coste superior. Por este motivo, es necesario que los profesionales sanitarios dispongamos de herramientas para valorar la adherencia al tratamiento y su resultado nos ayude a tomar decisiones en cuanto a las intervenciones más apropiadas para cada paciente. Al ser la adherencia terapéutica un comportamiento que puede variar a lo largo del tiempo, es necesario medirla y reevaluarla periódicamente (17).

Uno de los cuestionarios más conocidos y utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación es el cuestionario de Morisky-Green. La primera versión consta de cuatro preguntas de respuesta dicotómica sí o no para valorar las barreras para una correcta adherencia terapéutica. En la literatura, esta prueba también se denomina Medication Adherence Questionnaire (MAQ) o 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) (14). Ha sido validado en una gran variedad de patologías crónicas y poblaciones como: hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad de Parkinson, enfermedad cardiovascular y en pacientes mayores con patologías crónicas. (18)

Este cuestionario consiste en realizar al paciente cuatro preguntas de respuesta dicotómica sí o no sobre sus actitudes ante la medicación de forma entremezclada durante la entrevista clínica. Si las actitudes no son correctas, se asume que el paciente no es adherente al tratamiento. Se considera que el paciente es adherente al tratamiento si responde correctamente a las cuatro preguntas, es decir, No/Sí/No/ No.

- 1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
- 2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

La prueba de Morisky original presentan ventajas respecto a otros cuestionarios ya que tienen un uso muy generalizado tanto en diferentes patologías, poblaciones, y países, por lo que son muy utilizados en investigación. Además, tienen una alta concordancia con los datos

obtenidos a partir de dispositivos electrónicos o los registros de dispensación de la medicación. Ambas pruebas son recomendados para su aplicación durante la práctica clínica diaria. (18)

### **Cuestionario sobre la satisfacción de los pacientes con el tratamiento**

Ante la relevancia clínica de conocer la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, investigadores han desarrollado un cuestionario llamado Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication versión 1.4 (TSQM), el cual ha sido validado entre individuos con diferentes condiciones crónicas de enfermedad (20).

La validez y confiabilidad del TSQM han sido demostradas en inglés, español, árabe y francés, proveyendo una herramienta sólida para evaluar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento médico para tratar variadas condiciones de enfermedad. El TSQM (versión 1.4) mide la satisfacción de las últimas dos o tres semanas o desde la última vez que el paciente tomó la medicación. Se sugiere que el TSQM se aplique como una medida auto relatada. Consta de 14 preguntas, distribuidas en 4 dominios: eficacia, efectos secundarios, conveniencia y satisfacción global. Las respuestas son medidas en una escala Likert de 5 o 7 puntos y una respuesta dicotómica (pregunta 4). Las puntuaciones en los dominios del TSQM (versión 1.4) son calculadas conforme recomendadas por los autores del instrumento. La puntuación varía de 0 a 100 en cada dominio y, cuanto más alta la puntuación, mayor la satisfacción del paciente con el medicamento (21).

### **III. Planteamiento del problema**

Los pacientes adultos mayores presentan un grupo etario con aumento en el riesgo cardiovascular debido a la presencia de múltiples comorbilidades predisponentes a padecer o aumentar los eventos cardiovasculares mayores como lo son: infarto agudo al miocardio con y sin elevación del segmento ST, angina microvascular, eventos cerebrovasculares isquémicos y la presencia de insuficiencia arterial periférica. En este grupo de pacientes existe un claro beneficio a largo plazo en el control de las cifras de colesterol LDL con base en su riesgo cardiovascular, debido al control de las placas ateromatosas, así como la regresión en estas mismas con un control intensivo. Para lograr metas es muy frecuentemente

necesario la administración de estatinas de alta potencia en sinergismo con un inhibidor del receptor Niemann-Pick C1L1 intestinal, lo que representa un reto importante en la adherencia farmacológica en este tipo de pacientes debido a la presencia de efectos secundarios a nivel muscular, como dolor muscular, debilidad muscular y un aumento en la incidencia de síndromes propios de esta población (síndrome de fragilidad y síndrome de caídas). Recientemente se ha implementado el uso de iPCSK9 para lograr un óptimo control de las cifras de LDL, disminuyendo la presencia de efectos secundarios con un muy buen perfil de seguridad para este tipo de medicamentos. El uso de estos medicamentos puede asociarse a un mejor control, disminución del riesgo cardiovascular y mayor adherencia al tratamiento.

#### **IV. Justificación**

Los pacientes adultos mayores tienen una mayor incidencia en el abandono del tratamiento hipolipemiante debido a la presencia de efectos secundarios potenciados por las comorbilidades presentes en este grupo etario como la sarcopenia, síndrome de polifarmacia y síndrome de fragilidad. El uso de los iPCSK9 puede representar una terapéutica eficaz para el control óptimo de las cifras de LDL con base en su riesgo cardiovascular y debido a sus pocos efectos adversos, incrementar la adherencia terapéutica.

#### **V. Objetivo general**

Objetivo primario: Identificar si el uso de iPCSK9 mejora la adherencia terapéutica para el control de LDL en pacientes adultos mayores, con diabetes mellitus tipo 2 en un periodo de 3 meses.

Objetivos secundarios: en pacientes adultos mayores:

- 1) Evaluar si el uso de iPCSK9 es más eficaz para la disminución de c-LDL en comparación con las estatinas más ezetimibe.
- 2) Comparar la adherencia entre ambos grupos utilizando el cuestionario Morisky-Green de 8 ítems.
- 3) Identificar si la mayor adherencia al tratamiento interviene en la eficacia para la disminución de c-LDL.
- 4) Comparar los efectos adversos entre ambas poblaciones, así como la prevalencia de

síndrome de polifarmacia y síndrome de fragilidad al final del estudio.

- 5) Comparar la satisfacción al tratamiento entre ambos grupos, utilizando la TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

## VI. Hipótesis del trabajo

El uso de iPCSK9 en terapia combinada con ezetimibe presentan una mayor adherencia al tratamiento a corto plazo en comparación con estatinas más ezetimibe.

## VII. Material y métodos

- a. **Diseño:** Estudio piloto, prospectivo, longitudinal, prolectivo, de cohortes.  
 b. Variables dependientes:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Adherencia	Cualitativa dicotómica	Razón	(Test de Morisky-Green). Este cuestionario consiste en realizar al paciente 7 preguntas de respuesta dicotómica sí o no sobre sus actitudes ante la medicación y 1 pregunta con 4 respuestas de forma entremezclada durante la entrevista clínica. Si las actitudes no son correctas, se asume que el paciente no es adherente al tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?</li> <li>• 2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?</li> <li>• 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?</li> <li>• 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?</li> </ul>	Se considera que el paciente es adherente al tratamiento si responde correctamente a las cuatro preguntas, es decir, No/Sí/No/ No.	0=No adherente 1=Adherente
Síndrome de polifarmacia	Cualitativa dicotómica	Nominal	Es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "utilización de cuatro o más fármacos en forma simultánea en adultos mayores"	Utiliza 4 o más fármacos en su tratamiento médico.	0= Ausencia 1= Presencia
Síndrome de fragilidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Es un estado de reserva fisiológica reducida que va más allá de lo que se espera en un envejecimiento normal predisponiendo a una mayor vulnerabilidad de un organismo a los factores estresantes. -Se reconoce que el fenotipo se basa en 5 criterios predeterminados los cuales engloba una pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad muscular, marcha lenta y comportamiento sedentario. La presencia de afección de 3 o más de estas áreas se considera diagnóstico y de 1 a 2 afecciones se considera que el paciente tiene una predisposición.	La presencia de afección de 3 o más de estas áreas se considera diagnóstico y de 1 a 2 afecciones se considera que el paciente tiene una predisposición.	0= Ausencia 1= Presencia
Síndrome de caídas	Cualitativa dicotómica	Nominal	La Organización mundial de la salud (OMS) define la caída como un evento involuntario que ocurre en la pérdida del equilibrio y lleva el cuerpo al suelo u otra superficie. Las tasas de morbimortalidad son mayores en las personas con más de 60 años de edad.	Un evento involuntario que ocurre en la pérdida del equilibrio y lleva el cuerpo al suelo u otra superficie. Las tasas de morbimortalidad son mayores en las personas con más de 60 años de edad.	0= Ausencia 1= Presencia
Miopatía por estatinas	Cualitativa dicotómica	Nominal	Elevación de la creatinina quinasa > 10 veces lo normal y / o rabdomiólisis (miopatía + elevación de creatinina)	Elevación de la creatinina quinasa > 10 veces lo normal y / o rabdomiólisis (miopatía + elevación de creatinina)	0= Ausencia 1= Presencia
Riesgo cardiovascular	Cuantitativa continua	Razón	Se refiere a la probabilidad de sufrir ECV (evento cardiovascular) en un plazo determinado. Por lo tanto, en el cálculo del riesgo cardiovascular se incluyen dos componentes distintos. Por un lado, qué manifestaciones de la ECV se incluyen: la mortalidad cardiovascular, el conjunto de las complicaciones cardiovasculares letales y no letales, las complicaciones cardio isquémicas (ya sean objetivas como el infarto agudo de miocardio o subjetivas como la angina de	Con base en las ESC se consideran paciente de alto riesgo todos los pacientes con Diabetes mellitus. Aquellos con alteración marcada de algún factor de riesgo como C-LDL mayor a 190, TA 180/110mmHg, un riesgo por SCORE mayor a 5% y menor a 10% para ECV a 10 años.	Porcentaje %

			pecho), las cerebrovasculares u otras. Por otro, puede ser variable el lapso utilizado para el cómputo: 10 años (lo más habitual), 20 años o toda la vida.		
Colesterol LDL	Cuantitativa continua	Nominal	Son proteínas transportadoras de esteres de colesterol. Llamadas Lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins)	Se tomará en cuenta su medición por método de Friedewald.	mg/dL
Colesterol no-HDL	Cuantitativa continua	Nominal	El colesterol no- HDL (colesterol total menos HDL, que considera todas las lipoproteínas que contienen Apo B)	Se tomará en cuenta la medición indirecta tomando en cuenta el valor de colesterol total menos la concentración de c-HDL	mg/dL
Colesterol HDL	Cuantitativa continua	Nominal	Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son una familia de partículas que difieren en tamaño, densidad y composición química. La heterogeneidad de las HDL resulta de la velocidad de síntesis y de catabolismo de las partículas, y de la acción de enzimas y proteínas de transporte que las remodelan continuamente. Los bajos niveles de colesterol HDL correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosis coronaria. La disminución de las HDL afecta el transporte reverso de colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de la células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo. Las HDL poseen además propiedades antiinflamatorias, anti oxidativas, antiagregatorias, anticoagulantes y profibrinolíticas in vitro.	Se tomará en cuenta la medición directa de este analito por los métodos de laboratorio con unidad de medida en mg/dL	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Nominal	Los triglicéridos (TG) son las moléculas más importantes para la reserva energética de nuestro organismo. Después de su síntesis hepática o intestinal a partir de los ácidos grasos son vehiculizados por los quilomicrones (QM) (origen intestinal) en el plasma o VLDL (origen hepático).	Se tomará en cuenta la medición directa de este analito por los métodos de laboratorio con unidad de medida en mg/dL	mg/dL
Glucosa	Cuantitativa continua	Nominal	La glucosa es el último eslabón de los carbohidratos ingeridos y tiene tres destinos principales: almacenarse en forma de glucógeno en hígado y músculos, convertirse en grasa o ser utilizada directamente	Se tomará en cuenta la medición directa de este analito por los métodos de laboratorio con unidad de medida en mg/dL	mg/dL
Hemoglobina glicada	Cuantitativa continua	Nominal	Es un derivado de la hemoglobina A1, y su mecanismo de síntesis está relacionado con el metabolismo del eritrocito. Cuando la glucosa sanguínea entra a los glóbulos rojos, produce glucosilación del grupo ε-amino de residuos lisina y los amino terminales de la hemoglobina. La fracción de hemoglobina glicosilada, que por lo normal se ubica alrededor de 5%, es proporcional a la concentración de glucosa en sangre. Dado que la vida media de un eritrocito es de unos 60 días, la concentración de HbA1c refleja la concentración media de glucosa en sangre durante las seis a ocho semanas precedentes	Se tomará en cuenta la medición directa de este analito por los métodos de laboratorio con unidad de medida porcentaje	%
Edad	Cuantitativa continua	Nominal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	0=Hombre 1=Mujer
Peso	Cuantitativa continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kg
Talla	Cuantitativa continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	Metros
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	Kg/m <sup>2</sup>
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Nominal	Enfermedad multifactorial caracterizada por una menor sensibilidad y/o secreción de insulina, e hiperglucemia crónica	Diagnostico establecido criterios ADA: Glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dL, Hemoglobina. Glicada mayor a 6.5%. Glucosa posprandial a 75gr de glucosa oral a las 2 hrs mayor de 200 mg/dL. Concentración aleatoria de glucosa mayor a 200 mg/dL con sintomatología	0=Ausencia 1=Presente
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	Nominal	Es un término que empleamos para definir el aumento de la concentración plasmática de colesterol y lípidos en la sangre, y es una condición que se encuentra asociado al desarrollo de una gran cantidad de padecimientos crónico degenerativos como obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, entre otros.	Se tomará como positivo en caso de tener concentraciones de colesterol total mayores a 200mg/dL, c-HDL menor a 40 mg/dL, Triglicéridos mayores a 150 mg/dL ó c-LDL mayor a 100mg/dL	0=Ausencia 1=Presente

Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Nominal	La Hipertensión arterial es un aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica $\geq 130/80$ mmHg.	Hipertensión grado 1 (presión sistólica 140-159 mmHg, presión diastólica 90-99 mmHg), 2). Hipertensión grado 2 (presión sistólica 160-179 mmHg, presión diastólica 100-109 mmHg), 3). Hipertensión grado 3 (presión sistólica $\geq 180$ mmHg, presión diastólica $\geq 110$ mmHg).	0=Ausencia 1=Presente
Satisfacción al tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	Es un cuestionario que mide la satisfacción con la terapia medicamentosa, considerando las últimas dos o tres semanas o desde la última vez que el paciente tomó la medicación. Se sugiere que el TSQM se aplique como una medida auto relatada. Hay 14 preguntas, distribuidas en 4 dominios: eficacia, efectos secundarios, conveniencia y satisfacción global. Las respuestas fueron medidas en una escala Likert de 5 o 7 puntos y una respuesta dicotómica (pregunta 4). Las puntuaciones en los dominios del TSQM (versión 1.4) fueron calculadas conforme recomendadas por los autores del instrumento, descrito en detalles en otro lugar. La puntuación varía de 0 a 100 en cada dominio y, cuanto más alta la puntuación, mayor la satisfacción del paciente con la medicación.	La puntuación varía de 0 a 100 en cada dominio y, cuanto más alta la puntuación, mayor la satisfacción del paciente con la medicación.	Puntos

c. Variables independientes:

- Tratamiento (iPSC9 vs. Estatina)

d. Análisis estadístico

Se utilizará el programa estadístico SPSS-23 las variables cuantitativas se describirán con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas con porcentajes y frecuencias. La diferencia entre variables cualitativas será evaluada con prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La diferencia entre variables cuantitativas será evaluada mediante ANOVA de medidas repetidas. Se considerará una p menor a 0.05 como estadísticamente significativa.

e. Población de estudio:

- Universo de estudio: Pacientes con DM pertenecientes a la clínica de Obesidad
- Periodo de estudio: Abril 2022 a Abril del 2023
- Lugar de estudio: Ciudad de México

f. Criterios de inclusión:

- Edad  $>64$  años
- Diabetes mellitus tipo 2
- Riesgo cardiovascular alto y muy alto por Sociedad Europea de Cardiología (ESC)
- C-LDL superior a 100 mg/dL

g. Criterios de Exclusión:

- Enfermedad renal crónica KDIGO G5
- No firmar el consentimiento informado

- Presencia de alguna enfermedad terminal
- Incapacidad para comprender los cuestionarios que se aplicaran

**h. Criterios de eliminación:**

- Aquellos que no realicen laboratorios al final de estudio

**Forma de asignación de grupos:**

- Se realizará de manera aleatoria.

**Método:**

**i. Diseño del estudio:**

- 1) Al momento acudir a la consulta e identificar pacientes con los criterios de inclusión señalados se les invitará a participar en el estudio. En ese momento se les dará a firmar la carta de consentimiento informado.
- 2) Se registrarán en primera consulta datos antropométricos, bioquímicos y clínicos.
- 3) Se les proveerá de Evolocumab 140 mg jeringa pre-llenada, caja con 2 jeringas. En esa cita se les enseñara la técnica de administración del medicamento. Otro grupo va a recibir tratamiento convencional con estatinas a dosis alta: atorvastatina 40 mg vía oral cada 24 h.
- 4) En ambos grupos se pedirá que tengan tratamiento con ezetimiba 10 mg vía oral cada 24 h.
- 5) Se les citará en un periodo de 3 meses para evaluar el seguimiento en donde se aplicará el cuestionario de Morinsky-Green de 4 elementos (TSQM).
- 6) En un periodo de 3 meses se evaluarán estudios laboratoriales, bioimpedancia y evaluación de síndromes geriátricos.
- 7) A lo largo del estudio se evaluarán efectos adversos relacionados con ambos tratamientos y serán clasificados de acuerdo con el CTCAE y en caso de ser mayor a grado III se suspenderá el tratamiento en cualquiera de ambos grupos.
- 8) Se les citará a los pacientes cada mes para surtimiento de dichos medicamentos, así como una amplia explicación sobre el método de utilización. Posteriormente se les otorgarán 2 citas (una inicial y una a los 3 meses del tratamiento) para la realización de laboratorios de manera ordinaria en el hospital.
- 9) Finalmente se obtendrán las variables analíticas ya descritas y se realizarán las bases de datos para análisis de la información.

## j. Cálculo del tamaño de la muestra

Utilizando los datos del artículo de Koren et. al en donde se evaluó el número de pacientes mayores de 65 años que descontinuaron la terapéutica fue de 28% (n:101). Se utilizó la fórmula para diferencia de proporciones. Con un error del 20%, se calculó un tamaño de la muestra de 10 pacientes por grupo.

## VIII. Resultados

Se estudiaron un total de 13 pacientes, los cuales fueron asignados a grupos de tratamiento distintos con base en su riesgo cardiovascular y comorbilidades, 10 al grupo de tratamiento con atorvastatina 40mg / ezetimiba 10mg y 3 al grupo de tratamiento con evolocumab 140 mg / ezetimiba 10mg. Se analizaron las variables descriptivas generales mediante Chi cuadrada en donde el 70% de la muestra eran hombres y el 30% mujeres. El riesgo cardiovascular era muy alto en el 69% y alto en el 31%. El 92% de los pacientes presentaban diabetes mellitus tipo 2 y el 8% (1 paciente) presentaba su riesgo cardiovascular alto debido a un comórbido especial de tipo hiperaldosteronismo primario, hipertensión arterial, dislipidemia y antecedente de enfermedad cardiovascular. El 85% de los pacientes presentaba dislipidemia. La adherencia terapéutica para ambos grupos fue del 70%. El 92% de los sujetos presentaban polifarmacia. Solo el 31% de los pacientes presentaban síndrome de fragilidad. Cabe destacar que ningún paciente presentó sarcopenia o miopatía. Estas variables se muestran en la Tabla 1.

Variables descriptivas generales (n=13)	
Sexo	Hombre 70% - Mujer 30%
Riesgo cardiovascular	Muy alto 69% - Alto 31%
Diabetes mellitus tipo 2	92%
Hipertension arterial sistémica	7.70%
Dislipidemia	85%
Adherencia	70%
Polifarmacia	92%
Fragilidad	31%
Sarcopenia	0%
Miopatía	0%

**Tabla 1.** Variables descriptivas generales demográficas de la población de estudio (n=13).

Las variables generales de tipo cuantitativas fueron analizadas mediante T de Student, en donde se observó que la media de edad fue de 70 años, índice de masa corporal con media de 29.8, un promedio de satisfacción al tratamiento en ambos grupos de 82% (puntuación máxima en cuestionario de 73). El colesterol total inicial se encontró con una media de 181 mg/dL con LDL inicial de 99 mg/dL, colesterol no HDL inicial de 125mg/dL, triglicéridos iniciales de 187 mg/dL calculados mediante formula de Friedewald. La glucosa media inicial fue de 152 mg/dL con HbA1c de 7.4%. Las medias finales de los analitos fue la siguiente: Colesterol total 152 mg/dL, LDL 77 mg/dL, HDL 45 mg/dL, colesterol no HDL 106 mg/dL, Triglicéridos 161 mg/dL, glucosa de 134 mg/dL y HbA1c 7.56%. Tal como se observa en la tabla 2.

Variables generales cuantitativas (n=13)	
Edad	70 $\pm$ 5 años
Peso	76.4 $\pm$ 10.7 kg
Talla	1.60 $\pm$ 0.07 mts
IMC	29.8 $\pm$ 5.04 kg/m <sup>2</sup>
Satisfacción a tratamiento	59.9 $\pm$ 8.3
Colesterol inicial	181 $\pm$ 58 mg/dL
LDL inicial	99 $\pm$ 38 mg/dL
HDL inicial	47 $\pm$ 18 mg/dL
Colesterol no HDL inicial	125 $\pm$ 39 mg/dL
Trigliceridos iniciales	187 $\pm$ 60 mg/dL
Glucosa inicial	132 $\pm$ 39 mg/dL
Hemoglobina glicada inicial	7.4 $\pm$ 1.51 %
Colesterol final	152 $\pm$ 38 mg/dL
LDL final	77 $\pm$ 27 mg/dL
HDL final	45 $\pm$ 15 mg/dL
Colesterol no HDL final	106 $\pm$ 35 mg/dL
Trigliceridos final	161 $\pm$ 60 mg/dL
Glucosa final	134 $\pm$ 44 mg/dL
Hemoglobina glicada final	7.56 $\pm$ 1.5 %

**Tabla 2.** Media de variables cuantitativas generales, demográficas y bioquímicas (n=13).

Se procedió al análisis de las variables cuantitativas pareadas por grupos mediante T de Student para muestras pareadas en donde solo se logró la significancia estadística para el grupo de IMC y satisfacción al tratamiento resultando mejor el uso de iPCSK9. En cuanto al objetivo primario el cual es la evaluación de la adherencia terapéutica se observó que los pacientes del grupo iPCSK9 fueron adherentes en el 100% en comparación con el grupo de estatinas donde solo se obtuvo un 60%, sin embargo esta p no fue estadísticamente significativa. Dichos resultados se observan desglosados en la Tabla 3.

Variables cuantitativas por grupos			
Parámetro	Estatina n=10	iPCSK9 n=3	p
Edad	70 ± 6 años	70 ± 4 años	0.966
Peso	77 ± 12 kg	74 ± 8 kg	0.666
Talla	1.57 ± 0.048 mts	1.69 ± 0.10 mts	0.197
IMC	31.08 ± 5.015 kg/m <sup>2</sup>	25.8 ± 1.2 kg/m <sup>2</sup>	0.01
Satisfacción de tratamiento	56.4 + 5.7	71.6 + 1.5	<0.001
Colesterol inicial	172 ± 55 mg/dL	209 ± 67 mg/dL	0.455
LDL inicial	91 ± 35 mg/dL	125 ± 40 mg/dL	0.252
HDL inicial	45 ± 17 mg/dL	53 ± 25 mg/dL	0.61
Colesterol No HDL inicial	128 ± 43 mg/dL	115 ± 22 mg/dL	0.525
Triglicéridos iniciales	198 ± 64 mg/dL	149 ± 15 mg/dL	0.047
Glucosa inicial	132 ± 37 mg/dL	131 ± 56 mg/dL	0.988
Hemoglobina glicada inicial	7.2 ± 1.4 %	7.8 ± 2 %	0.724
Colesterol final	153 ± 42 mg/dL	150 ± 30 mg/dL	0.988
LDL final	80 ± 28 mg/dL	68 ± 28 mg/dL	0.57
HDL final	42 ± 12 mg/dL	55 ± 23 mg/dL	0.425
Colesterol No HDL final	109 ± 38 mg/dL	95 ± 25 mg/dL	0.428
Triglicéridos finales	168 ± 68 mg/dL	135 ± 12 mg/dL	0.174
Glucosa final	131 ± 48 mg/dL	141 ± 36 mg/dL	0.717
Hemoglobina glicada final	7.6 ± 1.6 %	7.3 ± 1.4 %	0.736
Creatinfosfoquinasa	149 ± 107 mg/dL	92 ± 26 mg/dL	0.154
Sexo	Hombre 70% - Mujer 30%	Hombres 67% - Mujer 33%	1
Riesgo cardiovascular	Muy alto 90% - Alto 10%	Alto 100%	0.014
Diabetes mellitus tipo 2	100%	67%	0.231
Hipertensión arterial sistémica	90%	100%	1
Dislipidemia	80%	100%	1
Adherencia	60%	100%	0.497
Polifarmacia	90%	100%	1
Fragilidad	30%	33%	1

**Tabla 3.** Media de las variables cuantitativas por grupos de tratamiento (n=13).

En cuanto al control metabólico de los distintos grupos de tratamiento se realizó el análisis de significancia estadística mediante el uso de T de Student para muestras pareadas, donde no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos de tratamiento en ninguno de los parámetros (Colesterol total, LDL, HDL, Colesterol no HDL, Triglicéridos, Glucosa y HbA1c). Tal como se observa en la tabla 4.

Significancia en control metabólico		
Parámetro	Estatinas	iPCSK9
Colesterol total	0.167	0.213
LDL	0.277	0.219
HDL	0.429	0.423
Colesterol no HDL	0.164	0.229
Trigliceridos	0.3	0.381
Glucosa	0.95	0.6
Hemoglobina glicada	0.145	0.417

**Tabla 4.** Significancias estadísticas en control metabólico por grupo de tratamiento (n=13).

## IX. Discusión

Nuestro estudio muestra una mayor adherencia al tratamiento en el grupo con iPCSK9 en comparación con el grupo de estatinas, sin embargo no se logró la significancia estadística debido al tamaño de la muestra, nuestro objetivo primario se logró de manera parcial, se ampliara el tamaño de la muestra en un estudio subsecuente para valorar o no la significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento. Nuestro segundo objetivo primario fue el control de los parámetros metabólicos en donde mediante la media de las características cuantitativas por grupo se observa una menor cantidad de colesterol LDL y colesterol no HDL en el grupo de iPCSK9, las cuales representan la mayor carga aterogénica y por ende el incremento en el riesgo cardiovascular de los pacientes, en comparación con el grupo de estatinas, sin embargo no se logró una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los objetivos secundarios se observó diferencias en la literatura en cuanto a la frecuencia de distintas afecciones. No se observó a ningún paciente con presencia de sarcopenia, a diferencia de estudios previos en población de adultos mayores en donde se reportan incidencias de hasta 22% <sup>(22)</sup>. La prevalencia de miopatía en nuestra población fue

de 0% en comparación con lo descrito en la literatura reciente en donde se reporta un máximo de 15% y un mínimo de 5%, en ninguno de los paciente se presentó rabiomíolisis durante el estudio, esto pone en consideración la menor prevalencia de efectos secundarios en nuestra población <sup>(23)</sup>.

Se observo una mayor incidencia del síndrome de fragilidad de nuestra población en comparación con la más reciente literatura donde se reporta una incidencia máxima de 17% y en nuestra población es de un 30%, esto puede deberse a que nuestra población en específico fue seleccionada mediante un riesgo cardiovascular alto y muy alto por lo cual tienen múltiples comorbilidades que comprometen su integridad funcional<sup>(24)</sup>.

Por último observamos en nuestra población un aumento en la prevalencia de síndrome de polifarmacia reportándose en la literatura cifras de 45 a 55%, sin embargo en nuestra población obtuvimos una prevalencia del 92%, teniendo como sesgo las características de la población en donde cuentan con múltiples comorbilidades y un riesgo cardiovascular elevado por lo cual el tratamiento médico óptimo para el control de enfermedades y prevención de las mismas consta de múltiples medicamentos<sup>(25)</sup>.

## **X. Conclusiones**

El presente estudio prospectivo tiene como conclusión que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la adherencia terapéutica entre los grupos de tratamiento estatina vs iPCSK9, tampoco hay una diferencia estadísticamente significativa en el control metabólico de los paciente entre ambos grupos.

Observamos una mayor prevalencia en nuestra población de estudio de síndromes geriátricos: polifarmacia y fragilidad. Aunado a una disminución en la prevalencia de sarcopenia y miopatía por estatinas.

Sin embargo por el tamaño de la muestra no se logró la significancia estadísticas para las distintas variables, por lo cual esto deja un precedente para un aumento en el tamaño de la muestra para estudios posteriores con el fin de evaluar de una manera adecuada y significativa las diferencias entre las estatinas y los iPCSK9.

## **XI. Aspectos éticos**

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la presente investigación se considera con riesgo mínimo.

La ética de esta investigación respeta de forma primordial los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la Asamblea de Brasil en 2013, tomando como principio básico el Artículo 8 que se basa en el respeto por el individuo, su derecho de autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) tal como se menciona en los Artículos 20, 21 y 22, incluyendo la participación en la investigación, así como el lineamiento del Comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mi deber como investigador es solamente hacia el paciente (en este caso el Médico) tal como se norma en el Artículo 2, 3 y 10; el cual participará en mi investigación de manera voluntaria y sin presión o chantaje de ningún tipo como lo estipula el artículo 16 y 18, siempre y cuando exista la necesidad de llevar a cabo una investigación como se garantiza en el artículo 6, el bienestar del paciente debe estar siempre por encima de los intereses científicos o sociales según lo dictado en el artículo 5, y por último se respetará el artículo 9 donde se comenta que las consideraciones éticas deben tomarse de acuerdo a las leyes y regulaciones. Los documentos que conforman la base de datos serán manejados en forma confidencial y únicamente los investigadores tendrán acceso a ellos, el investigador principal será el encargado de la recolección de datos, así como del resguardo de los mismos. Dado que se aplicará encuesta y se manejarán datos personales, será necesario solicitar una carta de consentimiento informado del Médico (anexo 1), en la cual se incluye fecha y nombre de quien lo solicita, así como los beneficios de su participación. Se pedirá la aprobación del estudio por el Comité local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y autorización del jefe de servicio de endocrinología. Con base en los artículos 17 y 65 de la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes.

El procedimiento para garantizar la confidencialidad de la información obtenida se rige por los estándares de ética profesional en donde solo los investigadores tendrán acceso a esta

información para su análisis.

El proceso para la obtención del consentimiento informado será una vez identificado los criterios de inclusión y exclusión. El investigador asociado Jesús Iván Castro Murillo le explicará en que consisten los riesgos, beneficios y proceso para incluirse en el protocolo de estudio.

**XII. Forma de selección de participante:** Se realizará una asignación aleatoria para recibir el tratamiento con estatinas o evolocumab a los pacientes que cumpla con los criterios de selección y autoricen su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado. La selección se llevará a cabo de manera imparcial, sin sesgo social, racial, preferencia sexual y cultural, respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes.

### **XIII. Financiamiento**

La institución cuenta con los recursos humanos, materiales y logísticos para llevar a cabo el proyecto.

#### **Recursos, financiamiento y factibilidad**

Se requiere de la utilización de medicamentos que se encuentran incluidos actualmente en el cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social los cuales son: ezetimiba tabletas de 10mg, Atorvastatina tabletas de 20 mg y evolocumab jeringas de 140mg. Se les citara a los pacientes mes cada mes para surtimiento de dichos medicamentos, así como una amplia explicación sobre el método de utilización. Posteriormente se les otorgarán 2 citas (una inicial y una a los 3 meses del tratamiento) para realización de laboratorios de manera ordinaria en el hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda en donde se obtendrán las variables analíticas ya descritas. Se otorgará 1 cita (a los 3 meses del tratamiento) para la realización de análisis corporal por bioimpedancia, equipo con el cual se cuenta en el servicio de endocrinología. Este estudio no requiere de financiamiento económico debido a que son recursos con las que ya se cuentan en la institución.

#### **XIV. Bibliografía**

1. Martínez, Adriana Ivette Macías. *Instituto Nacional de Geriátría*. Diss. Instituto Nacional de Salud Pública, 2015.
2. Cruz-Jentoft, Alfonso J., and Avan A. Sayer. "Sarcopenia." *The Lancet* 393.10191 (2019): 2636-2646.
3. Khan, Kashif T., Kaveh Hemati, and Anne L. Donovan. "Geriatric physiology and the frailty syndrome." *Anesthesiology clinics* 37.3 (2019): 453-474.
4. Cesari, Matteo, Riccardo Calvani, and Emanuele Marzetti. "Frailty in older persons." *Clinics in geriatric medicine* 33.3 (2017): 293-303.
5. Noale, Marianna, Federica Limongi, and Stefania Maggi. "Epidemiology of cardiovascular diseases in the elderly." *Frailty and Cardiovascular Diseases* (2020): 29-38.
6. D'Agostino RB, Kannel WB, Stepanians MN, D'Agostino LC. Efficacy and tolerability of lovastatin in elderly hypercholesterolemic patients. *Clin Ther*. 1992 Jan-Feb;14(1):68-76.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
8. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al. Terapia con Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima a reductasa (estatinas) y riesgo asociado de incidentes cardiovasculares en adultos mayores: evidencia del Estudio de salud cardiovascular. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (12): 1395-1400.
9. Grupo Colaborativo del Estudio de Protección Cardíaca. MRC / BHF Heart Protection Study sobre la reducción del colesterol con simvastatina en 20 536 individuos de alto riesgo: un ensayo aleatorizado controlado con placebo. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 7-22.
10. Cannon, Christopher P., et al. "Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 372.25 (2015): 2387-2397.

11. Shanmugasundaram, Madhan, Steven J. Rough y Joseph S. Alpert. "Dislipidemia en el anciano: ¿debe tratarse?." *Cardiología clínica* 33.1 (2010): 4-9.
12. Bergeron, Nathalie, et al. "Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk." *Circulation* 132.17 (2015): 1648-1666.
13. Masson, Walter, and MARIANO GIORGI. "Eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de los inhibidores de la PCSK9." *Revista argentina de cardiología* 88.2 (2020): 153-163.
14. Sabatine, Marc S. y col. "Evolocumab y resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular". *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra* 376.18 (2017): 1713-1722.
15. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland: World Health Organisation; 2003.
16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
17. Pagès-Puigdemont, Neus, and M. Isabel Valverde-Merino. "Métodos para medir la adherencia terapéutica." *Ars Pharmaceutica (Internet)* 59.3 (2018): 163-172.
18. Nguyen T, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Mar;77(3):427-45.
19. Sánchez-Rodríguez, José R., et al. "Polifarmacia en adulto mayor, impacto en su calidad de vida. Revisión de literatura." *Revista de Salud Pública* 21 (2020): 271-277.
20. Atkinson MJ, Sinha A, Hass S, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:12.
21. Liberato, Ana Carolina Sauer, et al. "Satisfacción con medicación en el tratamiento de enfermedad coronaria: propiedades psicométricas del Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication." *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 24 (2016).

22. Bermúdez, Christopher Rojas, Aldair Buckcanan Vargas, and Gabriela Benavides Jiménez. "Sarcopenia: abordaje integral del adulto mayor: Revisión de tema." *Revista Médica Sinergia* 4.5 (2019): 24-34.
23. Andraca, Raúl Ariza, José Halabe Cherem, and Alberto Lifshitz Guinzberg. "Intolerancia y miopatía por estatinas." *Acta médica Grupo Ángeles* 18.3 (2020): 290-295.
24. Abizanda Soler, Pedro. "Actualización en fragilidad." *Rev. esp. geriatr. gerontol.*(Ed. impr.) (2010): 106-110.
25. Sánchez-Pérez, Herlinda, Francisco Javier Ramírez-Rosillo, and Raúl Carrillo-Esper. "Polifarmacia en el adulto mayor. Consideraciones en el perioperatorio." *Revista Mexicana de Anestesiología* 45.1 (2022): 40-47.

## **XV. ANEXOS**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN**  
**PROTOCOLO DE INVESTIGACION.**

**Nombre del estudio:** Adherencia al tratamiento y control de riesgo cardiovascular de adultos mayores con iPCSK9 mayores

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2022.

**Número de registro:** \_\_\_\_\_

**Justificación y objetivo del estudio:** Los adultos mayores de 65 años tienen una mayor incidencia en el abandono del tratamiento para el control de sus lípidos (grasas en sangre), debido a la presencia de efectos secundarios de los medicamentos, así como enfermedades propias de la edad como la disminución de la masa muscular (sarcopenia), la predisposición a caídas y el uso de muchos medicamentos (polifarmacia). Recientemente existen otros medicamentos para el control de lípidos (grasas en sangre), que a pesar de que son inyectados, no provocan efectos secundarios importantes y podrían aumentar la adherencia a los medicamentos, además de lograr un mejor control.

El objetivo del estudio es comparar el uso de medicamentos orales con este medicamento inyectado (evolcumab) en cuanto a la capacidad para bajar los lípidos (grasas en sangre), así como la adherencia al tratamiento (qué tanto se usa de forma indicada el medicamento) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un periodo de 3 meses.

**Procedimiento:** Se le invita a participar en este estudio en donde de forma inicial se tomarán algunos datos de su expediente como peso, estatura, perímetro de cintura, antecedentes de enfermedades y tratamientos y los estudios de laboratorio que usualmente se le hacen para su consulta en Endocrinología. Posteriormente, se le realizará un estudio de bioimpedancia para saber la cantidad de músculo y grasa que tiene. Este estudio no duele y solo se requiere que se acueste en una mesa de exploración, sin objetos metálicos y con las manos y pies desnudos. Se

le darán recetas para dos tipos de medicamentos: dos medicamentos orales (atorvastatina y ezetimibe) o un medicamento inyectable y uno oral (evolocumab y ezetimibe). En caso de que se le asigne a medicamento inyectable, deberá acudir por el a la farmacia y regresar a la clínica para que se le aplique por primera vez y se le enseñe la técnica de aplicación. Posteriormente usted deberá aplicarse el medicamento cada 15 días y, cada mes, deberá acudir a la clínica para que se le surta su receta y se le hagan algunas preguntas sobre su tratamiento. Al mes tres, se le pedirán nuevos estudios de laboratorio (como se hace usualmente en su seguimiento en la clínica), se le realizara un estudio de bioimpedancia y se le pedirá que conteste una preguntas finales. En caso de que presente alguna reacción a los medicamentos, podrá llamar al teléfono del investigador que está colocado al final de esta hoja (usted tendrá una copia), quien le indicará acudir a la consulta o bien al servicio de Admisión Continua del hospital.

**Posibles riesgos y molestias:** Su participación no tendrá ningún costo para usted y tampoco recibirá ningún tipo de remuneración, con base en los artículos 17 y 65 del reglamento en la Ley general de salud existe un riesgo mayor al mínimo por la inyección de evolocumab y toma de laboratoriales como puede ser dolor, moretón o inflamación los cuales en la mayoría de los casos remiten de manera rápida.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** no existe ningún beneficio de forma directa, de forma indirecta, cualquiera de los dos tratamientos a que sea asignado, servirá para bajar sus lípidos (grasas en sangre) y con esto disminuirá la posibilidad de tener algunas enfermedades cardiacas.

**Participación o retiro:** Si usted no quiere participar o desea salir del estudio en cualquier momento de la investigación, es su derecho y no afectara de ninguna forma su seguimiento en la consulta de Endocrinología.

**Privacidad y confidencialidad:** La información proporcionada será confidencial, en ningún momento se reconocerá su nombre, ya que se le asignará un código desde el inicio del estudio. Todos los datos provistos por usted serán analizados de forma anónima por un computador que solo usara los códigos numéricos.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:** Investigadores responsables: M en C. Aldo Ferreira Hermosillo, investigador principal, Teléfono: 5556276900 ext. 21913, correo electrónico: [aldo.nagisa@gmail.com](mailto:aldo.nagisa@gmail.com); Investigador

asociado Jesús Ivan Castro Murillo, Médico residente de endocrinología, Teléfono: (664) 3616057, correo electrónico: [ivan.castro@live.com](mailto:ivan.castro@live.com). Co-tutor: M.enC. Guadalupe Vargas Ortega. Jefa del servicio de endocrinología. Teléfono: 5556276900 ext. 21551, correo electrónico: [guadalupe.vargas@imss.gob.mx](mailto:guadalupe.vargas@imss.gob.mx).

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso bloque “B” de la unidad de congresos, colonia doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

---

Firma de quien obtiene el consentimiento

---

**Nombre, dirección, relación y firma**

(Testigo 1)

firma

---

**Nombre, dirección, relación y**

(Testigo 2)

## TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)

### Cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento

Instrucciones: Piense por unos minutos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando en este estudio clínico. Nos interesa que evalúe durante las últimas dos a tres semanas o desde la última vez que lo tomó, la eficacia, los efectos secundarios del medicamento, y si resulta práctico tomarlo. En cada pregunta, coloque una sola marca al lado de la respuesta que corresponde mejor a su experiencia particular.

#### **1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.**

- 1 Sumamente insatisfecho(a)
- 2 Muy insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Muy satisfecho(a)
- 7 Sumamente satisfecho(a)

#### **2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.**

- 7 Sumamente satisfecho(a)
- 1 Sumamente insatisfecho(a)
- 2 Muy insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Muy satisfecho(a)

#### **3. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.**

- 1 Sumamente insatisfecho(a)
- 2 Muy insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)

4 Algo satisfecho(a)

5 Satisfecho(a)

6 Muy satisfecho(a)

7 Sumamente satisfecho(a)

**4. ¿Tiene algún efecto secundario a consecuencia de este medicamento?**

1 Sí

0 No (Si su respuesta es No, pase a la pregunta 9)

**5. Indique el grado de molestia de los efectos secundarios del medicamento que toma para el tratamiento de su afección.**

1 Molestias excesivas

2 Muchas molestias

3 Algunas molestias

4 Pocas molestias

5 Ninguna molestia

**6. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su salud física y con su capacidad de funcionamiento (es decir, fuerza, nivel de energía, etc.)?**

1 Muchísimo

2 Mucho

3 Algo

4 Muy poco

5 Nada

**7. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su capacidad mental (es decir, la capacidad de pensar con claridad, mantenerse despierto, etc.)?**

1 Muchísimo

2 Mucho

3 Algo

4 Muy poco

5 Nada

**8. ¿Hasta qué punto influyeron los efectos secundarios en su satisfacción general con el medicamento?**

1 Muchísimo

- 2 Mucho
- 3 Algo
- 4 Muy poco
- 5 Nada

**10. ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planear cada vez que debe usar/tomar el medicamento?**

- 1 Sumamente difícil
- 2 Muy difícil
- 3 Difícil
- 4 Algo fácil
- 5 Fácil
- 6 Muy fácil
- 7 Sumamente fácil

**11. ¿Hasta qué punto es o no es práctico tomar el medicamento tal como se indica?**

- 1 Nada práctico
- 2 Muy poco práctico
- 3 Poco práctico
- 4 Algo práctico
- 5 Práctico
- 6 Muy práctico
- 7 Sumamente práctico

**12. En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?**

- 1 Ninguna confianza
- 2 Un poco de confianza
- 3 Algo de confianza
- 4 Mucha confianza
- 5 Confianza absoluta

**13. ¿Hasta qué punto está convencido(a) de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?**

- 1 Nada convencido(a)

- 2 Un poco convencido(a)
- 3 Algo convencido(a)
- 4 Muy convencido(a)
- 5 Totalmente convencido(a)

**14. Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?**

- 1 Sumamente insatisfecho(a)
- 2 Muy insatisfecho(a)
- 3 Insatisfecho(a)
- 4 Algo satisfecho(a)
- 5 Satisfecho(a)
- 6 Muy satisfecho(a)
- 7 Sumamente satisfecho(a)

Test de Morisky-Green de 4 elementos

1. ¿Se olvida alguna vez de tomarse/aplicarse el medicamento?  
Si / No
2. ¿Se aplica/toma la medicación en el tiempo indicado?  
Si / No
3. Cuando se encuentra bien. ¿Deja alguna vez de aplicarse/tomarse el medicamento?  
Si / No
4. Si alguna vez se siente mal. ¿Deja alguna vez de tomar/aplicarse el medicamento?  
Si / No