



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



EL VALOR DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS  
PROMOVIDOS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA  
COMO UN INSTRUMENTO PARA  
LA INVESTIGACIÓN EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.  
HALLAZGOS DEL GRUPO BARBANZA

MEMORIA

Que presenta para optar al Grado de Doctor

Rafael Carlos Vidal Pérez

Santiago de Compostela, mayo de 2013



El Prof. D. José Ramón González Juanatey, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y jefe de Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, el Dr. D. Fernando Otero Raviña, investigador del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS) y jefe de Servicio en la Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria del Servizo Galego de Saúde,

**CERTIFICAN QUE:**

La presente memoria, titulada "**El valor de los estudios epidemiológicos promovidos desde Atención Primaria como un instrumento para la investigación en patología cardiovascular. Hallazgos del Grupo Barbanza**", que presenta D. Rafael Carlos Vidal Pérez para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y en el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, y autorizan su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Santiago de Compostela, a 3 de mayo de 2013.

Fdo.: Prof. D. José Ramón González Juanatey

Fdo.: Dr. D. Fernando Otero Raviña

Fdo.: D. Rafael Carlos Vidal Pérez





A mis padres

A la gente que ha confiado en mí





*No se sale adelante celebrando éxitos, sino superando fracasos.*

*Pericles*

*Aquellos que ven en cada desilusión  
un estímulo para mayores conquistas,  
esos poseen el recto punto de vista para con la vida.*

*Johann W. Goethe*





## AGRADECIMIENTOS

Es difícil intentar resumir en pocas palabras el sentimiento de agradecimiento hacia todos los que indirecta o directamente me han apoyado, no solo a la realización de esta memoria, sino a la publicación de los artículos que la constituyen desde el año 2010.

A mis padres por su apoyo incondicional, fundamentalmente en los momentos delicados, porque ellos son los únicos que siempre están ahí.

A mis amigos con los que comparto los buenos y malos momentos en esta y en otras etapas de mi vida

A los directores de esta tesis doctoral, el profesor José Ramón González Juanatey por proponerme participar en esta línea de investigación tan fructífera, así como por su orientación en este proyecto; y el doctor Fernando Otero Raviña, coordinador del Grupo Barbanza, por su constancia y perseverancia en esta tarea, así como por su ayuda en la realización de las diferentes publicaciones.

A los colaboradores externos de algunos artículos, especialmente el doctor Manuel Franco y el profesor José Castillo que nos ayudaron a mejorar sensiblemente el contenido de los mismos.

A los antiguos directores de anteriores investigaciones, que siempre confiaron en el buen término de los proyectos, los profesores del Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela, Jesús Otero Costas y Fernando Domínguez Puente.

A todos los compañeros del Servicio de Cardiología de Santiago de Compostela que me acompañaron durante mi período de formación y como adjunto primerizo, por compartir los buenos y malos instantes del día a día.

Mi mayor agradecimiento debe ser para los investigadores del Grupo Barbanza, los que fueron, los que están y los que estarán en el futuro; sin ellos todas estas publicaciones no hubieran sido realizadas jamás. Ellos son los auténticos protagonistas de esta memoria.

Por supuesto, ha sido encomiable la participación desinteresada de todos los pacientes que han colaborado en los diferentes estudios del Grupo Barbanza. Y son precisamente ellos, nuestros pacientes, los que nos estimulan a seguir avanzando en el conocimiento médico y los que justifican por completo nuestra profesión.



---

**ÍNDICE:**

<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>13</b>
<b>Capítulo 1</b>	
<i>Introducción General.....</i>	<i>19</i>
<i>Justificación de la Tesis.....</i>	<i>43</i>
<i>Objetivos.....</i>	<i>45</i>
<b>Capítulo 2</b>	
<i>El sexo no condiciona diferencias en el pronóstico de pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes.....</i>	<i>47</i>
<b>Capítulo 3</b>	
<i>Características clínicas y pronóstico de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica. Estudio Ictus-Barbanza.....</i>	<i>63</i>
<b>Capítulo 4</b>	
<i>El cambio de tipo de fibrilación auricular como un marcador pronóstico en un estudio comunitario, seguimiento a largo plazo. Estudio Fibrilación Auricular Barbanza.....</i>	<i>79</i>
<b>Capítulo 5</b>	
<i>Determinantes de mortalidad cardiovascular en una cohorte de pacientes de atención primaria con cardiopatía isquémica crónica. Estudio Cardiopatía Isquémica Barbanza.....</i>	<i>95</i>
<b>Capítulo 6</b>	
<i>Cardiopatía isquémica en la mujer. Datos del estudio CIBAR. Estudio Cardiopatía Isquémica Barbanza.....</i>	<i>113</i>

**Capítulo 7**

*Papel pronóstico del cumplimiento de las guías de práctica clínica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Estudio Cardiopatía Isquémica Barbanza..... 121*

**CAPÍTULO 8**

*Discusión General ..... 137*

*Implicaciones Clínicas..... 161*

*Perspectivas Futuras ..... 163*

**CAPÍTULO 9**

*Conclusiones ..... 165*

**CAPÍTULO 10**

*Bibliografía..... 169*

**CAPÍTULO 11**

*Apéndice I ..... 191*

*Apéndice II..... 193*



# Lista de Abreviaturas

---





<b>AE:</b>	Atención Especializada
<b>AP:</b>	Atención Primaria
<b>ARA-II:</b>	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
<b>BB:</b>	Bloqueadores beta
<b>cHDL:</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
<b>CI:</b>	Cardiopatía isquémica
<b>CIC:</b>	Cardiopatía isquémica crónica
<b>cLDL:</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
<b>CV:</b>	Cardiovascular
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>ECV:</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>FA:</b>	Fibrilación auricular
<b>GPC:</b>	Guías de práctica clínica
<b>HR:</b>	Hazard ratio
<b>HTA:</b>	Hipertensión
<b>HVI:</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>IECA:</b>	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
<b>LDL:</b>	Lipoproteínas de baja densidad



Capítulo 1

---

# INTRODUCCIÓN GENERAL



**"Conocer algo, es haber logrado las respuestas al qué, cuándo, cómo, y por qué de ese algo"**  
Sócrates

## **INTRODUCCIÓN GENERAL**

Para establecer el valor de los estudios epidemiológicos promovidos desde el nivel asistencial de la Atención Primaria (AP) como un instrumento para la investigación en patología cardiovascular (CV), en una forma que se podría conocer como *epidemiología clínica en Atención Primaria* que es lo que se pretende en esta memoria, quizás no haya mejor modelo que el que nos aportan los diferentes hallazgos realizados en los últimos años por los investigadores del Grupo Barbanza.

A continuación se describen los términos incluidos en el objetivo de esta memoria y se enumeran los principales datos, tanto históricos como científicos, de la corta pero fructífera actividad del Grupo Barbanza desde su creación.

### **Epidemiología y Atención primaria**

En un análisis etimológico epidemiología deriva del griego *Epi* (sobre) *Demos* (Pueblo) *Logos* (ciencia). La epidemiología es, en la acepción más común según el diccionario de la Real Academia Española de la lengua, el "estudio de las epidemias" es decir, de las "enfermedades que afectan transitoriamente a muchas personas en un sitio determinado"<sup>1,2</sup>.

Para la Organización Mundial de la Salud, y en un sentido más relacionado con lo que se tratará en esta memoria, epidemiología se define como el estudio de la distribución y los determinantes de estados o episodios (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, mientras que los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes<sup>3</sup>.

Según Sackett<sup>4</sup> el concepto de epidemiología clínica se correspondería con una ciencia básica de la práctica médica que nos informaría para la toma de decisiones referidas a

un nivel individual y que incluye entre otras cosas aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

Por su parte, la AP de Salud según la definición dada en la Declaración de Alma-Ata, aprobada por la Conferencia Internacional sobre AP de Salud en 1978 convocada por la Organización Mundial de la Salud es: *"La asistencia sanitaria esencial basada en métodos y tecnologías prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación y a un costo que la comunidad y el país puedan soportar, en todas y cada una de las etapas de su desarrollo con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación. La AP forma parte integrante tanto del sistema nacional de salud, del que constituye la función central y el núcleo principal, como del desarrollo social y económico global de la comunidad"*<sup>5</sup>.

Entre sus objetivos, la AP debe ofrecer servicios según necesidad, y dar respuesta en su nivel a la mayoría de los problemas<sup>6</sup>. Una AP ideal debe ser polivalente y resolutive, competente para dar respuesta a pacientes complejos y para considerar la salud en su conjunto, y que por ello coopere con otros servicios, socio-sanitarios y extra-sanitarios.

Los atributos básicos de la AP son la accesibilidad, la coordinación, la integralidad y la longitudinalidad; son los que marcan su calidad y eficiencia<sup>7</sup>.

-La accesibilidad es la provisión eficiente de servicios sanitarios en relación con las barreras organizacionales, económicas, culturales y emocionales.

-La coordinación es la suma de las acciones y de los esfuerzos de los servicios de atención primaria.

-La integralidad es la capacidad de resolver la mayoría de los problemas de salud de la población atendida (en AP es alrededor del 90%).

-La longitudinalidad es el seguimiento de los distintos problemas de salud de un paciente por los mismos profesionales sanitarios, médico y enfermero.

La AP es el nivel básico e inicial de atención, que garantiza la globalidad y continuidad de los cuidados a lo largo de toda la vida del paciente, actuando como gestor y coordinador de casos y regulador de flujos. Comprenderá actividades de promoción de



la salud, educación sanitaria, prevención de la enfermedad, asistencia sanitaria, mantenimiento y recuperación de la salud, así como la rehabilitación física y el trabajo social<sup>8</sup>.

Aunque los factores sociodemográficos, sin duda, influyen en la salud, un sistema sanitario orientado hacia la AP es una estrategia política de gran relevancia debido a que su efecto es claro y relativamente rápido, en particular respecto a la prevención de la progresión de la enfermedad y los efectos de las lesiones, sobre todo a edades más tempranas<sup>9</sup>.

En este sentido, la AP va a comprender:

1. La asistencia sanitaria a demanda, programada y urgente tanto en la consulta como en el domicilio del enfermo.
2. La indicación o prescripción y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.
3. Las actividades en materia de prevención, promoción de la salud, atención familiar y atención comunitaria.
4. Las actividades de información y vigilancia en la protección de la salud.
5. La rehabilitación básica.
6. Las atenciones y servicios específicos relativos a la mujer, la infancia, la adolescencia, los adultos, la tercera edad, los grupos de riesgo y los enfermos crónicos.
7. La atención paliativa a enfermos terminales.
8. La atención a la salud mental, en coordinación con los servicios de atención especializada (AE).
9. La atención a la salud bucodental.

### **Definición de epidemiología en Atención Primaria**

En los años 80 del pasado siglo, Mullan acuñó el término *epidemiología en atención primaria* para describir la aplicación de la epidemiología clínica a la práctica de la AP<sup>10</sup>. Las llamadas por esta nueva disciplina comenzaron a provenir del deseo de Mullan, y otros que como él, veían la necesidad de un incremento en el uso de los principios de la

epidemiología para moldear el desarrollo de la AP orientada a la comunidades<sup>10-12</sup>. En gran medida, estas ambiciones se hacían eco de las de Tudor Hart, quien, una década antes, había llamado a una unión o matrimonio entre los cuidados de AP y la epidemiología para que los programas de una organización de cuidados anticipados para la población se pudiesen desarrollar con garantías<sup>13</sup>.

Las primeras experiencias descritas al respecto pudieran parecer sencillas centrándose exclusivamente en eventos clínicos durante el día a día del consultorio<sup>14,15</sup>; no obstante como bien apuntan Hannaford et al.<sup>16</sup> ese sería un enfoque demasiado estrecho para un sector que se ocupa de dar "servicios integrados y accesibles que se encargan de proporcionar cuidados de salud, siendo éstos realizados por clínicos, los cuales se supone son responsables de cubrir la gran mayoría de las necesidades individuales de cuidados de salud, desarrollando una alianza sostenida con los pacientes, implementando dicha actividad en el contexto familiar y comunitario"<sup>17</sup>.

La *epidemiología en atención primaria* puede contribuir a amplias mejoras en la salud y en los servicios sanitarios, a través de una mejor comprensión de la etiología de las enfermedades, el uso de los servicios de salud y el papel de las diferentes intervenciones de asistencia sanitaria. La AP es realizada por una amplia gama de profesionales de la salud, incluyendo enfermeros, médicos, auxiliares, trabajadores sociales, especialistas en salud mental, dietistas, farmacéuticos, dentistas, optometristas y otros profesionales de la salud, administradores y personal de oficina. La práctica de cada uno de estos grupos profesionales pueden contribuir a, y tiene que ser informada por, la *epidemiología en atención primaria*<sup>16</sup>.

Hannaford et al. adaptando una definición ampliamente aceptada de la epidemiología clínica<sup>18</sup> definen la *epidemiología en Atención Primaria* como "la aplicación de los principios epidemiológicos y métodos para el estudio de los problemas de salud que se plantean en AP, incluyendo su etiología, prevención y diagnóstico, y con vistas a la mejora de su gestión"<sup>16</sup>. Esta disciplina debería incluir el estudio de la interfase entre: la AP y la comunidad / población general, la AP y cuidados de nivel secundario (o terciario); y los diferentes miembros del equipo de AP.

*-Su campo*

Las consultas son los componentes centrales en la prestación de AP, por lo tanto, gran parte del trabajo consiste en el estudio de los factores determinantes y los resultados de las consultas en AP.-

- Los determinantes incluyen la naturaleza de los síntomas, signos o enfermedades que ocurren en la comunidad, y los factores que influyen en las decisiones de consultar o, sobre todo, de no consultar.
- Los resultados incluyen la duración, la gravedad y el impacto de los síntomas, signos o enfermedades. También se incluyen todos los aspectos de la gestión de la atención primaria, como investigaciones, derivaciones a otros especialistas y tratamientos.

Las características notables de la *epidemiología en atención primaria* son la necesidad explícita de estudiar los síntomas y complejos de síntomas, así como los diagnósticos formales, y para una perspectiva poblacional comunitaria / general.

En su campo de actuación destacan dos tipos de enfoque:

- *La investigación de los síntomas*: Hasta ahora, la mayoría de la investigación clínica se ha centrado en la etiología y el tratamiento de las enfermedades claramente definidas, o sus factores de riesgo asociados. Relativamente pocos estudios han examinado la epidemiología de los propios síntomas<sup>19</sup>, e incluso cuando esas subjetivas "caídas del estado habitual de funcionamiento"<sup>20</sup> son unas de las causas más comunes y poderosas que condiciona la utilización de servicios sanitarios<sup>21</sup>. Esta memoria no se ha centrado en este aspecto pero no debemos menospreciar este campo de la AP ya que la frecuente falta de un diagnóstico médico formal en este ámbito no va a disminuir las a veces graves consecuencias clínicas, sociales y económicas de los síntomas<sup>22-24</sup> si bien su investigación supondrá un reto científico<sup>20</sup>.

- *La perspectiva comunitaria:* Un enfoque basado en la población es esencial si queremos comprender plenamente la frecuencia de síntomas y enfermedades que ocurren en la sociedad, y cómo las personas responden a ellos; y así se ha pretendido en nuestros registros incluidos en esta memoria. Los estudios epidemiológicos que analizan la aparición de, o factores de riesgo asociados con, la enfermedad en determinados grupos, como las cohortes de base hospitalarias, proporcionan una información útil sobre la prevención o el tratamiento de la enfermedad en la misma población, pero pueden proporcionar información engañosa sobre su gestión en la población general (AP), donde la incidencia y la prevalencia suele ser inferior. El denominador de la población es crucial para entender la importancia clínica de los factores de riesgo en la comunidad, el riesgo absoluto asociado a intervenciones o factores de riesgo, y la elección eficiente de los objetivos de prevención y otros recursos. Los datos sobre el uso de los servicios de salud a nivel hospitalario proporcionan sólo una pequeña porción de la instantánea sobre las enfermedades manejadas extensamente fuera de estos servicios; así las poblaciones que corresponden al nivel de AP como ocurre en algunos países tipo Reino Unido y en cierta manera España, ofrecen una oportunidad valiosa para entender los denominadores de población, y estudiar cómo las personas utilizan los servicios clínicos<sup>16</sup>.

### *-Su finalidad*

Como todas las ramas de la epidemiología, la finalidad fundamental de la *epidemiología en atención primaria* es contribuir a la mejora de la salud y los cuidados sanitarios. Para poder realizar esta contribución dicha disciplina va a necesitar responder a una amplia variedad de preguntas a través de estudios descriptivos y analíticos conducidos a diferentes niveles del sistema de asistencia sanitaria (**Tabla 1-1**). Por lo tanto, la *epidemiología en atención primaria* para la toma de decisiones clínicas, informará sobre: los pacientes individuales vistos en atención primaria; las poblaciones adscritas a los médicos de las cuales son responsables (cuando esto aplica); y, por la extrapolación a partir de estudios bien diseñados, la población general.

**Tabla 1-1.** Algunas preguntas que la epidemiología en atención primaria puede resolver a través de sus estudios en los diferentes niveles de asistencia sanitaria.

NIVEL DE ASISTENCIA SANITARIA	
Comunidad	
Patrones de enfermedad <sup>a</sup>	¿Cuáles son la frecuencia, severidad, e impacto de las enfermedades en la comunidad? ¿Cuál es la historia natural (duración y recurrencia sin tratar) de las diferentes enfermedades? ¿Varían con el tiempo, persona o lugar la ocurrencia y las características de las enfermedades? ¿Como se relacionan entre sí los diferentes síntomas y signos? ¿Cuáles son los factores que influyen en la ocurrencia y las características de las enfermedades?
Patrones de respuesta	¿Como manejan las personas sus enfermedades? ¿Qué factores influyen sobre las personas en su respuesta a las enfermedades ¿Importa que algunas personas tengan enfermedades, por las cuales no buscan asistencia sanitaria?
Atención Primaria	
Patrones de enfermedad	¿Cuál es el rango de enfermedades vistas por los diferentes profesionales de la atención primaria? ¿Está cambiando ese rango? ¿Cuál es el valor predictivo de los síntomas, vistos por los diferentes profesionales de la AP?
Patrones de respuesta	¿Está la atención primaria cumpliendo las expectativas de asistencia sanitaria de la población a la que sirve? ¿Cuál es la efectividad de los servicios sanitarios proporcionados? ¿Son las consultas y derivaciones a la atención secundaria óptimas? ¿Como afectan las decisiones de gestión a los futuros patrones de respuesta de los pacientes?
Atención secundaria	
Patrones de enfermedad	¿Cuál es la proporción de pacientes con un cuadro particular que son derivados a la atención secundaria? ¿Varía esa proporción de pacientes derivados según la edad, género, etnia u otra característica del paciente o el médico que lo deriva?
Patrones de respuesta	¿Está la atención secundaria cumpliendo las expectativas de asistencia sanitaria de la población a la que sirve? ¿Podría la atención primaria asumir algo del trabajo que realiza la atención secundaria?
<sup>a</sup> "Enfermedad" engloba síntomas, signos y complejos de síntomas y signos, así como diagnósticos formales.	

Adaptado de Hannaford<sup>16</sup>.

Todo esto lo conseguirá la *epidemiología en atención primaria* mejorando la comprensión de los patrones y significación clínica de los síntomas y condiciones comunes vistos en AP, suministrando información que puede optimizar el uso eficiente de los servicios de atención AP y proporcionando un marco para el diseño e identificación de las intervenciones factibles y aceptables.

### *1. La mejora de la comprensión de los patrones y significación clínica de los síntomas y condiciones comunes vistos en AP.*

La *epidemiología en atención primaria* va a ser necesaria para evaluar la incidencia, prevalencia, importancia e historia natural (duración, remisión y recurrencia) de los síntomas y signos, y las enfermedades definidas que aparecen en la comunidad; cómo esos problemas varían entre los diferentes grupos dentro de la comunidad (según edad, sexo, estatus socio-económico, etnia, lugar de residencia); y cómo esos problemas se agrupan o relacionan entre sí.

La naturaleza de la AP de seguimiento continuado a largo plazo, a menudo a familias enteras, ilustra tanto la necesidad para, y las oportunidades disponibles para, considerar las complejas influencias de genética, psicología, medio físico, sociedad, y cultural sobre el inicio e historia natural de los síntomas comunes y enfermedades<sup>16</sup>. El conocimiento sobre la historia natural de los síntomas nos puede aportar información para el desarrollo de intervenciones efectivas basadas en la evidencia.

### *2. El suministro de información que puede optimizar el uso eficiente de los servicios de AP.*

Los gobiernos de todo el mundo se esfuerzan por proporcionar sistemas de atención sanitaria que sean seguros, que pongan al paciente en el centro del sistema, oportunos, eficaces, eficientes y equitativos<sup>17</sup>. En algunos países, tales como los Países Bajos, Dinamarca, Noruega y el Reino Unido, la AP tiene una función central a la hora de derivar pacientes (control del acceso o gatekeeper), mientras que en otros, como Francia, Alemania, India o los Estados Unidos de América, se proporcionan sin restricciones, en paralelo, el acceso a los servicios de AP y especializada; en España estamos, probablemente, en un punto intermedio, pues, a pesar de que en los últimos años las distintas Administraciones Sanitarias se están centrando en ella, la AP sufre un déficit histórico de consideración. El alcance y el objetivo de la *epidemiología en atención primaria* va a estar significativamente influido por el grado en el que la AP es la puerta de entrada al sistema de salud, y por su extensión hacia una orientación comunitaria/poblacional, así como el grado de centralización e informatización.

*3. Proporcionando un marco para el diseño e identificación de las intervenciones factibles y aceptables*

Además de proporcionar información acerca de donde se deben dirigir las intervenciones, la *epidemiología en atención primaria* proporciona un marco para decidir cuándo aplicarlas, y cómo evaluarlas. El momento en el que se solicita la asistencia sanitaria durante un episodio de enfermedad o exacerbación de los síntomas, puede influir en la aparente respuesta al tratamiento; se ha sugerido, por ejemplo, que en pacientes con dolores crónicos se busca ayuda en momentos en que el dolor excede su habitual gravedad<sup>25</sup>. Si las personas buscan ayuda cuando la intensidad del dolor está en su apogeo, en el seguimiento posterior se puede observar una mejoría que podría haber ocurrido de forma natural, por la naturaleza cíclica de dolor crónico, independientemente de la eficacia de cualquier intervención. Por otro lado, si los pacientes buscan ayuda cuando la intensidad del dolor es cada vez mayor, el seguimiento puede indicar un empeoramiento de síntomas a pesar, quizás, de una intervención que podría ser efectiva.

Otro enfoque donde demuestra su utilidad es la hora de plantear ensayos clínicos aleatorizados, ya que la *epidemiología en atención primaria* ayuda con su desarrollo en la tarea de proporcionar información sobre el ámbito de actuación sobre el que van a plantear esas nuevas intervenciones, así dicha información puede ser importante para calcular el tamaño de la muestra<sup>16</sup>.

***-Retos y oportunidades***

La *epidemiología en atención primaria* se enfrenta a un importante número de retos, que incluyen: problemas metodológicos tales como el desarrollo de una identificación de casos válidos y unas medidas de resultados para su uso comunitario; conflictos entre la necesidad de recoger los datos y la protección de los mismos; problemas para compartir la información entre los distintos profesionales que forman el equipo de asistencia sanitaria a nivel de la AP; darse cuenta de la existencia de la incertidumbre diagnóstica; problemas para la financiación, especialmente por el contexto en el que se realiza, muchas veces meramente descriptivo, lo que lo hace ser percibido como algo no inmediatamente útil para el ámbito clínico; capacidad investigadora inadecuada; y la



necesidad de cruzar barreras, con una visión de trabajo multidisciplinar que se combine con la destreza de los clínicos generalistas y especialistas, epidemiólogos, estadísticos, informáticos, personal de laboratorios y otros científicos.

Este campo de la epidemiología va a necesitar enfrentarse al reto de englobar a la opinión pública en su labor, para así trabajar con, en lugar de sobre, la población<sup>26</sup>. Relacionado con esto, está el reto de respetar la privacidad de los datos, pero permitiendo un acceso apropiado a la información médica y personal que se guarda en AP, tanto para investigación propia como para unirla a otras bases de datos. En muchos países, los cambios recientes en la legislación sobre protección de datos ha incrementado sustancialmente la dificultad para la recogida de datos epidemiológicos, haciéndola casi imposible en algunos lugares. Los epidemiólogos necesitan ponerse de acuerdo con los legisladores para encontrar la forma de conducir este importante trabajo, y con el público para descubrir su punto de vista al respecto del uso de su información personal para la investigación médica. El aumento del uso de las tecnologías de la información dentro de las diferentes partes de la AP, y el desarrollo de sistemas de datos encriptados, seguros y confidenciales, permite el manejo anónimo de grandes cantidades de datos personales. Desarrollos en paralelo en marcha aunque separados permiten una unión fiable de estos datos con otras informaciones derivadas de investigaciones y de la asistencia sanitaria secundaria rutinaria. Sin embargo, las necesidades de investigación al respecto de la información clínica probablemente deben ser consideradas prospectivamente cuando se desarrollan sistemas, dado que los intentos retrospectivos de unir datos son de mayor complejidad y pudieran no ser exitosos<sup>27</sup>.

Obviamente ante los muchos retos presentes, no podemos menospreciar el gran número de oportunidades que nos ofrece la *epidemiología en atención primaria*, debiendo destacar entre ellas el mayor reconocimiento de la epidemiología como un importante área de investigación clínica dentro de la AP<sup>28</sup> así como el incremento significativo en el número de investigadores que están llevando a cabo mayor cantidad de investigación aplicada y metodológica. En muchos países, otra oportunidad fundamental es la gran proporción de la población a cargo de los servicios de atención primaria (por ejemplo, un 96% en el Reino Unido), con sus detalles personales y médicos almacenados, en mayor o menor grado, en bases de datos computarizadas; esto permite la identificación directa de individuos a los que aproximarse para participar en investigaciones<sup>29</sup> tal como



se propuso en el estudio conocido como “UK Biobank”<sup>30</sup>. Además, estas bases de datos son relativamente estables, y proporcionan una oportunidad para la investigación longitudinal a largo plazo<sup>31,32</sup>, para estudios familiares<sup>33</sup>, para identificación sencilla de grupos de control (no-enfermos o no-expuestos). Muchos de estos estudios requieren una clara definición del denominador del estudio, y la clarificación al respecto de cómo los datos relevantes fueron agrupados<sup>16</sup>. A pesar de estos problemas relacionados con la protección de datos, en muchos países la calidad y cantidad de la información clínica proveniente de la AP se ha incrementado de forma importante, en parte debido a la constante reducción de los costes de los sistemas informáticos. Además, en ocasiones, la recogida rutinaria de datos clínicos en AP ha sido mejorada mediante enlaces con los datos obtenidos desde la AE, algo que se demostrará claramente en esta memoria con estudios provenientes de las experiencias de los investigadores de AP pertenecientes al Grupo Barbanza.

### **El Grupo Barbanza o la investigación en Atención Primaria**

El Grupo Barbanza, nació en el año 2000 con el objetivo de mejorar la calidad asistencial en su entorno, a través de la coordinación entre médicos de AP de la zona del Barbanza y cardiólogos del Hospital Clínico Universitario de Santiago, y basándose para ello en dos pilares, el de la formación continua y el de la investigación en el área de las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Bajo la dirección del Prof. González Juanatey, catedrático de Cardiología de la Universidad de Santiago de Compostela y jefe del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, se integraron un amplio grupo de médicos de AP del área de Santiago de Compostela, a los que progresivamente se fueron adhiriendo otros compañeros. Con los sucesivos traslados iniciados en 2006, algunos integrantes del Grupo fueron destinados a otros lugares de las actuales Xerencias de Xestión Integrada de Santiago de Compostela y A Coruña, pero mantuvieron su vinculación con el colectivo, por lo que, manteniendo su núcleo en el Barbanza y sin modificar su nombre ni su filosofía de grupo abierto a todos los médicos interesados en la mejora de la calidad asistencial mediante la formación y la investigación en las enfermedades cardiovasculares, el Grupo Barbanza, se ha ramificado, integrando en la actualidad a más de sesenta profesionales<sup>34</sup>.

En la **Figura 1-1** se plantean claramente los objetivos primordiales del grupo que incluyen la calidad asistencial, la investigación y la formación continuada, así como cuales son sus características como grupo abierto y con valores.



**Figura 1-1.** Objetivos y característica del Grupo Barbanza.

Por su parte, en la **tabla 1-2** se muestran todos los estudios realizados por el Grupo desde el fundacional iniciado en el año 2000 hasta el último, puesto en marcha en el año 2009.

**Tabla 1-2.** Estudios realizados por el Grupo Barbanza

Estudio	Año	Ámbito
Barbanza	2000	Población – Atención 1ª
Diabar	2002	Diabetes
HVI	2003	Hipertensión
Acticol	2005	Población – Atención 1ª
Galicap	2005	Insuficiencia Cardíaca
Hiperfre	2006	Hipertensión
Cíbar	2007	Cardiopatía Isquémica
Fabar	2008	Fibrilación Auricular
Icbar	2009	Ictus

Como se puede observar en la **tabla 1-3**, el número de médicos de AP relacionados con los distintos estudios, así como número de pacientes incluidos, ha ido variando a lo largo de la historia del Grupo, con estudios que mostraron una alta participación por parte de los investigadores, como el estudio <sup>35,36</sup> o que evaluaron un grupo amplio de pacientes, como el estudio BARBANZA<sup>37</sup>.

**Tabla 1-3.** Estudios realizados por el Grupo Barbanza. Número de médicos participantes y número de pacientes incluidos

<b>Estudio</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Médicos</b>
<b>Barbanza</b>	2000	6325	21
<b>Diabar</b>	2002	1423	32
<b>HVI</b>	2003	915	35
<b>Acticol</b>	2005	400	35
<b>Galicap</b>	2005	1195	24+125
<b>Hiperfre</b>	2006	1724	35
<b>Cibar</b>	2007	1121	50+19
<b>Fabar</b>	2008	840	36
<b>Icbar</b>	2009	473	33

### **-Estudios finalizados**

#### 1) Estudio BARBANZA <sup>37</sup>

Estudio transversal realizado en un área de AP del suroeste de la provincia de A Coruña donde muchos de los investigadores iniciales del Grupo realizaban su actividad. El objetivo principal fue investigar la situación de las ECV en dicha área sanitaria, analizando las principales características de los pacientes con cardiopatías, así como las modalidades terapéuticas empleadas.

Para ello se registraron de forma prospectiva en un cuestionario uniformado los datos demográficos, clínicos y terapéuticos de los pacientes atendidos durante un período de dos meses (abril y mayo del año 2000) por 21 médicos de AP.

Los principales hallazgos de este estudio fueron que el 31% de la muestra (6.325 pacientes) tenía hipertensión arterial (HTA) y el 13,4% presentaba antecedentes de cardiopatía. La HTA acompañaba al 71% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, al 69% con cardiopatía isquémica (CI), que incluía angina e infarto de miocardio, y al 67% con fibrilación auricular (FA).

En cuanto al grado de control de estos pacientes, se observó que más del 50% de los hipertensos con cardiopatías (insuficiencia cardiaca, CI y FA) mostraba valores de presión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mmHg. El 90% de los pacientes con CI tenían valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) superiores a 100 mg/dl y el 65% superiores a 130 mg/dl. El 54,8% de los pacientes con insuficiencia cardiaca recibían un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), el 27,2% de los que tenían CI estaban tratados con un bloqueador beta (BB) y el 32% con FA estaban anticoagulados

La conclusión principal fue que tanto la insuficiencia cardiaca, como la CI y la FA se asocian en esta población con gran frecuencia a HTA. El control tensional de los hipertensos cardiopatas se mostró muy limitado. Además, se constató que el empleo de fármacos de indicación obligada en hipertensos con cardiopatías era escaso.

Ya en el año 2003 cuando se publicaron estos resultados, los autores concluyeron que era necesario promover estrategias de información y coordinación entre AP y AE para mejorar la asistencia de pacientes con ECV, modelo que, obviamente, en estos momentos resulta mucho más claro como estrategia que permite una mejor sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.

### 2) Estudio HVI<sup>38</sup>

Este estudio se centró en la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que es la enfermedad cardiaca más frecuente en hipertensos. El objetivo era conocer la prevalencia de HVI en población hipertensa de larga evolución tratada en el ámbito de AP, así como su perfil epidemiológico.

Se planteó como un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, en el que participaron 35 investigadores del Grupo Barbanza, que incluyeron a 915 hipertensos que acudieron consecutivamente a sus consultas de AP y que llevaban más de 5 años en tratamiento farmacológico. Se midió la presión arterial y se realizó anamnesis y registro de datos electrocardiográficos y bioquímicos; se evaluó la HVI según criterios de Cornell y/o Sokolow-Lyon.

Los autores observaron que la población estudiada (el 63% mujeres) tenía una media de edad de 68,7 años; el 31,6% eran diabéticos y el 37,5% tenían la presión arterial controlada. El 30,5% de los pacientes presentaba criterios electrocardiográficos de HVI, con mayor prevalencia en mujeres; asimismo, las mujeres con HVI tenían una edad más avanzada. El 30% tenían antecedentes de ECV y la prevalencia de insuficiencia cardiaca era mayor en los pacientes con HVI. El 54% estaban en politerapia antihipertensiva y no había diferencias significativas en el tratamiento de los pacientes con y sin HVI. El 77% de los pacientes con HVI cumplían únicamente el criterio de Cornell; el 12%, sólo el de Sokolow-Lyon y el 11%, ambos criterios. Los pacientes que sólo tenían positividad para el criterio de Cornell se caracterizaban por predominio del sexo femenino y mayor prevalencia de obesidad.

Los autores ante estos hallazgos concluyeron que la prevalencia de HVI, valorada mediante criterios electrocardiográficos, era elevada en hipertensos de larga evolución, especialmente en mujeres. Como implicación clínica en el año 2007, cuando fue publicado el resultado del estudio se insistía en la necesidad de realización periódica de electrocardiogramas en HTA e incrementar el esfuerzo terapéutico.

### 3) Estudio Acticol<sup>39</sup>

Estudio de intervención que demuestra que un grupo motivado de investigadores puede realizar estudios de gran interés desde el ámbito de la AP.

El fundamento del estudio partía de que las modificaciones en los hábitos dietéticos se asocian a cambios favorables en el perfil lipídico. Se trató de comprobar las modificaciones lipídicas tras suplementación dietética con conservas de atún en aceite de oliva, comparando sus efectos con los del atún enriquecido con aditivos.

Para ello se realizó un estudio prospectivo, de 3 meses de duración, aleatorizado y simple ciego, en el que participaron 400 individuos distribuidos en 4 grupos para suplementar su dieta con conserva de atún en aceite de oliva y con aditivos (ácidos grasos omega-3, isoflavonas y fitoesteroles). Se comparó la concentración plasmática de lípidos antes y después de la intervención, así como su modificación entre los distintos grupos. En este estudio colaboraron 35 investigadores del Grupo.

La edad media de los participantes fue de 53 años y el 45% eran varones. En los 4 grupos se constataron reducciones significativas de los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) después de los 3 meses de suplementación dietética; no se modificaron los triglicéridos ni el cHDL. En el grupo que tomó el atún enriquecido con fitoesteroles, la reducción del colesterol total y cLDL fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que en el grupo que tomó el atún en aceite de oliva; las diferencias entre los restantes grupos no fueron significativas.

Los investigadores concluyeron que el consumo regular de conserva de atún se acompaña de modificaciones favorables en el perfil lipídico. Describiendo como una posible implicación clínica que la adición de suplementos de isoflavonas, fitoesteroles y ácidos grasos omega-3 potencia el efecto del pescado sobre el perfil lipídico, aunque con una eficacia significativamente mayor de los fitoesteroles.

#### 4) Estudio GALICAP <sup>35,36</sup>

El estudio GALICAP es sumamente interesante ya que muestra el valor de ampliar esta estrategia a colectivos de médicos de AP que no pertenecían inicialmente al Grupo, es por tanto, algo que se demuestra enriquecedor y estimulante, ya que la capacidad discriminativa y el valor epidemiológico del estudio aumenta sensiblemente y permitió conocer la situación de la insuficiencia cardiaca desde AP en Galicia. De este estudio surgieron dos interesantes publicaciones una centrada en describir las características del estudio y otra más orientada a los predictores pronósticos de la cohorte.

*A) Análisis descriptivo*<sup>35</sup>

Dado que la insuficiencia cardiaca es un importante problema de salud en nuestro medio, se diseñó el estudio GALICAP con el objetivo de conocer las características de estos pacientes en Galicia.

Se planteó un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico con la participación de 149 médicos de AP, en el que se registraron las características de 1195 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca.

Se observó que un 48% de los pacientes eran varones con una edad media de 76 años, mayor en mujeres ( $p < 0,001$ ). Presentaban antecedentes de HTA 82%, de dislipidemia el 47%, de diabetes mellitus (DM) el 31%, de FA el 49%, de valvulopatía el 35% y de CI el 32%. Los valores medios de presión arterial sistólica y diastólica fueron, respectivamente, 131 y 76 mmHg, y estaban controlados ( $\leq 130/80$  mmHg) en el 43% de los pacientes. Al 67% se les había realizado algún ecocardiograma, el 61% de ellos con una función sistólica preservada. Al 47% de los pacientes con insuficiencia cardiaca se les había realizado alguna coronariografía, porcentaje superior ( $p < 0,001$ ) en varones. Los fármacos más prescritos fueron diuréticos (82%), IECA (48%), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (29%) y BB (27%). En los pacientes con función sistólica deprimida se prescriben más BB ( $p < 0,001$ ), IECA ( $p < 0,01$ ) y antialdosterónicos ( $p < 0,05$ ). Durante el año previo a la inclusión, el 57% de los pacientes habían estado ingresados, el 45% de ellos por causa CV.

Los investigadores ante estos resultados concluyeron que la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada era la forma más prevalente en Galicia en el momento de realización del estudio, y que estaba mayoritariamente asociada con una presión arterial elevada, siendo su control limitado; en los pacientes con CI se observó que el sexo influía en la decisión de realizar una coronariografía; asimismo, se constató que la prescripción de fármacos no era la óptima.

La principal implicación clínica se centró en la necesidad de promover estrategias para mejorar el cuidado de estos pacientes.



### B) Estudio pronóstico<sup>36</sup>

El objetivo que se planteaba en este caso era diferente, ya que, observando su seguimiento y evolución, se quería conocer la morbilidad y mortalidad que presentan los pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos a nivel ambulatorio en Galicia así como los determinantes principales del pronóstico.

Para ello se planeó un estudio multicéntrico prospectivo que fue realizado por 149 médicos de atención primaria, todos los datos clínicos y epidemiológicos de 1195 pacientes fueron recogidos en el año 2006, con un seguimiento medio de  $6,5 \pm 1,5$  meses.

Los datos basales eran los del estudio descriptivo y, en cuando a la morbilidad y mortalidad, observamos que 92 pacientes (8%) murieron durante el seguimiento [74 (80%) de ellos por causa cardiaca], y 313 (29%) tuvieron reingresos hospitalarios [230 (73%) de ellos por causa cardiaca] El análisis multivariado identificó los siguientes predictores independientes para muerte cardiovascular y/o reingreso: CI [hazard ratio (HR) 1,76; intervalo de confianza (IC) 95% 1,29–4,40], ictus (HR 1,79; IC 95% 1,18–2,73), edema (HR 1,49; IC 95% 1,10–2,03), anemia (HR 1,66; IC 95% 1,21–2,27), función sistólica deprimida (HR 1,62; IC 95% 1,19–2,20), e ingresos CV previos (HR 2,33; IC 95% 1,67–3,24).

Un dato de interés identificado en este estudio y que remarca la importancia de la investigación desde AP como un motivador de los especialistas que trabajan en dicho nivel asistencial es que los pacientes que residían en el área sanitaria del Grupo Barbanza presentaban un menor riesgo de ingreso y/o muerte cardiovascular (HR 0,56; IC 95% 0,37–0,86). Por tanto no se puede dudar que el participar en una experiencia de investigación de forma continuada ayuda a mantenerse al día y probablemente estos pacientes del área se estén beneficiando directamente de unos médicos más actualizados que les proporcionan tratamientos basados en la evidencia.

### 5) Estudio HIPERFRE<sup>40</sup>

En este estudio conocido como HIPERFRE (Hipertensión Arterial Refractaria y Función Renal) los investigadores se centraron en la HTA refractaria que se definía



como la persistencia del mal control de la presión en pacientes tratados con tres o más fármacos, incluyendo un diurético.

Los investigadores pretendían estimar la prevalencia y las características de los pacientes con HTA refractaria en el ámbito de la AP en nuestro medio. La metodología planteada para ello fue un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, en el que participaron 35 médicos de 14 Centros de Salud, registrando las características de 1.724 hipertensos.

Los resultados comunicados fueron que los pacientes (41,5% varones) tenía una edad media de  $67 \pm 11$  años; la mitad, eran obesos. El 41,6% tenían la presión controlada y la prevalencia de HTA refractaria era del 13,2%. En este grupo la edad media era significativamente mayor (69 vs 67 años,  $p < 0,01$ ) y eran más frecuentes la obesidad (62% versus 43%,  $p < 0,001$ ), la DM (55% vs 11%,  $p < 0,001$ ), la dislipemia (68% vs 59%,  $p < 0,05$ ) y el síndrome metabólico (68% vs 22%,  $p < 0,001$ ). En la mitad de los pacientes había afectación de algún órgano diana. El 3% de los pacientes no recibían tratamiento farmacológico y el 37% estaba con monoterapia. En el grupo de HTA refractaria había mayor prescripción de ARA-II, antagonistas del calcio, BB y bloqueadores alfa. La HTA refractaria se asoció de forma independiente y directamente con la edad, el sexo masculino, la presencia de DM, obesidad y síndrome metabólico, e inversamente con la presencia de CI.

Ante estos hallazgos los autores concluyeron que la HTA refractaria en el ámbito de la AP tenía en ese momento una prevalencia del 13% y se asociaba con la edad, el sexo masculino y los factores de riesgo metabólicos.

### **-Estudios en activo: DIABAR, CIBAR, FABAR, ICBAR**

#### 1) Estudio DIABAR <sup>41-43</sup>

Ha sido el estudio más ambicioso hasta la fecha en cuanto a seguimiento planteado, centrado en población diabética, los primeros resultados de DIABAR (DIAbetes en el BARbanza) se presentaron en forma de publicación en el año 2004<sup>41</sup>, como una carta de investigación donde se presentan los datos descriptivos y posteriormente se publica un

estudio pronóstico centrado en la aterotrombosis<sup>42</sup>. El siguiente estudio planteado y que forma parte de esta memoria fue el que evaluó el papel pronóstico del sexo en pacientes diabéticos<sup>43</sup>, y se está realizando actualmente un nuevo corte del seguimiento a 10 años.

### *A) Análisis descriptivo*<sup>41</sup>

Inicialmente los datos de este estudio se recogieron para evaluar el control de los factores de riesgo para daño renal y vascular en población diabética dentro de un programa educacional para pacientes en el que participaron 32 médicos de AP que incluyeron a 1436 diabéticos, demostrándose una mejoría en los diferentes parámetros de riesgo tras un año de seguimiento al aplicar dicho programa educativo, especialmente la mejoría se consiguió a expensas del control lipídico (pasando del 17% al 20% en cuanto a cLDL<100 y del 33% al 47% en cuanto a colesterol total) y tensional (pasando del 39% al 52%).

### *B) Estudio pronóstico centrado en la aterotrombosis*<sup>42</sup>

Se pretendían evaluar las diferencias pronósticas de las distintas formas de presentación de la enfermedad aterosclerosa en pacientes diabéticos; para ello, se planteó un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que participaron 31 médicos de AP que registraron las características de 1.423 pacientes diabéticos que acudieron de forma consecutiva a sus consultas y fueron seguidos durante un período de  $45 \pm 10$  meses.

La edad media de los pacientes incluidos (el 50%, varones) fue de 66 años, siendo el 64% hipertensos, el 70% dislipémicos y el 26% con eventos CV previos. Tras el período de seguimiento, fallecieron 81 (6,2%) pacientes, 40 (3%) por causa cardíaca, y reingresaron 393 (30%), 179 (14%) por causa CV. En el análisis multivariable, resultaron determinantes independientes de mortalidad: la edad (HR = 1,08; IC del 95%, 1,05-1,11), tener enfermedad CV (HR = 2,15; IC del 95%, 1,12-4,14) y seguir tratamiento con diuréticos (HR = 3,40; IC del 95%, 1,76-6,56), mientras que la prescripción de IECA y/o ARA-II resultó factor protector (HR = 0,48; IC del 95%, 0,25-0,93). En comparación con diabéticos sin evento CV previo, el riesgo de tener una complicación CV fue superior en los pacientes con antecedentes de CI (HR = 2,48; IC

del 95%, 1,51-4,07), enfermedad cerebrovascular (HR = 2,51; IC del 95%, 1,28-4,92) y enfermedad vascular periférica (HR = 1,46; IC del 95%, 0,81-2,60).

Los investigadores concluyeron que el incremento del riesgo de complicaciones CV es semejante entre los diabéticos con CI y con enfermedad cerebrovascular, y más del doble respecto a diabéticos sin afección CV evidente.

## 2) Estudio CIBAR <sup>44-47</sup>

El estudio CIBAR (Cardiopatía Isquémica en el BARbanza), centrado en la cardiopatía isquémica crónica (CIC), se inició en el año 2007, y dio origen a distintas publicaciones que forman parte de esta memoria (pronóstico a largo plazo<sup>45</sup>, papel de las guías e influencia del sexo en el pronóstico<sup>46,47</sup>) y actualmente se está realizando un nuevo corte para prolongar así el seguimiento.

La primera publicación que se ha realizado en esta cohorte se refirió a la influencia de la DM en las características clínicas y el pronóstico, en el corto plazo desde la inclusión de pacientes con CIC. <sup>44</sup>

### *Subanálisis diabetes* <sup>44</sup>

Se evaluó el impacto de la DM en el pronóstico de pacientes con CIC. Se planteó para ello un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que 69 médicos de AP registraron características de 1108 pacientes ambulatorios con CIC y analizaron la mortalidad y la morbilidad tras un seguimiento medio de 6,9 meses.

Los diabéticos (29%) eran mayores que los no diabéticos, tenían más factores de riesgo, peor control de presión y más comorbilidades, además recibían más bloqueadores del sistema renina-angiotensina, antagonistas del calcio, diuréticos e hipolipemiantes. La mortalidad y los ingresos por causa CV fueron mayores en los diabéticos. En el análisis multivariable, la DM fue un determinante independiente de eventos CV (HR = 1,81; IC del 95%, 1,17-2,82).

Los investigadores concluyeron que la CIC tiene un pronóstico relativamente benigno, aunque éste empeora en los diabéticos, por lo que en ellos el tratamiento y los objetivos de control han de ser más estrictos.

### 3) Estudio FABAR <sup>48-50</sup>

Es otro de los estudios que se mantiene abierto, ya con su segundo corte del seguimiento como uno de los trabajos que forma parte de esta memoria. FABAR (Fibrilación Auricular en el BARbanza) es un estudio centrado en población portadora de FA que acude a consultas de atención primaria iniciado en el año 2008. Previamente se han publicado datos al respecto de las características de la cohorte y su pronóstico a corto plazo desde la inclusión, y también otro artículo al respecto de las escalas de riesgo tromboembólico en las poblaciones con FA y bajo riesgo embolígeno.

#### A) *FABAR características y seguimiento a corto plazo* <sup>48</sup>

Se pretendía describir la historia natural de una población no seleccionada de pacientes con FA que acudían a los servicios de AP en un área sanitaria de Galicia.

El estudio FABAR, se diseñó como transversal prospectivo, en el que participaron 35 médicos de AP que incluyeron pacientes diagnosticados de FA que acudían a sus consultas durante un período de reclutamiento de 3 meses. El objetivo primario fue mortalidad o ingreso hospitalario

En este análisis se muestran los resultados tras los primeros 7 meses de seguimiento. Los 798 pacientes (421 hombres) reclutados tenían una edad media de 75 años y el 69% estaban diagnosticados de FA permanente. La HTA fue el factor de riesgo más prevalente (77%) y un 87% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. Durante el período de seguimiento, un 16,4% de los pacientes sufrió el objetivo primario y la supervivencia global fue del 98%. Se identificaron los siguientes predictores independientes del objetivo primario: cambio en el tipo de FA (HR 2,89 (IC 95% 1,28–6,55); p=0,011); CI (HR 2,78 (IC 95% 1,51–5,13); p=0,001); ingreso hospitalario en el año previo al reclutamiento en el estudio (HR 2,22 (IC 95% 1,18–4,19); p=0,013);

disfunción ventricular izquierda (HR 2,19 (IC 95% 1,11–4,32);  $p=0,023$ ); o complicaciones relacionadas con la FA (HR 1,98 (IC 95% 1,10–3,56);  $p=0,022$ ).

Los investigadores concluyeron ante estos hallazgos que en el período de los primeros 7 meses de seguimiento en pacientes con FA dentro del ámbito de AP se pueden identificar varios factores de riesgo independientes para mortalidad o ingreso hospitalario, entre los que destacarían, el cambio en el tipo de FA, la CI, el ingreso hospitalario previo al reclutamiento en el estudio, la disfunción ventricular izquierda o las complicaciones relacionadas con la FA.

#### *B) FABAR y escalas de riesgo embólico*<sup>49</sup>

Ya se conocía que el riesgo tromboembólico en pacientes con FA no es homogéneo y existen escalas de predicción del riesgo que pueden ayudar a guiar el tratamiento anticoagulante en pacientes portadores de alto riesgo para complicaciones tromboembólicas.

Los investigadores plantearon con un grupo de los pacientes de la cohorte, el evaluar la habilidad predictora de las cuatro escalas de predicción del riesgo: Framingham, 8th ACCP, ACC/AHA/ESC 2006, y el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

La metodología empleada consistió en incluir a 186 pacientes que presentaban FA no valvular y que no estaban recibiendo tratamiento anticoagulante, siendo identificados todos los sujetos que sufrieron un ictus, ataque isquémico transitorio o embolismo periférico. Cada escala dividía a la población en categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto. La discriminación de los modelos fue valorada mediante estadístico-c.

Los resultados proporcionados por los investigadores fueron los siguientes, se identificaron 10 episodios tromboembólicos que ocurrieron durante 668 persona-años sin tratamiento anticoagulante. Todas las escalas de riesgo tuvieron una buena habilidad discriminadora (el estadístico-c osciló desde el 0,59 [para CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc] al 0,73 [para Framingham]). La proporción de pacientes que se asignaron a las distintas categorías individuales de riesgo varió ampliamente en las diferentes escalas. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc categorizó la menor cantidad de pacientes en las categorías de riesgo

bajo e intermedio, mientras que el modelo de Framingham asignaba el mayor número de pacientes al estrato de bajo riesgo. No hubo episodios tromboembólicos en las categorías de riesgo bajo e intermedio según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, mientras que la mayoría de los esquemas que asignaban a los pacientes a las categorías de riesgo intermedio tenían una tasa de eventos que oscilaba desde 2,5 (escalas ACC/AHA/ESC y 8th ACCP) al 6% (Framingham). El valor predictivo negativo para episodios tromboembólicos fue de 100% para los pacientes que no eran de alto riesgo usando CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

La conclusión de los autores fue que, comparada con las escalas proporcionadas por ACC/AHA/ESC, 8th ACCP, y Framingham, la escala de estratificación del riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mostró ser mejor a la hora de discriminar entre pacientes en riesgo bajo o intermedio riesgo para complicaciones tromboembólicas.

#### 4) Estudio ICBAR <sup>51</sup>

Es el último estudio del Grupo, su acrónimo ICBAR corresponde con ICTus BARbanza, y fue iniciado en el año 2009, y tratándose de una cohorte de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica seguida desde AP. De dicha cohorte, que continúa en seguimiento, se ha publicado un artículo que forma parte de la memoria y que describe las características de los pacientes y valora los determinantes pronósticos a corto plazo desde la inclusión en el estudio.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

En los últimos años, son múltiples los esfuerzos para intentar obtener una estrategia adecuada de asistencia CV que integre los ámbitos asistenciales de AE y AP, ya que se cree firmemente que la estrategia centrada en el paciente y en los procesos asistenciales por los que va a pasar el mismo será mucho más coste-efectiva y satisfactoria, tanto para el paciente como para los profesionales implicados en la misma.

Es fundamental conocer que ocurre en todos los niveles asistenciales y la AP no ha formado parte tradicionalmente de las investigaciones en patología CV. Existen infinitos estudios centrados en las redes de emergencia y en la asistencia hospitalaria pero muy pocos en el ámbito de la consulta de AP, nivel por el que probablemente estén pasando todos los pacientes que han sufrido o sufrirán un cuadro clínico de origen CV.

Cuando la gestión integrada comienza a formar parte de nuestro vocabulario diario y las relaciones primaria-especializada son más estrechas, resulta más pertinente demostrar el valor de las estrategias de investigación CV desde AP que vienen protagonizando los integrantes del Grupo Barbanza en coordinación con el Servicio de Cardiología de su área de influencia.

Los trabajos que forman parte de esta memoria abordan las patologías CV más prevalentes (DM, FA, CI e ictus) y que, por tanto, son responsables del mayor gasto sanitario; el conocer qué pasa con estos pacientes cuando han sufrido un evento o existe riesgo de sufrirlo, es un deber inexcusable y una responsabilidad que no debe ser eludida por los médicos implicados en la asistencia CV. Sólo conociendo que está pasando podremos tomar las medidas oportunas para prevenir o reducir la comorbilidad que sufrirán estos pacientes.

Esta memoria trata fundamentalmente de descifrar qué está sucediendo en AP con las diferentes patologías CV para intentar generar estrategias que nos ayuden en la asistencia sanitaria presente y futura de estos pacientes.





## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de los trabajos que componen esta memoria es demostrar el valor de los estudios epidemiológicos promovidos desde AP por los investigadores del Grupo Barbanza como un instrumento para la investigación en patología CV, y su posible papel como una estrategia de investigación a largo plazo que permita integrar los dos niveles de asistencia sanitaria (AP y AE) implicados en el manejo de estos pacientes.

Secundariamente, se han propuesto los siguientes objetivos concretos:

1. Evaluar la influencia del sexo en las complicaciones CV en pacientes diabéticos.
2. Describir las características demográficas, clínicas y terapéuticas de una cohorte de pacientes con enfermedad cerebrovascular en el ámbito de AP así como evaluar los determinantes pronósticos de episodios CV (hospitalizaciones o fallecimientos) a corto plazo.
3. Conocer los factores pronósticos en una cohorte de pacientes con FA a largo plazo seguida desde AP y verificar si los factores descritos para el corto plazo mantienen su significación clínica, especialmente el cambio de tipo de FA.
4. Describir las características demográficas, clínicas y terapéuticas de una cohorte de pacientes con CIC, y estudiar los determinantes de mortalidad e ingreso durante un seguimiento a largo plazo desde AP.
5. Mostrar las diferencias en función del sexo en cuanto a características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en una cohorte con CIC.
6. Detallar las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes de una cohorte con CIC que cumplan con las guías de práctica clínica para tratamiento farmacológico, y estudiar el papel pronóstico del cumplimiento al respecto de mortalidad e ingresos



Capítulo 2

---

**EL SEXO NO CONDICIONA  
DIFERENCIAS EN EL PRONÓSTICO  
DE PACIENTES DIABÉTICOS.  
ESTUDIO BARBANZA-DIABETES.**



EL SEXO NO CONDICIONA DIFERENCIAS EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES  
DIABÉTICOS. ESTUDIO BARBANZA-DIABETES

*Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Lilian Grigorian-Shamagian<sup>a</sup>, Vicente Parga-García<sup>c</sup>, María J. Eiris-Cambre<sup>d</sup>, Concepción de Frutos-de Marcos<sup>e</sup>, Carmen Caneda-Villar<sup>f</sup>, Rosa de la Fuente-Mariño<sup>g</sup>, Ana Ramos-González<sup>h</sup> y José R. González-Juanatey<sup>a</sup>, en representación del Grupo Barbanza*

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña.

España.

<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial. SERGAS. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

<sup>c</sup>Centro de Salud. Ribeira. A Coruña. España.

<sup>d</sup>Centro de Salud. Muros. A Coruña. España.

<sup>e</sup>Centro de Salud. Padrón. A Coruña. España.

<sup>f</sup>Centro de Salud. Rois. A Coruña. España.

<sup>g</sup>Centro de Salud. Rianxo. A Coruña. España.

<sup>h</sup>Centro de Salud Federico Tapia. A Coruña. España.

Rev Esp Cardiol. 2010;63:170-80

### ABSTRACT

#### Introducción y objetivos:

Evaluar la influencia del sexo en las complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos.

#### Métodos:

Estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que participaron 31 médicos de atención primaria, que registra las características de 1.423 pacientes diabéticos que acudieron de forma consecutiva a sus consultas y fueron seguidos durante  $45 \pm 10$  meses.

#### Resultados:

Pacientes (el 50% mujeres) con media de edad de 66 años, el 64% hipertensos, el 70% dislipémicos y el 26% con eventos cardiovasculares previos. Se observa una mayor presencia de enfermedad cardiovascular, predominantemente cardiopatía isquémica, y un mayor porcentaje de lesión de órganos diana en los varones (el 57,7% de los varones y el 45,4% de las mujeres;  $p < 0,0001$ ). Las mujeres presentan un peor control glucémico, cifras más elevadas de colesterol total y valores de lipoproteínas de alta densidad más bajos. Tras el periodo de seguimiento, fallecieron 81 pacientes (el 5,7 frente al 6,7%;  $p = 0,513$ ). No hubo diferencias por sexo en cuanto a las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento (el 15,8 frente al 13,7%;  $p = 0,368$ ). En el análisis multivariable, resultaron determinantes independientes de morbimortalidad: la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,04; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,06), tener enfermedad cardiovascular (HR = 1,96; IC del 95%, 1,38-2,79), seguir tratamiento con diuréticos (HR = 1,62; IC del 95%, 1,10-2,38) y sufrir albuminuria (HR = 1,86; IC del 95%, 1,33-2,61).

#### Conclusiones:

No se observan diferencias en el pronóstico a medio plazo en cuanto a mortalidad y morbilidad cardiovascular entre mujeres y varones diabéticos de una única área geográfica, a pesar de diferencias clínicas.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades que tienen mayor impacto sociosanitario en nuestro medio y supone un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia y las complicaciones cardiovasculares que conlleva<sup>52,53</sup>.

En los últimos veinte años se ha incrementado de forma espectacular el número de individuos con sobrepeso y DM, lo que se atribuye fundamentalmente a cambios en el estilo de vida de los países occidentales. Actualmente se estima que entre el 10 y el 15% de la población española es diabética —más del 90% corresponde a DM tipo 2, cuya incidencia supera los 10 casos anuales/1.000 habitantes—, por lo que se prevé que el número de diabéticos se duplique en los próximos 25 años<sup>54,55</sup>.

El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) se llega a multiplicar por 4 en los diabéticos respecto a la población adulta de igual edad<sup>56</sup>; además, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular representan, en conjunto, más del 70% de la mortalidad de estos pacientes.

Hay especial interés en el estudio de la influencia del sexo en las enfermedades cardiovasculares; múltiples trabajos han mostrado que hay diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a la prevalencia, la forma de presentación sintomática, el manejo y el pronóstico de tales enfermedades<sup>57</sup>. Y hay datos preocupantes en España como, por ejemplo, una mayor mortalidad en mujeres hospitalizadas por un primer infarto agudo de miocardio<sup>58</sup>.

Uno de los elementos más controvertidos en la última década ha sido la influencia del sexo en la morbimortalidad de los pacientes diabéticos. Se había descrito a finales de los años noventa, por un análisis del registro NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey)<sup>59</sup>, que en los pacientes diabéticos se producía un incremento de la mortalidad coronaria en el grupo de la mujeres, mientras que ésta estaba disminuyendo en los varones. Hallazgos como el citado han llevado a la realización de varios metaanálisis, y en algunos de ellos se ha encontrado una confirmación del peor pronóstico de las mujeres<sup>60</sup>, tanto en mortalidad como en morbilidad, mientras que otros los contradicen<sup>61,62</sup>.

Es prácticamente inexistente la información clínica al respecto del efecto del sexo en pacientes diabéticos en España, motivo que justifica la realización de estudios prospectivos para valorar dicha influencia y conocer cuál es el comportamiento de una población diabética en un área poblacional concreta.

El estudio prospectivo Diabetes-Barbanza<sup>41,42</sup> se diseñó para conocer las características, los factores de riesgo cardiovascular y la evolución clínica de los pacientes con DM atendidos por médicos de atención primaria, así como su adherencia a las guías de práctica clínica.

El objetivo de este subanálisis es la valoración de la influencia del sexo en la presentación de complicaciones cardiovasculares (muerte y/u hospitalización por causa cardiovascular) durante el seguimiento.

## MÉTODOS

### *Protocolo del estudio*

Se trata de un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, cuyas características ya fueron descritas en publicaciones previas<sup>41,42</sup>, en el que participaron como investigadores 31 médicos de atención primaria pertenecientes a 10 centros de salud de la zona suroeste de la provincia de A Coruña. Se registró a los 1.423 pacientes que acudieron consecutivamente a sus consultas durante un periodo de 2 meses del año 2002 y cumplían los siguientes criterios de inclusión:

mayores de 18 años diagnosticados previamente de DM<sup>63</sup> que otorgaran su consentimiento expreso para participar en el estudio; no se produjo ningún rechazo a la inclusión.

Se programó un seguimiento prospectivo de 4 años, con tres visitas intermedias para evaluar el control de factores de riesgo y el tratamiento; durante ese periodo se perdieron 109 pacientes, 83 por cambio de lugar de trabajo de dos de los médicos y 26 por cambios de domicilio de los propios pacientes.

Tras la recogida de datos, se realizó una auditoría interna para garantizar su calidad mediante selección aleatoria de 10 médicos participantes (uno por centro de salud) y, de cada uno de ellos, 10 pacientes, para una revisión de las historias clínicas; sus datos estaban perfectamente cumplimentados.

### *Variables analizadas*

A todos los pacientes incluidos se les realizó anamnesis, exploración física y controles electrocardiográficos y bioquímicos. Se registraron sus principales características demográficas, antropométricas y clínicas, así como el tratamiento.

Se consideró obesos a los pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$ . La medida de la presión arterial registrada corresponde a la determinación realizada el día de la inclusión, con esfigmomanómetro calibrado y revisado; tras un reposo mínimo de 5 min, se realizaron dos mediciones, con intervalo de 5 min, se calculó el valor promedio y se definió como presión controlada la  $< 130/80$  mmHg. Asimismo, con valores  $< 126$  mg/dl y  $< 7\%$  se consideraron controladas, respectivamente, la glucemia basal en ayunas y la glucohemoglobina. Con respecto a los valores lipídicos, se consideró el control en valores  $< 150$  mg/dl para triglicéridos,  $< 180$  mg/dl para colesterol total y  $< 100$  mg/dl para colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL); para el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) establecimos valores  $> 40$  mg/dl en varones y  $> 50$  mg/dl en mujeres<sup>64</sup>. Se consideró albuminuria con valores  $> 30$  mg/dl/24 h. Se agrupó a los pacientes según tuvieran o no ECV antes de la inclusión en el estudio, considerando que la tenían aquellos con diagnóstico establecido de angina de pecho, infarto de miocardio, ictus, ataque isquémico transitorio, claudicación intermitente o aneurisma de aorta abdominal o que hubieran sido sometidos a un procedimiento de revascularización arterial (coronaria, carotídea o de arterias periféricas de las extremidades inferiores) percutánea y/o quirúrgica, así como cirugía de aorta abdominal.

Tras 4 años de seguimiento, se analizaron datos de mortalidad, con sus causas correspondientes, y morbilidad, considerando como tal los ingresos hospitalarios durante dicho periodo, diferenciados por sus causas. La causa de muerte se obtuvo del informe del certificado de defunción y las hospitalizaciones, del correspondiente informe de alta hospitalaria, documentos ambos que constaban en las historias clínicas de los correspondientes centros de salud.

### *Análisis estadístico*

Los resultados de variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y porcentajes y los resultados de variables cuantitativas, en forma de media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según tengan o no distribución normal. Para comparar valores entre grupos, se utilizaron, en el caso de variables paramétricas, las diferencias de medias, la prueba de la t de Student para muestras independientes y la prueba de la U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se hizo análisis estadístico descriptivo basado en tablas de frecuencia de variables categóricas y se utilizó el test de la  $\chi^2$  de Pearson para contrastar la significación de asociación entre variables cualitativas.

La probabilidad de supervivencia durante el seguimiento se calculó mediante la prueba de Kaplan- Meier, y se utilizó el test de rangos logarítmicos para comparar las curvas entre



subgrupos. Se realizó un análisis univariable para eventos cardiovasculares (muerte y/o ingreso), y las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en el análisis multivariable de Cox, aplicando el método «adelante condicional». Las variables que mantuvieron su significación (edad, hipertensión arterial [HTA], IMC, albuminuria, ECV previa, tratamiento con diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) fueron las que finalmente se utilizaron para ajustar el modelo de Cox, y se expresaron sus resultados como *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para el tratamiento estadístico se usó el programa SPSS para Windows, en su versión 14.0. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con probabilidad de error tipo I < 5%. Se estimó que para detectar diferencias > 5% en la mortalidad entre varones y mujeres (objetivo de este subanálisis), se precisaría de 621 individuos en cada grupo para una potencia del estudio del 90%.

## RESULTADOS

### *Características de la población estudiada*

Se incluyó a 1.423 pacientes diabéticos, de los que el 7,9% tenía DM1 (el 5,1% de los varones y el 10,6% de las mujeres). Las características de dicha población comparada por sexos se muestran en la

tabla 1. Como se observa, la muestra tiene una distribución casi equilibrada por sexos, con el 49,7%

de varones (n = 707) y el 50,3% de mujeres (n = 716). La media de edad era 66 (intervalo, 18-97) años, significativamente mayor la de las mujeres. El 64% de los individuos estudiados eran hipertensos; el 70%, dislipémicos, y más de la mitad tiene alguna ECV o lesión de órgano diana concomitante. Todos los factores de riesgo, excepto el tabaquismo, son más frecuentes en mujeres.

En la **tabla 2-1** también se muestra la diferente distribución de ECV y albuminuria según el sexo, y se observa una mayor presencia de enfermedad cardiovascular, sobre todo en forma de cardiopatía isquémica, así como un mayor porcentaje de lesión de órganos diana en los varones.

Si observamos los tratamientos, en la **tabla 2-1** podemos ver que un mayor porcentaje de mujeres recibe IECA y/o ARA II y diuréticos respecto a los varones, junto con un mayor grado de insulización.

No se encuentran diferencias en el número de fármacos para el control de la diabetes entre los varones y las mujeres; con monoterapia encontramos el 72,7% de varones y el 72,4% de mujeres, y tomando tres o más fármacos, el 2,7 y el 4,5%, respectivamente. Se constata una importante correlación entre HTA y tratamiento con diuréticos (el 29,1% de los pacientes hipertensos y el 4,8% de los no hipertensos;  $p < 0,001$ ), y esta relación es incluso mayor en las mujeres (el 34,9% de las hipertensas y el 6,3% de las no hipertensas).

Tal como se muestra en la **tabla 2-2**, la presión arterial sólo está controlada en el 14% de los hipertensos y las cifras de glucemia basal, en el 22% de la cohorte analizada. Las mujeres presentan un peor control glucémico expresado en forma de glucohemoglobina, cifras más elevadas de colesterol total y valores de cHDL más bajos respecto a los varones.

### *Mortalidad y morbilidad*

Después de un seguimiento medio de  $44,6 \pm 10,2$  (mediana, 48,1) meses, la mortalidad total fue del 6,2%; el 49% de las muertes fue por causa cardiovascular; la tasa general de ingresos

hospitalarios alcanzó el 30%. En la **tabla 2-3** se recogen las tasas de mortalidad y de hospitalización, así como sus causas, para el conjunto de la muestra y por sexo.

La mortalidad no fue mayor entre las mujeres que entre los varones diabéticos, tanto en general como por causas. La probabilidad actuarial de supervivencia a los 4 años es del 93,8% en todo el grupo.

Al realizar un análisis multivariable, resultaron ser predictores independientes de morbimortalidad la edad y tener ECV o albuminuria y estar en tratamiento con diuréticos, y ajustando por sexo se mantienen los mismos predictores (**tabla 2-4**).

**Tabla 2-1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio Diabetes Barbanza. Distribución por sexo.

Características	Total	Hombres	Mujeres	P
	1.423 (100%)	707 (49,7%)	716 (50,3%)	
Edad. Años. X (rango)	65,9 (18-97)	64,2 (18-96)	67,1(22-97)	<0,001
IMC. Kgs/m <sup>2</sup> . X (DE)	30,3 (4,8)	29,5 (4,0)	30,9(5,2)	<0,001
Sobrepeso (%)	589 (41,4)	340 (48,1)	249 (34,8)	<0,001
Obesidad (%)	669 (47,0)	286 (40,4)	383 (53,5)	<0,001
HTA (%)	911 (64,0)	416 (58,9)	495 (69,1)	0,001
Dislipemia (%)	995 (69,9)	472 (66,7)	523 (73,0)	0,030
Tabaquismo (%)	196 (13,8)	176 (24,9)	20 (2,8)	<0,001
Albuminuria (%)	531 (37,3)	306 (43,3)	225 (31,4)	<0,001
Historia de ECV (%)	376 (26,4)	206 (29,1)	170 (23,7)	0,049
CI	186 (13,1)	116 (16,4)	70 (9,8)	0,002
ACV	90 (6,3)	39 (5,6)	51 (7,1)	0,374
AP	176 (12,4)	99 (14,0)	77 (10,8)	0,158
Alguna ECV y/o albuminuria (%)	733 (51,5)	408 (57,7)	325 (45,4)	<0,001
Antiagregantes	297 (20,9)	173 (24,5)	124 (17,3)	0,005
Hipolipemiantes	639 (44,9)	324 (45,8)	315 (44,0)	0,618
IECA y/o ARA II (%)	784 (55,1)	353 (49,9)	431 (60,2)	0,001
Betabloqueantes(%)	91 (7,4)	51 (7,2)	40 (5,6)	0,188
Diuréticos (%)	297 (20,9)	110 (15,5)	187 (26,1)	<0,001
Insulina (%)	277 (19,5)	98 (13,9)	179 (25,0)	<0,001
Biguanidas (%)	205 (14,4)	88 (12,4)	117 (16,3)	0,560
Sulfonilureas(%)	875 (61,5)	471 (66,6)	404 (56,4)	0,004
Inhib alfa-glucosidasa (%)	304 (21,4)	176 (24,9)	128 (17,9)	0,020
Otros antidiab orales (%)	201 (14,1)	81 (11,5)	120 (16,8)	0,039

**Tabla 2-2.** Control de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio Diabetes Barbanza. Distribución en función del sexo.

Características	Total	Hombres	Mujeres	P
	1.423(100%)	707(49,7%)	716 (50,3%)	
PA <130/80 mm Hg	130 (14,3)	60 (14,4)	70 (14,1)	1,000
IMC < 25 Kgs/m <sup>2</sup>	165 (11,6)	82 (11,6)	83 (11,6)	1,000
Glucemia <126 mg/dl	306 (21,5)	162 (22,9)	144 (20,1)	0,327
HbA <sub>1c</sub> < 7%	923 (64,9)	496 (70,1)	427 (59,6)	0,001
CT <180 mg/dl	278 (19,5)	170 (24,0)	108 (15,1)	<0,001
cHDL > 40/50 mg/dl	865 (60,8)	506 (71,6)	359 (50,1)	<0,001
cLDL < 100 mg/dl	213 (15,0)	113 (16,0)	100 (14,0)	0,415
Triglicéridos <150 mg/dl	1.066 (74,9)	543 (76,8)	523 (73,0)	0,191

PA: presión arterial. IMC: índice de masa corporal. HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada. CT: colesterol total. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 2-3.** Tasas globales de mortalidad y hospitalización. Distribución en función del sexo

	Total	Hombres	Mujeres	P
	1.314 (100%)	657 (50%)	657 (50%)	
<b>Mortalidad bruta</b>	81 (6,2%)	37 (5,7)	44 (6,7)	0,513
<b>Causa de la muerte</b>				
<b>No cardiovascular</b>	41 (3,1)	13 (2,0)	28 (4,3)	0,066
<b>Cardiovascular</b>	40 (3,0)	24 (3,7)	16 (2,4)	0,354
Muerte súbita	9 (0,7)	8 (1,2)	1 (0,2)	0,124
Insuficiencia cardiaca	12 (0,9)	8 (1,2)	4 (0,6)	0,342
Infarto de miocardio	8 (0,6)	5 (0,8)	3 (0,5)	0,452
Ictus	4 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,6)	0,249
Otra	7 (0,5)	3 (0,4)	4 (0,6)	0,687
<b>Ingresos totales</b>	393 (29,9)	184 (28)	209 (31,8)	0,209
<b>Ingresos CV</b>	179 (13,6)	97 (14,8)	82 (12,5)	0,351
Insuficiencia cardiaca	49 (3,7)	32 (4,9)	17 (2,6)	
Cardiopatía isquémica	60 (4,6)	36 (5,5)	24 (3,7)	
Fibrilación Auricular	20 (1,5)	11 (1,7)	9 (1,4)	
Ictus	42 (3,2)	19 (2,9)	23 (3,5)	
Insuficiencia renal	8 (0,6)	4 (0,6)	4 (0,6)	
Otra CV	22 (1,7)	11 (1,7)	11 (1,7)	
<b>Muerte y/o ingresos</b>	411 (31,3)	192 (29,2)	219 (33,5)	0,168
<b>Muerte CV y/o ingresos CV</b>	194 (14,8)	104 (15,8)	90 (13,7)	0,368
CV: Cardiovascular				

**Tabla 2-4.-** Determinantes pronósticos de eventos cardiovasculares (muerte y/o ingreso). Distribución ajustada y sin ajustar por sexo

Variable	Total				Hombres		Mujeres	
	Ajustado por sexo		Sin ajustar por sexo		HR	IC 95%	HR	IC 95%
	HR	IC95%	HR	IC95%				
<b>Edad</b>	1,04	1,02-1,06	1,04	1,02-1,06	1,03	1,00-1,05	1,07	1,04-1,10
<b>Albuminuria</b>	1,83	1,30-2,58	1,86	1,33-2,61	1,92	1,18-3,11	1,69	1,03-2,77
<b>Diuréticos</b>	1,63	1,11-2,40	1,62	1,10-2,38	1,92	1,13-3,28	1,44	0,81-2,56
<b>ECV</b>	1,94	1,37-2,78	1,96	1,38-2,79	2,57	1,57-4,18	1,35	0,80-2,29
<b>Sexo masculino</b>	1,20	0,85-1,69						

HR: hazard rate. IC: intervalo de confianza. ECV: enfermedad cardiovascular previa  
 Ajustado por: edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, enfermedad cardiovascular previa, diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II.  
 Ajustado por sexo se utilizó como grupo de referencia el sexo femenino.

Como muestran las curvas de Kaplan-Meier (**figura 2-1**), la probabilidad de supervivencia según el sexo no es diferente (*log-rank test*,  $p = 0,489$ ). En cambio, en la muestra de mujeres (**figura 2-2**) se observa una mayor mortalidad en presencia de ECV previa (*log-rank test*,  $p = 0,009$ ), que no se mantiene al ajustarla por otras variables (**figuras 2-3 y 2-4**).

Tampoco la combinación de muerte y hospitalización cardiovascular en nuestra serie de diabéticos fue significativamente mayor en las mujeres que en los varones (**tablas 2-5 y 2-6**).

**Tabla 2-5.** Riesgo de eventos cardiovasculares, en función del sexo, en pacientes diabéticos con y sin enfermedad cardiovascular previa

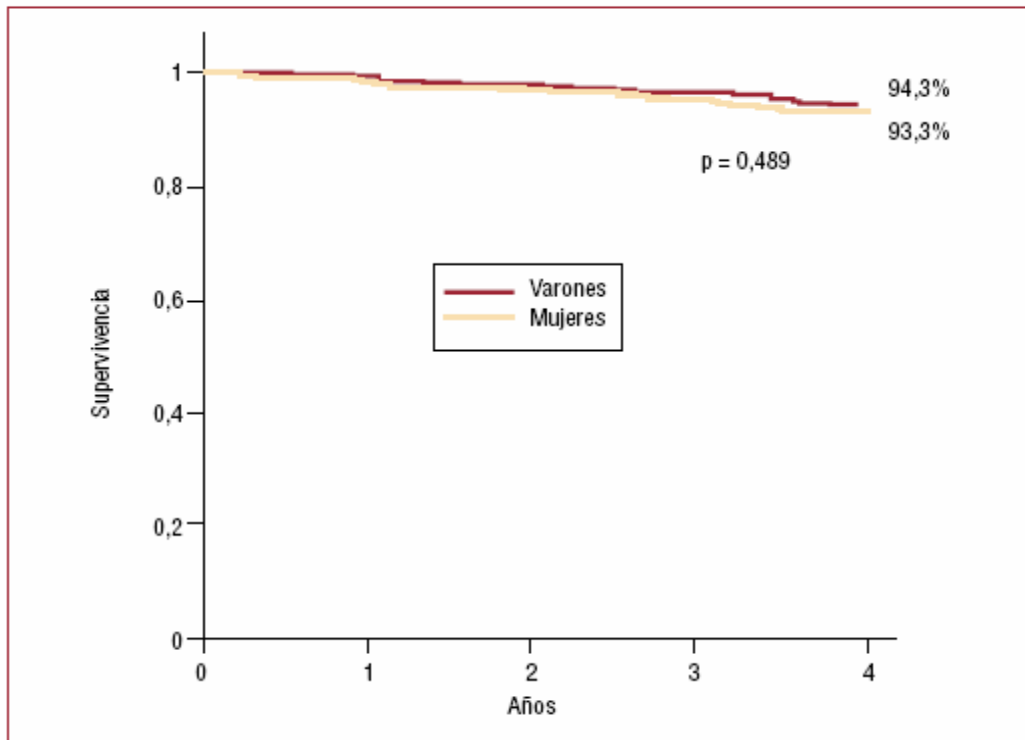
	Total, n (%)	Muerte CV			Muerte CV y/o ingreso CV		
		n (%)	HR	IC-95%	n (%)	HR	IC-95%
<b>SIN ECV</b>	974 (74,1%)						
Hombres	472 (48,5%)	13 (2,8)	1	(referencia)	44 (9,3)	1	(referencia)
Mujeres	502 (51,5%)	7 (1,4)	0,38	0,12-1,21	56 (11,2)	1,10	0,68-1,76
<b>ECV</b>	340 (25,9%)						
Hombres	185 (54,4%)	11 (5,9)	1	(referencia)	60 (32,4)	1	(referencia)
Mujeres	155 (45,6%)	9 (5,9)	0,98	0,32-2,97	34 (21,9)	0,64	0,38-1,08

CV: cardiovascular. ECV: enfermedad cardiovascular previa HR: hazard rate. IC: intervalo de confianza. Ajustado por: Edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, albuminuria, diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II

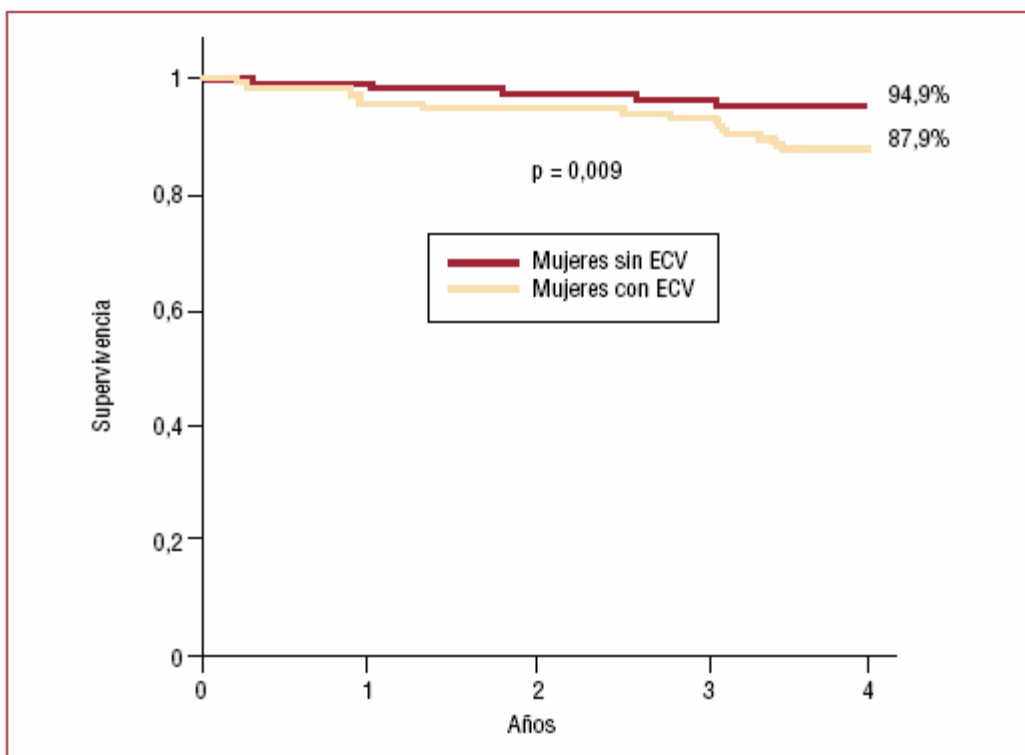
**Tabla 2-6.** Riesgo de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres diabéticos, con o sin enfermedad cardiovascular previa

	Total, n (%)	Muerte CV			Muerte CV y/o ingreso CV		
		n (%)	HR	IC-95%	n (%)	HR	IC-95%
<b>HOMBRES</b>	657 (50,0%)						
ECV							
No	472 (71,8%)	13 (2,8)	1	(referencia)	44 (9,3)	1	(referencia)
Sí	185 (28,2%)	11 (5,9)	1,28	0,46-3,56	60 (32,4)	2,57	1,57-4,18
<b>MUJERES</b>	657 (50,0%)						
ECV							
No	502 (76,4%)	7 (1,4)	1	(referencia)	56 (11,2)	1	(referencia)
Sí	155 (23,6%)	9 (5,9)	2,09	0,61-7,13	34 (21,9)	1,35	0,80-2,29

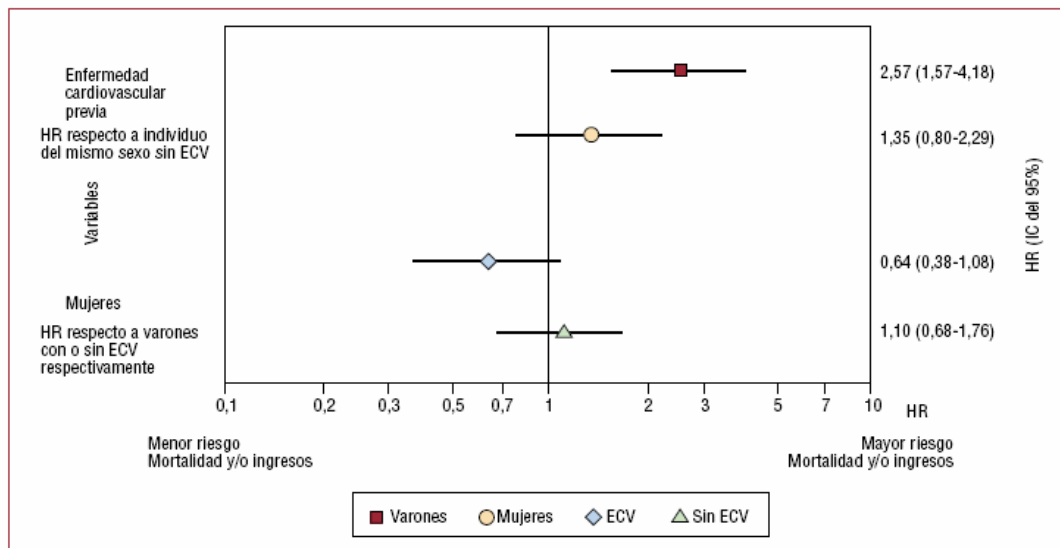
CV: cardiovascular. ECV: enfermedad cardiovascular previa. HR: hazard rate. IC: intervalo de confianza. Ajustado por: Edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, albuminuria, diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II



**Figura 2-1.** Probabilidad de supervivencia de los pacientes del estudio Diabetes-Barbanza. Distribución en función del sexo. Análisis univariable.

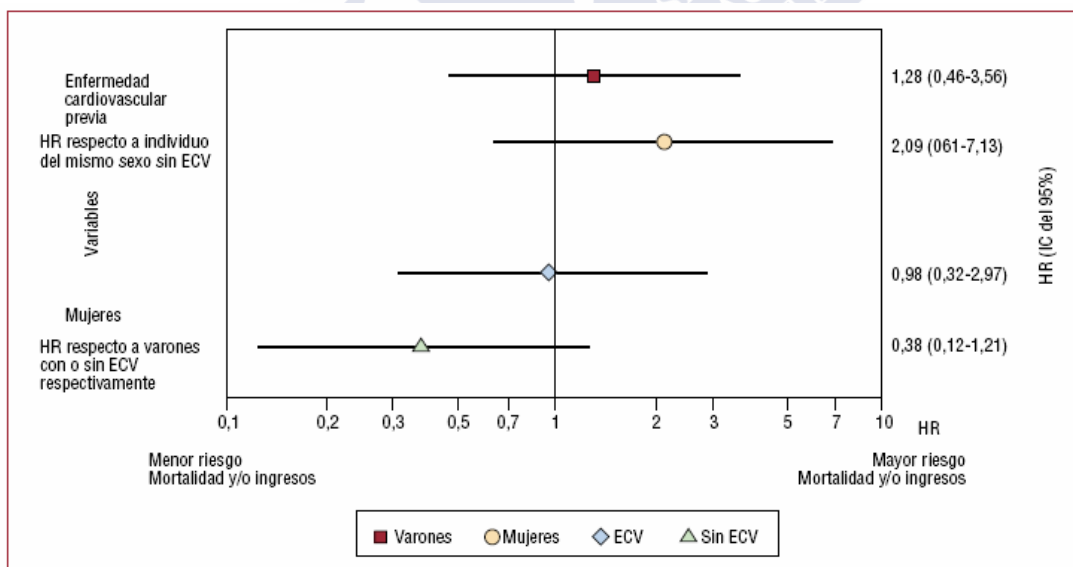


**Figura 2-2.** Probabilidad de supervivencia de las mujeres del estudio Diabetes-Barbanza, en función de la presencia de enfermedad cardiovascular previa. Análisis univariable. ECV: enfermedad cardiovascular.



7

**Figura 2-3.** Riesgo de eventos cardiovasculares (muerte y/o ingreso) de los pacientes del estudio Diabetes-Barbanza, ajustado por edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, albuminuria, diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.



7

**Figura 2-4.** Riesgo de muerte por causa cardiovascular en los pacientes del estudio Diabetes-Barbanza, ajustado por edad, hipertensión arterial, índice de masa corporal, albuminuria, diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ECV: enfermedad cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, que incluye una importante cohorte no seleccionada de pacientes diabéticos seguida de forma prospectiva por médicos de atención primaria, se observa que el riesgo de esos pacientes de sufrir una complicación cardiovascular (muerte y/o hospitalización por causa cardiovascular) durante el seguimiento no está influido por el sexo.

Este grupo amplio de pacientes presenta las características propias de una población costera de Galicia, caracterizada por elevada prevalencia de HTA, elevado consumo de sal y mayor incidencia de ictus que la observada en otras comunidades autónomas<sup>65</sup>.

Respecto a la población general, según datos de la Consejería de Salud Gallega para dicho periodo, las tasas de mortalidad anual por infarto de miocardio fueron superiores entre pacientes diabéticos (152,2 frente a 47,3 cada 100.000 habitantes) y similares por ictus (76,1 frente a 78,4 cada 100.000 habitantes).

En nuestro conocimiento, el estudio Barbanza-Diabetes ha sido el primero en describir el pronóstico a medio plazo (4 años) de una cohorte homogénea de diabéticos con y sin ECV clínica en España; existen otros estudios sobre la incidencia de ECV en pacientes diabéticos, como el realizado por Tomás et al.<sup>66</sup> en el estudio Manresa, con un seguimiento a 28 años para eventos, pero que sólo incluía a varones (n = 1.050), o trabajos como el de Rius et al.<sup>67</sup>, con escaso número de pacientes y pocos datos respecto a mortalidad, o el de Cañón-Barroso et al.<sup>68</sup>, que identificaron retrospectivamente, en una clínica de medicina general, una cohorte de pacientes con DM tipo 2 sin ECV en la situación basal (n = 190) y observaron una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria (angina, infarto de miocardio mortal o no mortal) a 10 años del 14,7%, con el 13,3% en los varones y el 16% en las mujeres.

Por otro lado, este trabajo es uno de los primeros realizados en España que muestra un pronóstico similar entre mujeres y varones diabéticos en cuanto a mortalidad y eventos cardiovasculares.

Diversos estudios han investigado el riesgo cardiovascular de los diabéticos según el sexo, con resultados muy heterogéneos; así, una gran mayoría se ha centrado en la relación entre DM y cardiopatía isquémica, y en ellos esa asociación parece más fuerte en las mujeres que en los varones<sup>69,70</sup>, con seguimientos muy variables y tamaños de muestra muy diferentes<sup>60,61,71</sup>, lo que indicaría que tener diabetes puede reducir la diferencia en el riesgo explicada por el sexo en probabilidad de coronariopatía y mortalidad asociada. Muchos de estos estudios variaban en cuanto a los ajustes por factores de confusión importantes, los datos de las mujeres no estaban disponibles en muchas ocasiones y la influencia de una ECV ya establecida a menudo no había sido considerada en el análisis de diabetes y riesgo de futuros eventos isquémicos. Un perfil de riesgo cardiovascular menos favorable en las mujeres diabéticas<sup>60,72</sup> y unas estrategias de tratamiento menos efectivas en este grupo<sup>60</sup> se postulan como una explicación para la diferente influencia de la diabetes en la mortalidad por coronariopatía entre los sexos<sup>72</sup>.

Los metaanálisis realizados también muestran resultados variables, tanto a favor como en contra, al respecto de una influencia del sexo<sup>53,60-61</sup>, y en alguno2 incluso se afirma que la equivalencia de riesgo entre tener una DM aislada e infarto previo aislado, ya propugnada por Haffner et al.<sup>73</sup>, es más cierta para las mujeres. En un estudio epidemiológico reciente con 3 millones de daneses<sup>74</sup>, se ha mostrado claramente que la afirmación de Haffner et al. en cuanto a un riesgo similar en diabéticos mayores de 30 años de edad tratados farmacológicamente sin infarto y pacientes con infarto previo era cierta; en cambio, no se observaron diferencias por sexo en esa muestra en cuanto a ese efecto de la diabetes; también se confirmó de nuevo el importante efecto aditivo del infarto previo y la DM en cuanto a pronóstico, aspecto también destacado en otros trabajos, como el de Dale et al.<sup>75</sup>, donde se asociaba un peor pronóstico si concurrían DM y ECV previa, sin diferencias por sexo en este aspecto. Esta última afirmación



es controvertida y en otros trabajos publicados<sup>58,62,69,76</sup> se ha observado mayor impacto de la asociación coronariopatía previa y diabetes en el sexo femenino.

Es muy probable que uno de los motivos que puede estar justificando la ausencia de un efecto del sexo en las mujeres sería el menor porcentaje de coronariopatía previa respecto a los varones (el 9,8 frente al 16,4%;  $p = 0,002$ ) y dentro del propio grupo de mujeres diabéticas; así, la supervivencia de las mujeres con cardiopatía isquémica previa respecto a las que no la presentaban fue similar (el 89,36 frente al 93,67%;  $p = 0,2639$ ).

Otro aspecto relacionado con el pronóstico y que puede estar influyendo es el grado de tratamiento y control de la población femenina; la mayor infrautilización de fármacos recomendados por las guías respecto a los varones y, por otro lado, la menor eficacia de algunos principios activos en las mujeres, descritos en estudios previos, hacen que no se alcance en esta población el grado de control exigido para objetivar una mejora en la mortalidad<sup>57,77,78</sup>. Estas diferencias en el tratamiento por el sexo han sido en el estudio ESPERANZA<sup>79</sup>, de escala nacional, y se observa un menor porcentaje de antiagregación e hipolipemiantes en mujeres diabéticas, sin otras diferencias en los demás grupos farmacológicos. En nuestro estudio los antiagregantes también se prescriben en un menor porcentaje, aunque había un menor número de casos de coronariopatía en las mujeres; en cambio, los hipolipemiantes se prescriben sin diferencias entre sexos. Es curioso observar que en nuestro grupo de pacientes también hay un significativamente menor control terapéutico de los lípidos (colesterol total y cHDL) y valores de glucohemoglobina en las mujeres, lo que no supone, sin embargo, un peor pronóstico respecto a los varones.

Como en otros estudios<sup>62,75,76</sup>, el grupo de mujeres diabéticas presenta mayor acumulación de factores de riesgo y más edad, que es otra de las causas con que se intenta explicar ese peor pronóstico del sexo femenino, pero los varones presentan más tabaquismo (importante factor para cardiopatía isquémica), más ECV y afección de órgano diana, lo que quizá compense esa mayor agrupación de factores de riesgo.

Merece un comentario especial que en nuestra serie se haya observado que la edad, tener ECV o albuminuria y seguir tratamiento con diuréticos son determinantes independientes de morbimortalidad

Los tres primeros son factores identificados en la práctica totalidad de los registros sobre enfermedades cardiovasculares, y el tratamiento con diuréticos probablemente indique, por un lado, la influencia de la insuficiencia cardíaca y, por otra, la necesidad de un mayor número de fármacos para controlar una HTA más evolucionada.

En lo que respecta a la albuminuria como factor pronóstico, es conocido su valor por los resultados que mostró un subestudio del ensayo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)<sup>80</sup>, donde se mostraba que la albuminuria suponía un aumento de mortalidad de casi el doble respecto a la ausencia de excreción significativa de albúmina.

### *Limitaciones del estudio*

Haber tenido más de un 7% de pérdidas durante el seguimiento podría estar teniendo cierta influencia en los resultados, aunque sería similar a lo descrito en registros poblacionales de enfermedades cardiovasculares.

Nuestros hallazgos se limitan a un seguimiento de los pacientes durante un periodo de 4 años, por lo que se deberá continuarlo para poder confirmar dicha evolución a más largo plazo.



Por otra parte, en una gran mayoría de los pacientes no se registraron los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento, que además del tratamiento inicial podría haber influido de algún modo en el pronóstico, limitación que tienen casi todos los registros.

Además, durante el seguimiento es posible que algún paciente haya sufrido alguna complicación cardiovascular que no requiriera hospitalización, lo que podría hacer que se hubiese subestimado el riesgo cardiovascular de nuestra población. Es posible que haya una subestimación de la mortalidad en nuestro estudio, ya que algunos pacientes con pérdida de seguimiento pueden haber fallecido en ese tiempo.

También hay una limitación metodológica en cuanto al conocimiento de la duración de la DM, dato no recogido de la mayoría de los pacientes, aunque probablemente la evolución temporal sea similar en ambos sexos en nuestra serie; la obtención de este dato podría haber influido en el resultado final del análisis, pues se sabe que el efecto de la DM en la mortalidad cardiovascular puede ser de mayor magnitud cuanto mayor sea la duración de la DM y que ese efecto en algunos estudios también parece ser superior en las mujeres.<sup>81</sup>

Finalmente, que se trate de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes realizan y registran el diagnóstico de DM, otros factores de riesgo y ECV concomitante, las características del tratamiento y las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento; aunque también sería un elemento de calidad que destacar.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio no se observan diferencias en el pronóstico a medio plazo en cuanto a mortalidad y morbilidad cardiovascular entre mujeres y varones diabéticos de una única área geográfica, a pesar de diferencias clínicas y terapéuticas. Nuestros datos reflejan por primera vez en un grupo de pacientes diabéticos de población española la influencia del sexo en el pronóstico y sus determinantes.

La ausencia de diferencias en dicho pronóstico refuerza en nuestro medio las actuales recomendaciones terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular de los diabéticos, que no establecen diferencias en función del sexo.



Capítulo 3

---

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y  
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CEREBRO  
VASCULAR CRÓNICA.  
ESTUDIO ICTUS-BARBANZA.**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR CRÓNICA (ESTUDIO ICBAR)**

*Rafael Vidal-Perez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Ravina<sup>b</sup>, Jeronimo Dominguez-Lopez<sup>c</sup>, Domingo Fabeiro-Romero<sup>d</sup>, Jose L. Gomez-Vazquez<sup>c</sup>, Paula de Blas-Abad<sup>e</sup>, Maria A. Juiz-Crespo<sup>e</sup>, Carmen Pastor-Benavent<sup>f</sup>, Esperanza Rodriguez-Moldes<sup>g</sup>, Jose Castillo<sup>h</sup>, Jose R. Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup>, en representacion de los investigadores del Grupo Barbanza*

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología; Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela.

<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial; Servizo Galego de Saude; Santiago de Compostela.

<sup>c</sup>Centro de Salud Ribeira

<sup>d</sup>Centro de Salud Muros

<sup>e</sup>Centro de Salud Porto do Son

<sup>f</sup>Ambulatorio Concepción Arenal; Santiago de Compostela

<sup>g</sup>Centro de Salud Os Mallos; A Coruña

<sup>h</sup>Servicio de Neurología; Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela.

Rev Neurol 2011; 53: 449-56.

### ABSTRACT

#### Introducción:

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular son un grupo de muy alto riesgo cardiovascular, además de por su propia patología vascular, probablemente por un inadecuado control de factores de riesgo y por la presencia de comorbilidades.

#### Pacientes y métodos:

Estudio multicéntrico, con participación de 34 médicos de atención primaria y registro de características de 473 pacientes con historia de episodio de enfermedad cerebrovascular que precisó hospitalización. Tras seguimiento clínico de la cohorte, se analizaron reingresos hospitalarios, mortalidad y causas.

#### Resultados:

La edad media de los pacientes (el 52% varones) fue de  $75 \pm 10$  años, y los factores de riesgo más prevalentes fueron hipertensión arterial (79%), dislipidemia (66%), obesidad (43%) y diabetes (29%). El 68% de los pacientes tenía diagnóstico de ictus y el 32%, de ataque isquémico transitorio. El tiempo medio transcurrido desde el primer episodio de enfermedad cerebrovascular fue de  $6,6 \pm 5,5$  años. Presentaban situación de dependencia el 29% y sólo un tercio mostraron buen control tensional y lipídico. Durante un seguimiento de  $8,2 \pm 2,3$  meses, el 7,2% de los pacientes sufrió algún episodio cardiovascular (muerte u hospitalización), del que resultaron determinantes independientes la insuficiencia cardiaca previa (hazard ratio, HR = 2,74; intervalo de confianza del 95%, IC 95% = 1,3-5,9), la miocardiopatía (HR = 3,32; IC 95% = 1,4-8,2), la anemia (HR = 3,09; IC 95% = 1,6-6,2), la insuficiencia renal (HR = 2,4; IC 95% = 1,0-5,6), la situación de dependencia (HR = 2,57; IC 95% = 1,3-5,7) y los ingresos cardiovasculares en el último año (HR = 3,05; IC 95% = 1,5-5,6).

#### Conclusiones:

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular seguidos en el ámbito de atención primaria presentan una prevalencia elevada y un escaso grado de control de hipertensión arterial. Su pronóstico está condicionado por comorbilidades cardiovasculares y secuelas de su patología cerebrovascular.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares, especialmente el ictus, presentan una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud sitúa la incidencia mundial en torno a los 200 casos nuevos por cada 100.000 habitantes<sup>82</sup>. En España no se conoce con precisión dicha incidencia, pero, de acuerdo con extrapolaciones, se cree que puede oscilar entre 120 y 350 casos por 100.000 habitantes y año<sup>83</sup>. Existen estudios recientes, como el Iberictus, que han mostrado las dificultades de su correcta estimación<sup>84</sup>.

Los pacientes que demandan atención sanitaria por ictus en nuestro medio presentan numerosas comorbilidades y determinan un elevado coste sociosanitario<sup>85,86</sup>; además, sus objetivos terapéuticos de control siguen siendo mejorables, sobre todo en lo que a los factores de riesgo cardiovascular se refiere, tal como demuestran los estudios ICTUSCARE, IMPACTO o el estudio ICTUS-OMI<sup>87-89</sup>, todos ellos realizados desde el ámbito de la atención primaria (AP), cuyos profesionales desempeñan un papel fundamental en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular, en relación con los objetivos planteados en este tipo de pacientes<sup>90,91</sup>.

Por otro lado, existen pocos estudios prospectivos que analicen el pronóstico de pacientes con enfermedad cerebrovascular en España. En este sentido, el estudio Ictus-Barbanza (ICBAR) pretende profundizar en las enfermedades cerebrovasculares desde el campo de la AP. Éste ha sido realizado por un grupo de investigadores con experiencia previa en estudios de seguimiento de diferentes procesos y en el control de factores de riesgo vascular<sup>43,48</sup>.

En este estudio, como primer objetivo, analizamos las características demográficas, clínicas y terapéuticas de una cohorte de pacientes con enfermedad cerebrovascular, y planteamos como segundo objetivo la evaluación de los determinantes pronósticos de episodios cardiovasculares (hospitalizaciones o fallecimientos) a corto plazo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Protocolo del estudio*

En este estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, participaron como investigadores 34 médicos de AP, pertenecientes a 19 centros de salud de la zona suroeste de la provincia de A Coruña. Incluyeron a todos los pacientes que se seguían en sus consultas por enfermedad cerebrovascular y que cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos: mayores de 18 años, con diagnóstico de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) documentado mediante informe de alta hospitalaria, que otorgaran su consentimiento expreso para participar en el estudio. De los 691 pacientes inicialmente evaluados, se excluyeron 218 (24 por falta de consentimiento, 131 en los que no constaba informe de alta hospitalaria o que no ingresaron y 63 en los que no había datos recientes, bien por estar encamados o bien por asistencia en medicina privada); por tanto, finalmente se incluyeron 473 pacientes.

Una vez transcurridos ocho meses desde la inclusión en el estudio, se realizó un nuevo control, sin haber perdido ningún paciente.

Tras la recogida de datos, se realizó una auditoría interna para garantizar la calidad de éstos, consistente en la selección aleatoria de 19 médicos participantes (uno por centro de salud), y de cada uno de ellos, cinco pacientes, tras lo que se procedió a una revisión de las historias clínicas de estos 95 pacientes.

### *Variables analizadas*

A todos los pacientes incluidos se les realizó anamnesis, exploración física y controles electrocardiográficos y bioquímicos; asimismo, se realizó una exploración neurológica, en la que se valoró su capacidad funcional mediante la escala de Rankin modificada<sup>92</sup> y se consideró dependientes a los pacientes con Rankin de 3 o mayor. Se registraron sus principales características demográfico-antropométricas y clínicas, así como el tratamiento pautado y las hospitalizaciones durante 12 meses previos a la inclusión.

Se definieron como miocardiopatías la presencia de miocardiopatía dilatada, hipertrófica, restrictiva o isquémica con disfunción ventricular, y como valvulopatía, la presencia de afectación valvular, al menos, moderada.

Se consideraron obesos los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. La medida de la presión arterial registrada corresponde a la determinación realizada el día de la inclusión, con esfigmomanómetro calibrado y revisado; tras un reposo mínimo de 5 minutos, se realizaron dos medidas con intervalo de 5 minutos para calcular el valor promedio y se definió como presión controlada aquella con valores inferiores a 130/80 mmHg. Asimismo, con valores inferiores a 110 mg/dL y el 6,5%, se consideraron controladas, respectivamente, la glucemia basal en ayunas y la hemoglobina glicosilada. Respecto a los valores lipídicos, se consideró el control en valores inferiores a 150 mg/dL para triglicéridos, 175 mg/dL para colesterol total y 100 mg/dL para colesterol-LDL (lipoproteína de baja densidad); para el colesterol-HDL (lipoproteína de alta densidad) se establecieron valores superiores a 40 mg/dL en hombres y 45 mg/dL en mujeres<sup>64</sup>.

Se estableció anemia, según criterios de la OMS, con valores de hemoglobina inferiores a 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres<sup>93</sup>, y se consideró insuficiencia renal una tasa de filtrado glomerular –calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>94</sup>– menor de 60 mL/kg/min.

Tras un seguimiento medio de ocho meses, se analizaron datos de mortalidad (con sus causas correspondientes) y morbilidad, considerando como tal los ingresos hospitalarios durante dicho periodo, diferenciándolos por sus causas. La causa de muerte se obtuvo del informe del certificado de defunción, y las hospitalizaciones se consiguieron del correspondiente informe de alta hospitalaria; documentos ambos que constaban en las historias clínicas de los correspondientes centros de salud.

### *Análisis estadístico*

Los resultados de variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes, y los resultados de variables cuantitativas, en forma de media  $\pm$  desviación estándar o mediana y su rango intercuartílico, según tengan o no distribución normal.

Se realizó un análisis univariado para episodios cardiovasculares (muerte o ingreso) y las variables estadísticamente significativas se incluyeron en el análisis multivariado de Cox, aplicando el método ‘adelante condicional’. Las variables que mantuvieron su significación (insuficiencia cardíaca previa, miocardiopatía, anemia, insuficiencia renal, situación de dependencia a la inclusión e ingresos cardiovasculares en los últimos 12 meses) fueron las que finalmente se utilizaron para ajustar el modelo de Cox. Sus resultados se expresaron como *hazard ratio* con intervalos de confianza del 95%.

El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS v. 14.0. Se consideraron significativas las diferencias con probabilidad de error tipo I  $< 5\%$ .



## RESULTADOS

Se incluyeron 473 pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular, cuyo tiempo medio de evolución desde el diagnóstico fue 6,6 años. La edad media fue de 75 años y el 51,6% de los pacientes eran hombres. Las características clínicas de estos pacientes, la forma de presentación de la enfermedad cerebrovascular y los procesos asociados se recogen en la **tabla 3-1**, en la que se observa que la hipertensión arterial fue el factor de riesgo más prevalente y que en el 90% de los pacientes la enfermedad cerebrovascular tuvo una presentación isquémica (un 58% como ictus y un 32% como AIT). Los distintos parámetros clínicos, electrocardiográficos, analíticos, así como el tratamiento farmacológico en el momento de inclusión, se muestran en la **tabla 3-2**.

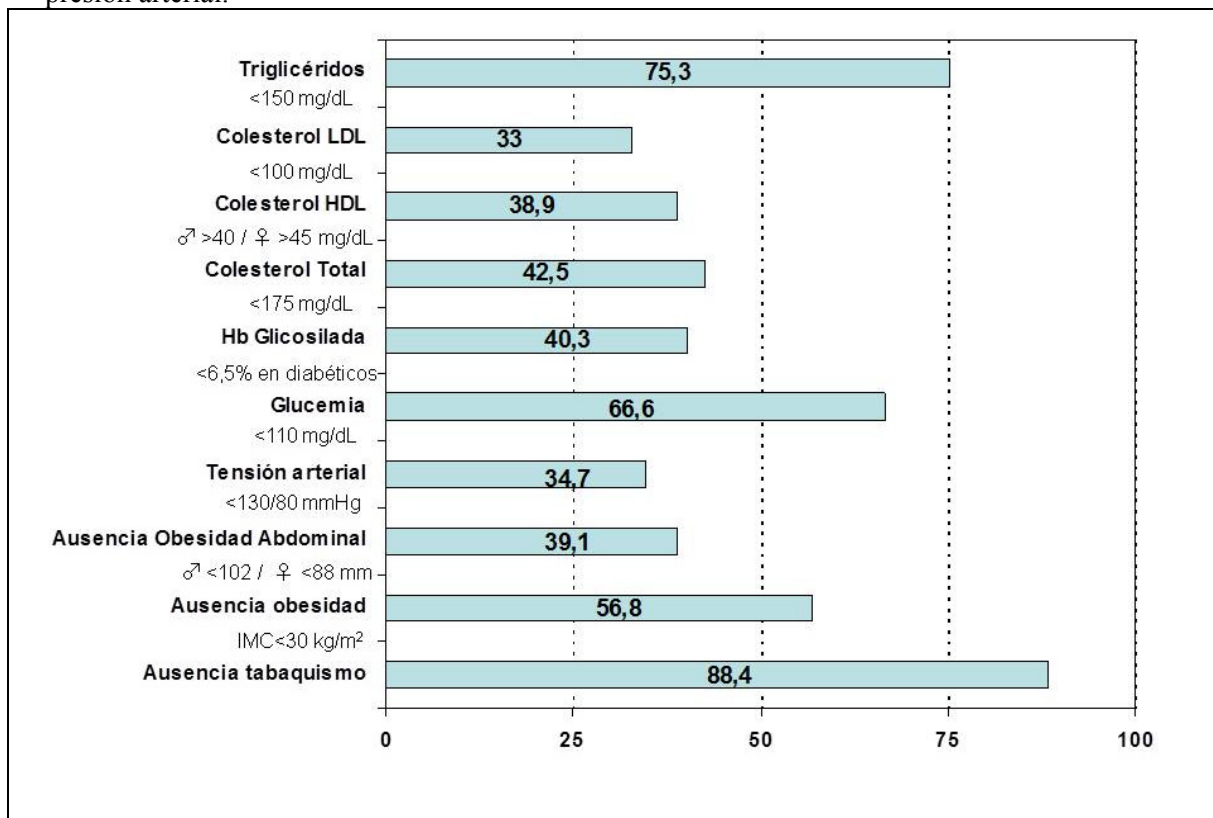
**Tabla 3-1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio ICBAR

	Total (N= 473)
Sexo masculino (%)	244 (51,6)
Edad a la inclusión. Años (media $\pm$ DE)	75,0 $\pm$ 10,4
Tiempo evolución desde 1 <sup>er</sup> episodio. Años (media $\pm$ DE)	6,6 $\pm$ 5,5
<b>Factores de riesgo</b>	
HTA(%)	375 (79,3)
Diabetes Mellitus(%)	139 (29,4)
Dislipemia (%)	310 (65,5)
Tabaquismo actual(%)	55 (11,6)
Obesidad (%)	204 (43,1)
Alcoholismo Moderado-Intenso (%)	122 (25,8)
Uso de anticoagulantes (%)	141 (29,8)
Alteración coagulación (%)	22 (4,7)
<b>Presentación enfermedad cerebrovascular</b>	
+Ataque isquémico transitorio(%)	150 (31,7)
+Ictus (%)	323 (68,3)
-Isquémico(%)	274 (57,9)
*Cardioembólico	46 (9,7)
*Aterotrombótico	126 (26,6)
*Lacunar	50 (10,6)
*Criptogénico	47 (9,9)
*Inhabitual	5 (1,1)
-Hemorrágico(%)	49 (10,4)
*Intracerebral	34 (7,2)
*Subaracnoidea	15 (3,2)
<b>Procesos asociados</b>	
Cardiopatía isquémica	87 (17,5)
Insuficiencia cardíaca previa	45 (9,5)
Fibrilación auricular	105 (22,2)
Valvulopatía	55 (11,6)
Prótesis valvulares	7 (1,5)
Miocardopatías	28 (5,9)
Aneurisma aorta	5 (1,1)
Embolismo sistémico	8 (1,7)
Arteriopatía periférica	69 (14,6)
Insuficiencia renal crónica	53 (11,2)
Hepatopatía	29 (6,1)
Depresión	95 (20,1)
Neoplasia	53 (11,2)
Obesidad: índice de masa corporal $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> . HTA: hipertensión arterial, definida como presión arterial $\geq 130/80$ mm Hg.	

**Tabla 3-2.** Parámetros clínicos, electrocardiográficos, analíticos, y tratamiento recibido en el momento de inclusión en ICBAR

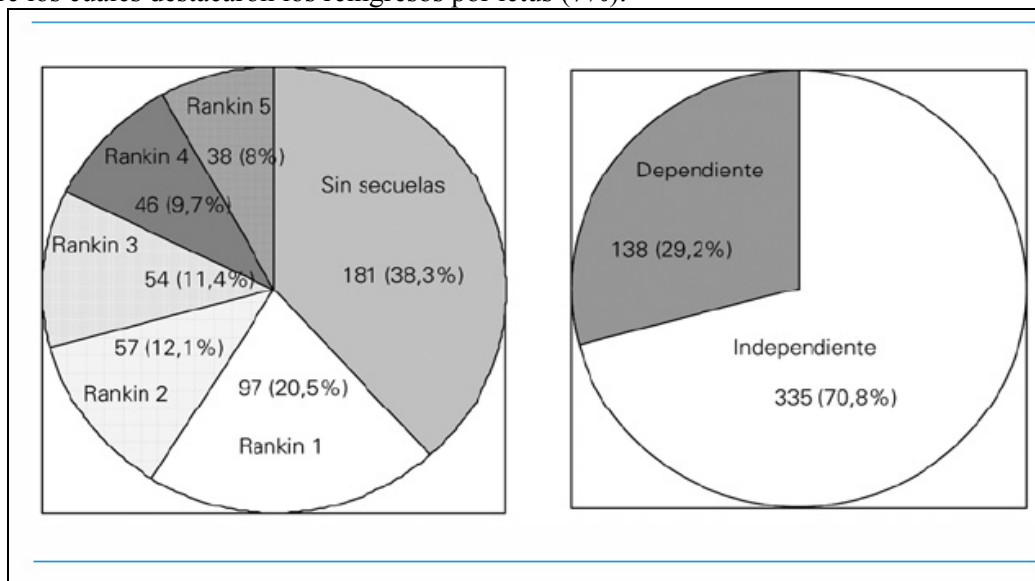
<b>Parámetros Clínicos</b>	<b>(media±DE)</b>
Presión Arterial Sistólica	133,3±15,4 mmHg
Presión Arterial Diastólica	74,8±9,8 mmHg
Talla	159,0±8,9 cm
Peso	74,6±13,5 kg
Índice de Masa Corporal	29,5±4,7 kgs/m <sup>2</sup>
Perímetro abdominal	98,5±11,6 cm
<b>Parámetros electrocardiográficos</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Ritmo sinusal	356 (75,6)
Fibrilación auricular	87 (18,5)
Otro ritmo	28 (5,8)
HVI por voltaje	66 (14)
<b>Parámetros Analíticos</b>	<b>(media±DE)</b>
Glucosa	109,4±36,6 mg/dL
HbA <sub>1c</sub> <sup>(2)</sup>	7,2±1,5 %
Colesterol total	189,0±43,7 mg/dL
Colesterol-LDL	119,1±35,1 mg/dL
Colesterol-HDL	46,9±13,9 mg/dL
Triglicéridos	121,6±66,6 mg/dL
Hemoglobina (Hb)	13,6±1,6 g/dL
INR <sup>(1)</sup>	2,3±0,7
Creatinina	1,1±0,4 mg/dL
Tasa Filtrado Glomerular (Cockroft)	61,77±24,78 ml/kg/min
<b>Insuficiencia renal (%)<sup>(3)</sup></b>	<b>252 (53,3)</b>
<b>Anemia (%)<sup>(4)</sup></b>	<b>89 (18,8)</b>
<b>Tratamiento actual</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Antiagregantes	332 (70,2)
-Aspirina	168 (35,5)
-Clopidogrel	137 (29,0)
-Otros antiagregantes	42 (8,9)
Anticoagulantes	97 (20,5)
Antiagregantes y/o anticoagulantes	423 (89,4)
Diuréticos	212 (44,8)
IECA	134 (28,3)
ARAI	200 (42,3)
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	97 (20,5)
Cacioantagonistas no dihidropiridínicos	53 (11,2)
Betabloqueantes	77 (16,3)
Alfabloqueantes	24 (5,1)
Nitratos	42 (8,9)
Digoxina	39 (8,2)
Amiodarona	13 (2,7)
Flecainida	2 (0,4)
Hipolipemiantes	319 (67,4)
-Estatinas	311 (65,8)
-Otros hipolipemiantes	28 (5,9)
Insulina	40 (8,5)
Antidiabéticos orales	100 (21,1)
Antidiabéticos y/o insulina	121 (25,6)
<sup>(1)</sup> INR en antiocoagulados <sup>(2)</sup> HbA <sub>1c</sub> en diabéticos <sup>(3)</sup> Tasa Filtrado Glomerular <60 <sup>(4)</sup> Hb <13 g/dl hombres y <12 g/dl mujeres	

En la **figura 3-1** se constata el grado de control de los distintos factores de riesgo; se observa que sólo la tercera parte de los pacientes tenía los niveles adecuados de colesterol-LDL y de presión arterial.



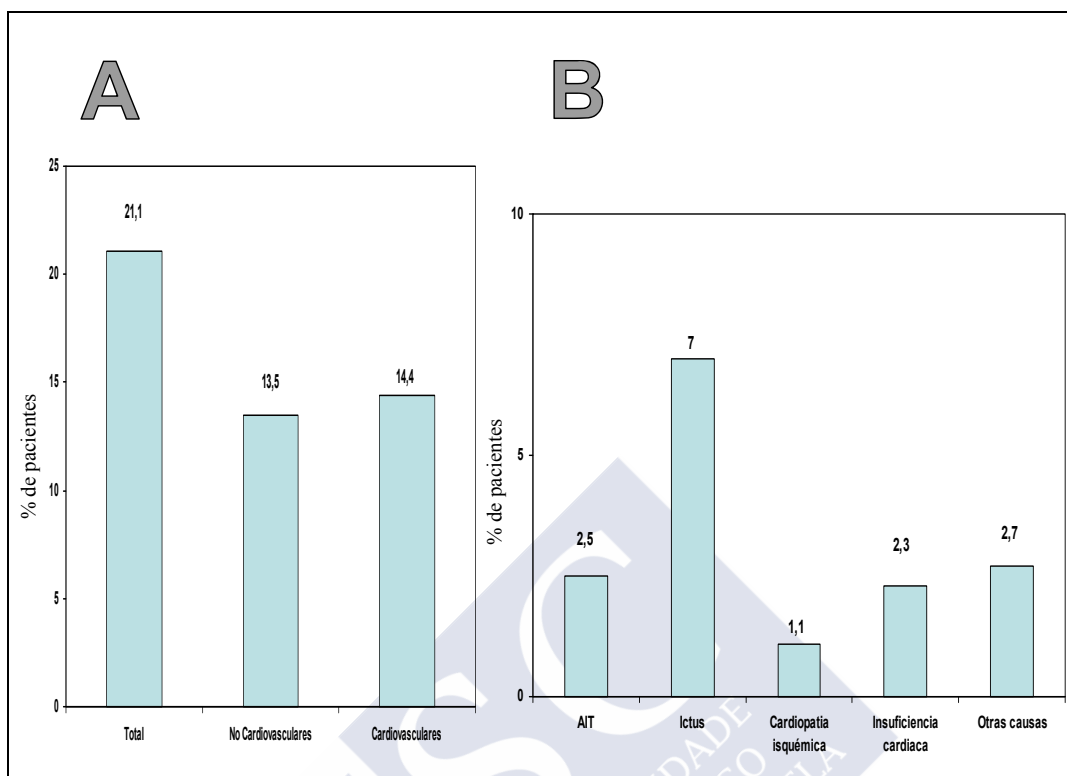
**Figura 3-1.** Grado de control de los factores de riesgo a la inclusión en el estudio ICBAR.

Por su parte, en la **figura 3-2** se puede ver que el 29% de los pacientes eran dependientes –de acuerdo con las secuelas que presentaban según la escala modificada de Rankin<sup>92</sup>– y en la **figura 3-3** se muestran los ingresos hospitalarios en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio, que afectaron al 21% de los pacientes y que en su mayoría fueron cardiovasculares, entre los cuales destacaron los reingresos por ictus (7%).



**Figura 3-2.** Secuelas tras un episodio cerebrovascular, según la escala de Rankin modificada, a la inclusión en el estudio ICBAR. Independiente: Rankin < 3; dependiente: Rankin ≥ 3.

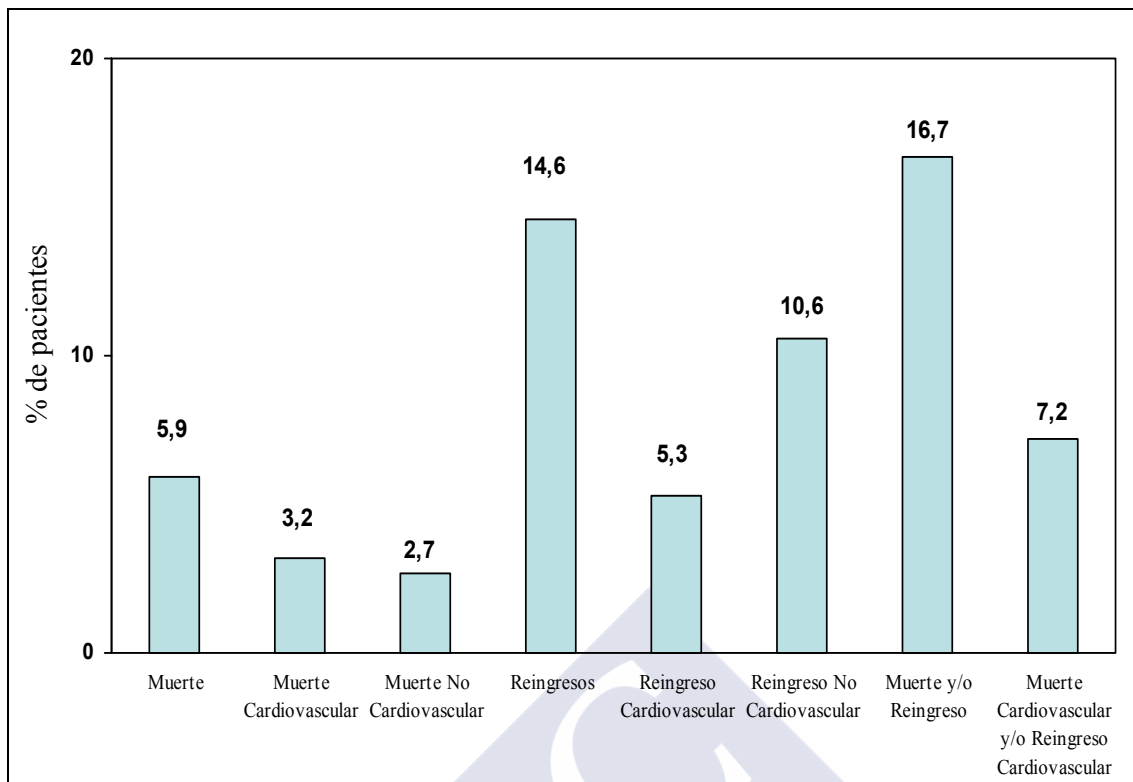
En el momento de la inclusión el 43% de los pacientes eran seguidos exclusivamente por su médico de AP, mientras que en el 54% de los casos el seguimiento lo hacían el médico de AP y otro especialista, que era el neurólogo en el 31% de pacientes.



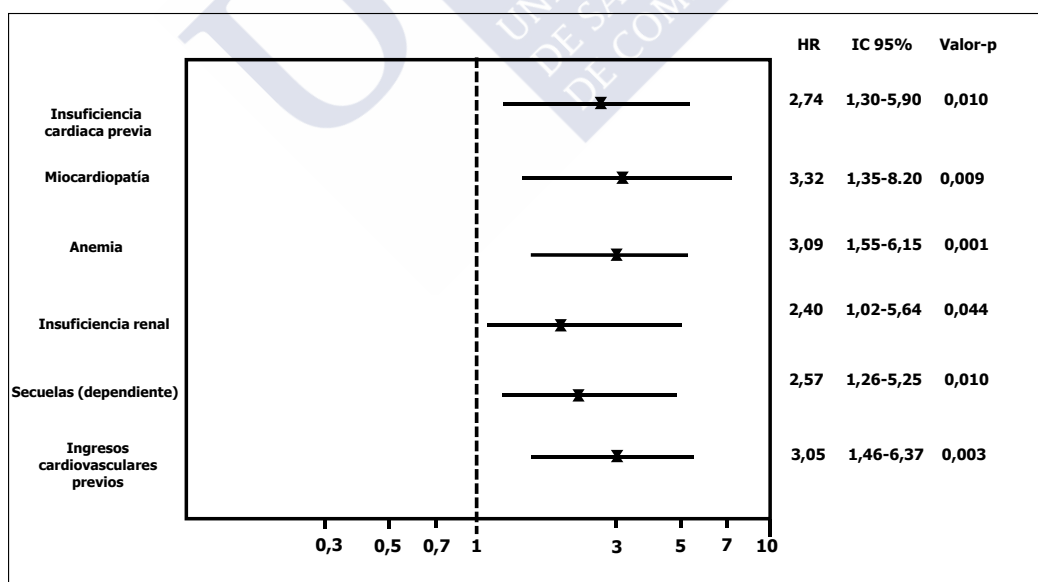
**Figura 3-3.** Ingresos hospitalarios (a) y cardiovasculares (b) en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio ICBAR. AIT: ataque isquémico transitorio.

#### *Mortalidad y morbilidad*

Después de un seguimiento medio de  $8,2 \pm 2,3$  meses (mediana: 8,0 meses), fallecieron 28 pacientes, en su mayoría por causa cardiovascular, y el 7,2% presentaron algún episodio (muerte o ingreso) de causa cardiovascular. En la **figura 3-4** se recogen las tasas de mortalidad y hospitalización, así como sus causas. Al desglosar las causas, se observa que el 60% de las defunciones por causas cardiovasculares tuvo lugar como consecuencia de un nuevo ictus y el 36% de los ingresos cardiovasculares se debió a una recidiva de la enfermedad cerebrovascular; la insuficiencia cardíaca fue la causa de otro 36% de estos ingresos.



**Figura 3-4.** Morbilidad y mortalidad durante el seguimiento de los pacientes en el estudio ICBAR. Al realizar un análisis multivariado (**figura 3-5**), resultaron ser predictores independientes de episodios (muerte o ingresos) cardiovasculares la insuficiencia cardíaca previa, la miocardiopatía, la anemia, la insuficiencia renal, situación de dependencia a la inclusión y la presencia de ingresos cardiovasculares en los últimos 12 meses.



**Figura 3-5.** Predictores de episodios (muertes o ingresos) cardiovasculares durante el seguimiento de los pacientes en el estudio ICBAR. HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Ajustado por: edad, anticoagulación oral (factor de riesgo), antecedentes de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, valvulopatía, miocardiopatía, anemia, insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/kg/min), tratamiento agudo con antiagregantes o anticoagulantes, diuréticos, secuelas (dependiente), ingresos cardiovasculares previos, médico que lo atiende en el seguimiento.

### DISCUSIÓN

En nuestro estudio, que incluye una importante cohorte no seleccionada de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica, seguida de forma prospectiva por médicos de AP, y que presenta las características propias de una población gallega, caracterizada por una prevalencia elevada de hipertensión arterial y un consumo elevado de sal<sup>65</sup>, se observa que el riesgo de sufrir una complicación (muerte u hospitalización) cardiovascular está influida por diversas variables clínicas cardíacas (insuficiencia cardíaca y miocardiopatía), hospitalizaciones previas por causa cardiovascular, secuelas del ictus y presencia de anemia o insuficiencia renal; asimismo, otro aspecto que se debe destacar es el inadecuado grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En nuestro conocimiento, el estudio ICBAR es el primero en España que describe, desde el ámbito de la AP, las características clínico epidemiológicas y el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular, así como el primero en estudiar el pronóstico a corto plazo de forma prospectiva de una cohorte homogénea de pacientes con enfermedad cerebrovascular establecida.

Nuestros resultados son de utilidad para plantear programas dirigidos a mejorar la prevención secundaria de este importante grupo de pacientes y, sobre todo, para identificar a pacientes con un pronóstico más desfavorable, que necesitan un control clínico más estricto.

Respecto a estudios similares en nuestro país, debemos distinguir los que proceden de un ámbito hospitalario de los que proceden de la AP. En el primero de ellos, el estudio DIAPRESIC<sup>95</sup>, centrado en aspectos de cumplimiento terapéutico y diagnóstico, mostró un inadecuado cumplimiento de las guías en cuanto al diagnóstico del infarto cerebral, y un porcentaje muy bajo de dislipidémicos respecto a nuestro estudio. Por lo que se refiere al ámbito de la AP, existen registros como ICTUSCARE<sup>87</sup>, IMPACTO<sup>88</sup> u OMI-AP<sup>89</sup>, con la limitación de que no valoran el pronóstico tras la inclusión de los pacientes.

De características similares a nuestro estudio –aunque de mayor amplitud, ya que cubre toda la aterotrombosis–, en el ámbito internacional está el registro REACH<sup>96</sup>, que ha tenido subestudios a nivel nacional<sup>97,98</sup>, alguno de ellos centrado exclusivamente en la enfermedad cerebrovascular<sup>99</sup>; en dicho registro se ha valorado tanto el pronóstico al año de la inclusión como el control de los factores de riesgo.

Las poblaciones de los registros procedentes de AP son muy similares a la nuestra, pero no totalmente comparables, dado que las metodologías son diferentes; así, el estudio IMPACTO sólo incluye ictus isquémicos<sup>88</sup> y en el ICTUSCARE no se incluye el dato de control de la obesidad<sup>87</sup>, entre otros aspectos necesarios para un análisis completo. En resumen, se puede decir que las características demográficas y los factores de riesgo son semejantes, con predominio claro de la hipertensión arterial como el factor de riesgo más prevalente; el número de pacientes con AIT, en los estudios en que se recogió ese dato, es muy similar (30%), y como aspecto destacable y preocupante –a pesar de estudios que hablan de una paradoja a este respecto<sup>100</sup>– hay que señalar la presencia de una mayor prevalencia de obesidad (43%) y de obesidad abdominal (61%) en nuestra serie respecto a las demás.

El registro REACH español<sup>99</sup> presenta una distribución de factores de riesgo similar, aunque muestra diferentes cortes en la evaluación del control de los factores de riesgo, lo que dificulta su comparación.

En nuestro estudio, el grado de control de los factores de riesgo, respecto a los otros registros de AP<sup>87,88</sup>, es ligeramente mejor en lo que se refiere al control de la presión arterial y del colesterol-LDL, aunque dista de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para este tipo de pacientes. Basándonos en la literatura al respecto, podemos especular como razones para ello el

peor conocimiento de estas enfermedades por los médicos de AP<sup>101</sup> y la menor difusión entre éstos de las guías de práctica clínica en enfermedad cerebrovascular, e incluso algunas experiencias fallidas desde AP, que desaniman a los profesionales para la consecución de objetivos<sup>102</sup>.

En relación con el pronóstico que se describe en el seguimiento a un año del registro REACH<sup>98</sup>, en nuestra cohorte hallamos una menor tasa de episodios cardiovasculares, que quizá se explique por nuestro menor seguimiento, pero una mayor mortalidad total y cardiovascular, que es habitual observar en los registros de práctica clínica respecto a los registros controlados. En cuanto a los determinantes de episodios cardiovasculares, algunos de ellos se han descrito en estudios previos<sup>103</sup>, pero su reproducibilidad es inconstante e impide la creación de modelos para predicción de reingresos. En nuestro registro destaca la presencia de determinantes como ingresos cardiovasculares previos en el último año también presente en otros estudios<sup>104</sup>, o la situación de dependencia tras el episodio, que también se ha descrito en la bibliografía<sup>105</sup> y que nos puede guiar hacia una mayor vigilancia de estos pacientes.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio, pues no se registraron los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento, los cuales podrían haber influido de algún modo sobre el pronóstico, aunque no deja de ser una limitación característica de la práctica totalidad de los registros. Además, durante el seguimiento es posible que algún paciente haya sufrido alguna complicación cardiovascular que no requiriera hospitalización, lo que podría haber hecho que se subestimase el riesgo cardiovascular de nuestra población. Finalmente, al tratarse de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes recogen el diagnóstico hospitalario, los factores de riesgo y enfermedades concomitantes, las características del tratamiento y las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, puede considerarse una limitación, aunque también sería un elemento de calidad que se debería destacar, junto con la ausencia de pérdidas en este primer corte del seguimiento.

En conclusión, con este análisis del registro ICBAR, demostramos que los pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica seguidos en el ámbito de la AP presentan una elevada prevalencia y un inadecuado control del riesgo vascular (especialmente en lo que a la hipertensión arterial se refiere), así como una elevada incidencia de episodios cardiovasculares en su seguimiento, y que su pronóstico está condicionado por las comorbilidades cardiovasculares y por las secuelas de su patología cerebrovascular.



## DEFINICIÓN Y CONTROL DE FACTORES DE RIESGO EN EL SUPERVIVIENTE A UN ICTUS. RÉPLICA

*Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>c</sup>, Ángel Lado-Llerena<sup>d</sup>, Manuel Lado-López<sup>e</sup>, Victorino Turrado-Turrado<sup>f</sup>, Jaime Dopico-Pita<sup>g</sup>, José Castillo<sup>b</sup>, José R. González-Juanatey<sup>a</sup>; en representación del Grupo Barbanza*

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. <sup>b</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. <sup>c</sup>Sección de Coordinación Asistencial. SERGAS. Santiago de Compostela. <sup>d</sup>Centro de Salud Outes. <sup>e</sup>Centro de Salud Vite-Santiago de Compostela. <sup>f</sup>Centro de Salud Concepción Arenal-Santiago de Compostela. <sup>g</sup>Centro de Salud Muros. A Coruña, España

Rev Neurol 2012;54: 319-20.

Hemos leído con gran interés la carta de Morales- González et al.<sup>106</sup> sobre el valor del control del riesgo en los pacientes supervivientes a un ictus, al respecto de nuestro artículo del estudio ICBAR<sup>51</sup>. En este sentido, agradeciéndoles el interés mostrado por nuestra publicación, intentaremos aclarar las dudas que se les plantean.

ICBAR se diseñó como un estudio de base comunitaria en una cohorte prospectiva de pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular que, como único criterio de inclusión, precisaron ingreso hospitalario, lo cual, en nuestra opinión, aumenta la homogeneidad y representatividad de los datos obtenidos. Se trata, como consta en la metodología, de pacientes supervivientes a un ictus, recogidos desde las consultas de atención primaria, en las que se les hace un seguimiento de su enfermedad cerebrovascular, por lo que estamos ante una población con enfermedad cerebrovascular prevalente.

Aunque no se haya reflejado en el texto original de nuestro artículo, y para resolver las dudas que se pueden plantear tras la lectura de la carta, diremos que en nuestra cohorte, constituida por 473 pacientes crónicos con casi siete años de evolución desde el primer episodio cerebrovascular (ictus en el 68% de los casos), podemos distinguir un grupo de pacientes ( $n = 382$ ) que sólo tuvieron un episodio antes de la inclusión en el estudio y otro grupo ( $n = 91$ ) con recurrencias, en el cual 72 pacientes sufrieron dos episodios, 10 pacientes tuvieron tres, siete pacientes tuvieron cuatro y dos pacientes tuvieron seis.

Asimismo, hemos realizado análisis estadísticos para comprobar si la recurrencia previa condicionaba el pronóstico de estos pacientes y se ha objetivado que no existían diferencias en cuanto a mortalidad total durante el seguimiento entre los grupos de pacientes con episodios recurrentes con respecto a los que sólo habían tenido un episodio de enfermedad cerebrovascular (7,7% frente a 5,5%;  $p = 0,401$ ), aunque sí había diferencias significativas en relación con la posibilidad de un ingreso hospitalario por cualquier causa durante el seguimiento (31,9% frente a 22,3%;  $p = 0,017$ ). No obstante, en el objetivo de nuestro estudio, que son los episodios cardiovasculares durante el seguimiento (muerte o ingreso), no se encontraron diferencias significativas (9,9% frente a 6,5%;  $p = 0,218$ ). Estos resultados difieren de los publicados recientemente por Arboix et al.<sup>107</sup>, quienes constataron un peor pronóstico de los ictus recurrentes, lo que puede explicarse probablemente por un origen diferente de nuestros pacientes, procedentes del ámbito comunitario, respecto al estudio mencionado, en que se trataba de una serie hospitalaria.

Compartimos la apreciación de Morales-González et al.<sup>106</sup> al respecto de la importancia de la evaluación prospectiva de los pacientes en el ámbito de la atención primaria, que debe



encaminarse a la evaluación periódica del control de los factores de riesgo vascular. Efectivamente, el control de la presión arterial resulta fundamental y, como se muestra en la discusión de ICBAR, el nivel de control de nuestros pacientes a la inclusión es ligeramente mejor que el de otros registros procedentes de atención primaria<sup>51</sup>, sabiendo que existen múltiples razones para no alcanzar dicho control de forma eficaz<sup>108</sup>.

Por último, y con respecto a la apreciación sobre la falta de precisión en la metodología utilizada para el control de la presión arterial en un período de ocho meses, queremos recordar que el objetivo de nuestro estudio tras el período de seguimiento no es valorar dicho control, sino evaluar los determinantes pronósticos de episodios cardiovasculares. Si en la **figura 3-1** se constata el grado de control de los distintos factores de riesgo, nos referimos –como se explicita en ella– al momento de la inclusión de los pacientes en el estudio, no al período de seguimiento. En cualquier caso, la determinación de la presión arterial se realizó siguiendo estándares rigurosos con la metodología descrita en el artículo.





**EL CAMBIO DE TIPO DE  
FIBRILACIÓN AURICULAR COMO  
UN MARCADOR PRONÓSTICO EN  
UN ESTUDIO COMUNITARIO,  
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.  
ESTUDIO FIBRILACIÓN AURICULAR BARBANZA.**



**THE CHANGE IN THE ATRIAL FIBRILLATION TYPE AS A PROGNOSIS MARKER IN A COMMUNITY STUDY; LONG-TERM DATA FROM AFBAR (ATRIAL FIBRILLATION IN THE BARBANZA) STUDY**

*Rafael Vidal-Perez<sup>a</sup> MD, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup> PhD, Manuel Lado-López<sup>c</sup> MD, Victorino Turrado-Turrado<sup>d</sup> MD, Esperanza Rodríguez-Moldes<sup>e</sup> MD, José L. Gómez-Vázquez<sup>f</sup> MD, Concepción de Frutos-de Marcos<sup>g</sup> MD, Paula de Blas-Abad<sup>h</sup> MD, Ricardo Besada-Gesto<sup>i</sup> MD, José Ramón Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup> PhD, on behalf of the BARBANZA investigators*

<sup>a</sup>Servizo de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela, España.

<sup>b</sup>Dirección de Asistencia Sanitaria. SERGAS. Santiago de Compostela, España.

<sup>c</sup>Centro de Saúde de Vite. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago de Compostela, España.

<sup>d</sup>Centro de Saúde Concepción Arenal. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago de Compostela, España.

<sup>e</sup>Centro de Saúde Os Mallos. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. SERGAS. A Coruña, España.

<sup>f</sup>Centro de Saúde de Ribeira. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Ribeira, España.

<sup>g</sup>Centro de Saúde de Padrón. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Padrón, España.

<sup>h</sup>Centro de Saúde de Porto do Son. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Porto do Son, España.

<sup>i</sup>Centro de Saúde de Rianxo. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Rianxo, España.

Int J Cardiol (2013), doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.261

## ABSTRACT

### Background:

The aim is to describe the prognosis role of the change in the atrial fibrillation (AF) type in an unselected population of patients with AF currently attending primary care in a single health-service area in Galicia, north-western Spain.

### Methods:

AFBAR is a cohort study that was carried out by 35 primary care providers in 2008. Participants were followed up for a mean of  $2.8 \pm 0.7$  years. 798 patients with the diagnosis of AF who presented at their clinics during a three-month period were recruited. Primary endpoint was mortality or hospital admission.

### Results:

778 patients (413 male) were analyzed; mean age 74.8 years old. Hypertension was the most prevalent risk factor (76.5%). Permanent AF was diagnosed in 529 patients (68.0%). Change of AF status occurred in 76 patients (9.8%). During follow-up 52.1% of the patients underwent a primary endpoint and the overall survival was 83.4%. The following independent determinants of primary endpoint were identified: change in AF status (Hazard Ratio (HR) 1.41 (95%-confidence interval (CI) 1.04-1.92);  $p=0.026$ ); previous heart failure (HR 1.28 (95%-CI 1.00-1.65);  $p=0.050$ ); previous cardiovascular admission (HR 1.54 (95%-CI 1.16-2.03);  $p=0.002$ ); stroke (HR 2.02 (95%-CI 1.35-3.03);  $p=0.001$ ); ischemic heart disease (HR 1.28 (95%-CI 1.00-1.65);  $p=0.050$ ); chronic obstructive pulmonary disease (HR 1.28 (95%-CI 1.00-1.64);  $p=0.042$ ); anemia (HR 1.37 (95% CI 1.08-1.75);  $p=0.010$ ); or AF-related complications (HR 1.45 (95%- CI 1.18-1.78);  $p<0.001$ ).

### Conclusions:

The change in AF status showed to be an important prognosis marker for death or hospital admissions in a primary care cohort.

## INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common chronic cardiac arrhythmia, doubling its prevalence with each decade of age from 0.55% at 50–60 years to 9% at 80–89 years, with a prevalence in the general population of 1% and an incidence of 2% annually<sup>109</sup>. Incidence of AF is reported<sup>110</sup> to have increased in men at 1.5 times the rate of that in women, while a 3-fold increase in AF prevalence in men is not accountable for in terms of population aging or changes in frequency of coronary or valve disease, with a male:female sex ratio of 1.7. The prevalence of AF in elderly men in the Framingham Study increased 3-fold over 2 decades, while the increase in women was less pronounced over this period<sup>110,111</sup>. The major sequelae of AF is cardiogenic thromboembolism, which increases the risk of stroke 4–5 times and accounts for 15% of all ischemic strokes, rising to 24% at age 80–89 years<sup>110</sup>. AF is also associated with increased cardiovascular morbidity and mortality<sup>112</sup> and poses a significant burden on the public medical system that may be expected to increase further with an aging population and improvements in cardiovascular surveillance<sup>113-115</sup>. The number of hospitalizations with AF as the primary cause increased sharply in the USA between 1982 and 1995<sup>114</sup>.

Although various physicians are involved in management of AF, its chronic character, increasing prevalence and the burden that it imposes on the cardiologist imply that the general practitioner and primary care system will become increasingly responsible not only for long-term follow-up but also in therapeutic decision-making in the majority of cases due to events occurring outside the clinic that require hospital admission<sup>116-118</sup>. Also the importance of general practitioners for research is remarked by the data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza area) study, an unselected population of AF patients in a single health-service area of northwestern Spain (Barbanza, Galicia), previously published showing the importance of the change of AF status during a short term follow up<sup>48</sup> and recently other subanalysis from the same sample gave insight in the importance of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk stratification schema for a better discrimination between patients at a low and intermediate risk of thromboembolic complications<sup>49</sup>.

The current study was undertaken to characterize the prognosis risk factors in the AFBAR cohort in a long term follow up for the primary endpoint of mortality or hospital admission, and to verify if the AFBAR short term follow up predictors keep their clinical significance, specially the change in AF type. Also a secondary endpoint was planned, to study the prognosis risk factors for cardiovascular death and cardiovascular admissions.

## METHODS

### *Study Population*

The AFBAR was a prospective study that has been described in detail previously<sup>48</sup>. Briefly, AFBAR was carried out by a team of Primary Care physicians in a single health-service area of Galicia, north-western Spain. AFBAR had aimed to describe the natural history of AF in an unselected population attending by primary care services, and treated at the discretion of their attending physicians. Each physician had enrolled all his/her patients with AF, aged >18 years, during a 3-month period (from Jan-2008 to Apr-2008), excluding patients having a medical condition like mental disorder rendering them not suitable for joining the cohort. All patients had signed a consent form, and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. Patients' demographic and clinical data, such as previous cardiovascular events and other comorbidities, treatment, and AF complications during follow-up, were ascertained from the patients' clinical interview and hospital records. The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology<sup>119</sup>.

### *Follow-up*

AFBAR was made of 798 patients. The follow-up period was  $2.8 \pm 0.7$  years (median 1119 days, range 6-1346 days). 20 patients were lost to follow-up (2.5%). Complete data for final analysis were available for 778 patients.

Follow-up was by clinical review in the physician's office or telephone contact by the primary care physicians. The occurrence and dates of death or cardiovascular events were recorded, as well as the cause of death if available.

### *Primary and Secondary endpoints*

The primary outcome of this study was the occurrence of death or hospital admission. As a secondary composite outcome of this study the presence of cardiovascular disease (CVD) events defined as CVD death or CVD hospitalization during the follow-up was evaluated.

The main causes of cardiovascular disease death included were the following: acute myocardial infarction, sudden death, heart failure, stroke and other cardiovascular causes. The main causes of cardiovascular disease hospitalization included were the following: AF, ischemic coronary event, heart failure, stroke, transient ischemic attack and other cardiovascular causes.

### *Covariates and definitions*

All patients were classified according to type of AF, as below:

- First episode or new-onset AF,
- Recurrent: two or more episodes of AF,
- Paroxysmal: recurrent AF with spontaneous reversion to sinus rhythm,
- Persistent: recurrent AF with an arrhythmic event of duration 7 or more days, or who needed electrical or pharmacological cardioversion to restore sinus rhythm, and
- Permanent: long-duration established AF (>1 year) or the GP managed to rate control.

Persistent AF was termed 'permanent' once AF was established and pharmacological or electrical cardioversion had either failed or been discontinued for clinical or echocardiographic reasons.

All basal demographic and relevant clinical data, such as a previous cardiovascular event, cardiovascular-associated disease, AF complications, treatment of an AF-descriptive profile, or other risk factors previous to enrolment in the study, were ascertained from the patient's clinical file and anamnesis. For each patient, anthropometric measurements such as height, weight, body mass index (BMI), and blood pressure (BP) were measured at enrolment. BMI (calculated as weight (kg) divided by square of height (m)) was evaluated as both a continuous and a categorical variable (normal: <25; overweight:  $25 < 30$ ; obese:  $\geq 30$ ). An electrocardiogram (ECG) was carried out on all patients at the time of enrolment and before recruitment. An echocardiogram was additionally performed on 585 patients. Left ventricular (LV) hypertrophy was defined by Sokolow–Lyon ECG criteria and an LV wall thickness  $\geq 12$  mm at enrolment. Anemia was defined as hemoglobin under 13 g/dl for men and 12 g/dl for women. Kidney failure was defined as estimated glomerular filtration rate under 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Valvular heart disease was defined as any more than mild valvular disease or valvular prosthesis. The change of AF type was defined by the primary physician during the follow up by the findings in the physician's office routine ECG or in the ECG registries coming from the different hospitalizations.

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics were used to estimate the prevalence of risk factors, baseline clinical characteristics, and treatment at enrolment. Data for categorical or dichotomous variables was expressed as percentages and compared using a  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Data for



continuous variables was compared using t-Student test or non-parametric Mann Whitney test in absence of normal distribution of the data. Kaplan–Meier curves for survival free of death or admissions, CVD events, any hospitalization and CVD hospitalization were constructed, with comparisons between patients with or without AF change of status during the follow up; log-rank test was also performed.

For the primary endpoint analysis follow-up time ran from enrolment into the study to the time of death or hospital admission, for CVD events analysis a follow-up time was established from enrolment to the time of CVD admission or CVD death.

Factors influencing the risk of death or hospital admission were identified in the first instance by univariate analysis. Independent predictors of survival free of death or hospital admission were identified by Cox proportional hazards step-wise forward regression analysis, and are reported together with the corresponding hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI). The covariate variables included in the model were the main confounders of the association of interest: age, sex, body mass index, diabetes, previous heart failure, ischemic heart disease, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, anemia, valvular heart disease, ischemic heart disease, peripheral arterial disease, kidney failure (defined by glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), change in type of AF status during the follow-up, AF-related complications and previous CVD admissions in the last 12 months before inclusion.

Predictors of survival free of CVD events, the secondary composite endpoint, were identified by Cox proportional hazards step-wise forward regression analysis, and are reported together with the corresponding hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI).

All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) for Windows. The criterion for statistical significance was a probability of type I error less than 0.05. The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written<sup>119</sup>.

## RESULTS

### *Population Study characteristics*

778 patients with AF were included, with a mean time since first AF diagnosis of 6.1±5.1 years. 15.8% of the participants had their first event more than 10 years before enrolment. 53% of the patients were male and the mean age was 74.8±9.2 years. As shown in **Table 4-1** hypertension (76.5%) and dyslipidemia (56.0%) were the most frequent CVD risk factors. The high prevalence of central obesity (63.8%) was notable. Almost a quarter of the patients had diabetes, and half the patients declared regular alcohol consumption. AF status change during the follow-up occurred in 76 patients (9.8%), and that patients had a short history of AF compared with the patients without change of status, more obesity and a higher prevalence of dyslipidemia.

Regarding type of AF, we observed recurrent AF in 161 patients (20.7%), and permanent AF in 529 patients (68.0%) as it is shown in **Table 4-2**.

The main co-morbidities of the population (see **Table 4-3**) were cardiac valvular heart disease (32.1%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (18.3%) and ischemic heart disease (17.5%). Cardiomyopathy of any type was present in 19.7% of the patients and heart failure in 12.3%. 11.8% had a cardiovascular admission in the previous 12 months before inclusion. A high prevalence of kidney failure was found in our cohort, with 42.3% of the patients affected, this was the only difference when we compared the patients in relation with the change of AF status.

Previous to their enrolment in the study, 58 patients (7.5%) had experienced an AF related stroke; 40 of those patients (5.1%) had had a TIA. The frequency of hemorrhage was 11.7% and

the occurrence of at least one episode of heart failure (HF) reached 13% of the cohort. Combining all complications, 30.7% of the patients had experienced at least one event prior to recruitment.

**Table 4-1.** Patient characteristics and cardiovascular risk factors at enrolment. Comparison by AF status change

	Number of patients (%)			Comparison P-value
	Global group	AF status Change		
	Total=778	No=702	Yes=76	
Duration of AF (years)				
Overall	6.1±5.1	6.3±5.2	4.5±4.2	0.001
<1	126 (16.2)	109 (15.5)	17 (22.4)	
1–2	93 (12.0)	82 (11.7)	11 (14.5)	
3–5	194 (24.9)	170 (24.2)	24 (31.6)	
6–10	242 (31.1)	225 (32.1)	17 (22.4)	
>10	123 (15.8)	116 (16.5)	7 (9.2)	
Age (years)	74.8±9.2	74.9±9.2	73.2±9.7	0.134
Female Sex (n%)	365 (46.9)	324 (46.2)	41 (53.9)	0.196
Weight (kg)	77.7±14.8	77.5±15.0	79.2±12.6	0.104
Height (cm)	160.4±8.8	160.5±8.8	159.8±7.9	0.558
Abdominal perimeter (cm)	100.3±12.1	100.5±12.2	98.6±12.0	0.178
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.1±4.8	29.9±4.8	31.0±4.7	0.042
Central Obesity <sup>a</sup> (n%)	485 (63.8)	436 (63.6)	49 (65.3)	0.773
Overweight (25–30; n%)	302 (38.8)	278 (39.6)	24 (31.6)	0.173
Obesity (>30; n%)	376 (48.3)	331 (47.2)	45 (59.2)	0.046
Hypertension (n%)	595 (76.5)	534 (76.1)	61 (80.3)	0.413
Diabetes (n%)	192 (24.7)	171 (24.4)	21 (27.6)	0.530
Dyslipidemia (n%)	436 (56.0)	383 (54.6)	53 (69.7)	0.011
Sedentarism (n%)	389 (50.0)	349 (49.7)	40 (52.6)	0.629
Current smokers (n%)	45 (5.8)	41 (5.8)	4 (5.3)	0.755
Ex-smokers (n%)	231 (29.7)	211 (30.1)	20 (26.3)	0.585
Alcohol consumption (n%)				
Low (<40 g/day)	225 (28.9)	203 (28.9)	22 (28.9)	
Moderate (40–100 g/day)	148 (19.0)	139 (19.8)	9 (11.8)	0.327
High (>100 g/day)	28 (3.6)	24 (3.4)	4 (5.3)	
Caffeine consumers (n%)	228 (29.3)	201 (28.6)	27 (35.8)	0.210
Any CRF (n%)	767 (98.6)	692 (98.6)	75 (98.7)	0.939
≥3 CRF (n%)	529 (68.0)	473 (67.4)	56 (73.7)	0.263

CRF: Cardiovascular risk factor. <sup>a</sup>Central obesity: 102 cm in men/88 cm in women.

**Table 4-2.** Types of AF present. Comparison by AF status change.

	Number of patients (%)			Comparison P-value
	Global group	AF status Change		
	Total=778	No=702	Yes=76	
1° episode (n%)	88 (11.3)	70 (10.0)	18 (23.7)	0.000
Recurrent (n%)	161 (20.7)	103 (14.7)	58 (76.3)	
+Paroxysmal	106 (13.6)	88 (12.5)	18 (23.7)	
+Persistent	55 (7.1)	15 (2.1)	40 (52.6)	
Permanent (n%)	529 (68.0)	529 (75.4)	0	

The treatment at inclusion in AFBAR also shown in **Table 4-4**, with anticoagulant agents being prescribed to 80.1% of patients and anti-aggregants were being used by 17.6%. Electrical cardioversion was attempted in 60 patients (7.7%). The percentage of patients on a rhythm-controlling strategy involving class I or III antiarrhythmic drugs to maintain sinus rhythm was 12.7% (99 patients). Beta-blockers were being used in 31.1% of the patients, while 18.1% of the patients were taking non-Dihydropyridine Calcium antagonists. 69.8% of total patients were taking ACE inhibitors or ARB, and half the patients (51.8%) were on statin therapy.

**Table 4-3.** History of associated pathologies. Comparison by AF status change

	Number of patients (%)			Comparison P-value
	Global group	AF status Change		
	Total=778	No=702	Yes=76	
No cardiopathy (n%)	321 (41.3)	287 (40.9)	34 (44.7)	0.523
Familial AF (n%)	82 (10.5)	70 (10.0)	12 (15.8)	0.282
AMI (n%)	49 (6.2)	43 (6.1)	6 (7.9)	0.546
IHD (n%)	136 (17.5)	124 (17.7)	12 (15.9)	0.683
Previous HF (n%)	96 (12.3)	85 (12.1)	11 (14.5)	0.551
Cardiomyopathy (n%)	153 (19.7)	136 (19.4)	17 (22.4)	0.533
Valvular heart disease (n%)	250 (32.1)	230 (32.8)	20 (26.3)	0.253
Valvular surgery (n%)	27 (3.5)	23 (3.3)	4 (5.3)	0.325
Valvuloplasty (n%)	10 (1.3)	10 (1.4)	0 (0.0)	0.610
Myocarditis (n%)	6 (0.8)	6 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Pericarditis (n%)	6 (0.8)	6 (0.9)	0 (0.0)	1.000
WPW syndrome (n%)	5 (0.6)	5 (0.7)	0 (0.0)	1.000
Atrial flutter (n%)	53 (6.8)	44 (6.3)	9 (11.8)	0.067
CHD (n%)	9 (1.2)	7 (1.0)	2 (2.6)	0.217
Stroke (n%)	34 (4.4)	31 (4.4)	3 (3.9)	1.000
TIA (n%)	30 (3.9)	26 (3.7)	4 (5.3)	0.502
Systemic embolism (n%)	10 (1.3)	10 (1.4)	0 (0.0)	0.610
Abdominal aortic aneurysm (n%)	6 (0.8)	5 (0.7)	1 (1.3)	0.461
Peripheral arterial disease (n%)	83 (10.7)	77 (11.0)	6 (7.9)	0.410
Hyperthyroidism (n%)	17 (2.2)	15 (2.1)	2 (2.6)	0.678
COPD (n%)	142 (18.3)	126 (17.9)	16 (21.1)	0.506
Dementia (n%)	17 (2.2)	16 (2.3)	1 (1.3)	0.585
AF related complications	239 (30.7)	213 (30.3)	26 (34.2)	0.487
CVD admission last year	92 (11.8)	86 (12.3)	6 (7.9)	0.264
Anemia (n%)	126 (16.2)	112 (16.0)	14 (18.4)	0.579
Kidney Failure (n%)	329 (42.3)	307 (43.8)	22 (28.9)	0.013

AMI: ancient myocardial infarct; IHD: ischemic heart disease; HF: heart failure; CHD:congenital heart disease; CVD: cardiovascular disease; TIA: transient ischemic attack; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; WPW: Wolff–Parkinson–White. Anemia defined as hemoglobin under 13 g/dl for men and 12 g/dl for women. Kidney failure defined as estimated glomerular filtration rate under 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

*Mortality and morbidity data*

**Table 4-5** and **Figure 4-1** show the main outcomes of the study, and the comparison between the patients with or without AF change of status during the follow up. All-cause mortality was 16.6%, which implied an overall annual death rate of 5.5%, with 65 cardiovascular deaths (mostly heart failure) representing 8.4% of the population. In the follow-up there were 363 hospitalizations (46.7% of the patients), 177 from cardiovascular etiology (mostly new heart failure episodes). We found that patients with AF status change have had more percentage of hospitalizations, mainly related with CVD admissions, without other differences. Admission

and CV admission-free survival were significantly lower among patients who also experienced a change in AF status (**Figure 4-1**).

**Table 4-4.** Treatment at enrolment. Comparison by AF status change.

	Number of patients (%)			Comparison P-value
	Global group	AF status Change		
	Total=778	No=702	Yes=76	
Dicumarinic Drugs (n%)	623 (80.1)	568 (80.9)	55 (72.4)	0.077
Aspirin (n%)	120 (15.4)	103 (14.7)	17 (22.4)	0.078
Clopidogrel (n%)	11 (1.4)	10 (1.4)	1 (1.3)	1.000
Triflusal (n%)	10 (1.3)	9 (1.3)	1 (1.3)	1.000
Antiaggregation drugs (n%)	137 (17.6)	118 (16.8)	19 (25.0)	0.075
Prior electrical cardioversion (n%)	60 (7.7)	53 (7.5)	7 (9.2)	0.606
Flecainide (n%)	11 (1.4)	11 (1.6)	0 (0.0)	0.794
Amiodarone (n%)	85 (10.9%)	74 (10.5)	11 (14.5)	0.297
Sotalol (n%)	3 (0.4)	3 (0.4)	0 (0.0)	1.000
Betablockers (n%)	242 (31.1)	220 (31.3)	22 (28.9)	0.669
Non-DHP Calcium antagonists (n%)	141 (18.1)	121 (17.2)	20 (26.3)	0.051
Digoxin (n%)	270 (34.7)	248 (35.3)	22 (28.9)	0.267
ACE inhibitors (n%)	255 (32.8)	235 (33.5)	10 (26.3)	0.207
ARB II (n%)	295 (37.9)	265 (37.7)	30 (39.5)	0.769
RAAS inhibitor (n%)	543 (69.8)	493 (70.2)	50 (65.8)	0.423
DHP Calcium antagonists (n%)	123 (15.8)	109 (15.5)	14 (18.4)	0.511
Diuretic drugs (n%)	458 (58.9)	416 (59.3)	42 (55.3)	0.501
Alphablockers (n%)	56 (7.2)	50 (7.1)	6 (7.9)	0.805
Lipid Lowering Drugs (n%)	403 (51.8)	362 (51.6)	41 (53.9)	0.693

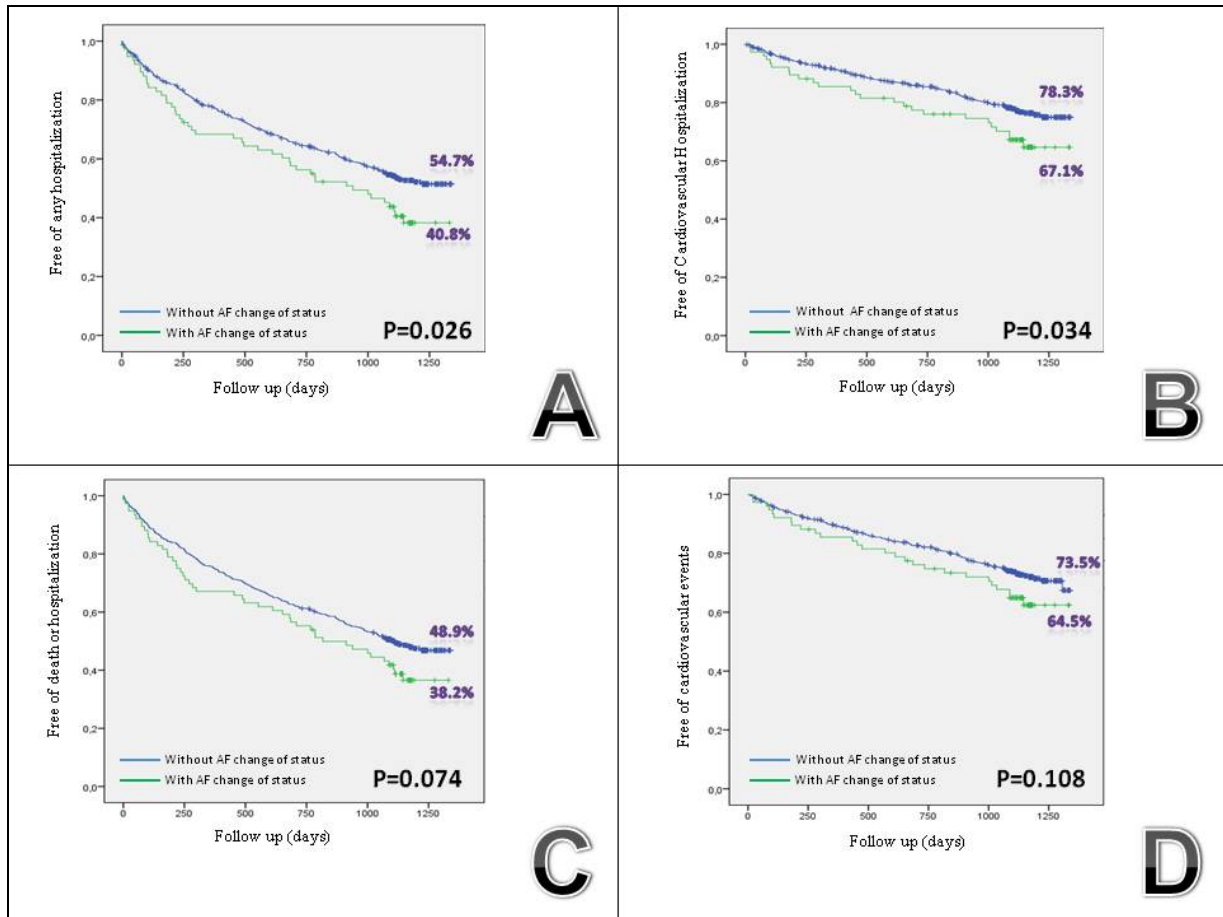
ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers; DHP, Dihydropyridine; RAAS, renin angiotensin aldosterone system

#### *Determinants of death or hospital admission*

The results of Cox's proportional hazards model for death or hospital admission after adjustment for the significant variables of the univariate analysis are shown in **Figure 4-2**. History of previous stroke was the most predictive factor for death or hospital admission during follow-up (hazard ratio [HR] 2.08, 95% confidence interval [CI] 1.35 to 3.03, p=0.001); remarkable markers of worse prognosis were found to be the presence of previous CVD admission (HR 1.54, CI 1.16 to 2.03, p=0.002) and AF related complications (HR 1.45, CI 1.18 to 1.78, p<0.001). The change of AF status during follow up was found also as a worse prognosis marker as in our previous study (HR 1.41, CI 1.04 to 1.92, p=0.026). No protective factors were found.

#### *Determinants of cardiovascular events*

The results of Cox's proportional hazards model for CVD events after adjustment for the significant variables are shown in **Figure 4-3**. For this secondary composite endpoint the history of previous CVD admission was also one of the more predictive factors for CVD events during follow-up (HR 1.96, CI 1.38 to 2.78, p<0.001); markers of worse prognosis were found to be the presence of previous heart failure (HR 1.69, CI 1.20 to 2.39, p=0.003), or the presence of ischemic heart disease (HR 1.59, CI 1.15 to 2.19, p=0.004), among other elements shown in the figure, we must remark that these two factors were also prognosis factors for the primary endpoint as it was shown in **Figure 4-2**. The results highlight the absence of protective factors for our cohort.



**Figure 4-1.** Overall hospitalizations (A), cardiovascular hospitalizations (B), mortality and/or admissions (C), and cardiovascular events (D) in the follow-up. Comparison between patients with or without change in the AF status.

**Table 4-5.** Mortality and hospitalizations of 778 participants in the AFBAR study during 3 years follow-up. Comparison between patients with or without change in atrial fibrillation status during the follow up

	Number of patients (%)		Comparison P-value	
	Global group	AF status Change		
	Total=778	No=702	Yes=76	
<b>Mortality during follow-up</b>	129 (16.6)	118 (16.8)	11 (14.5)	n.s.
<i>CV death</i>	65 (8.4)	59 (8.4)	6 (7.9)	n.s.
Heart failure	26 (3.3)	24 (3.4)	2 (2.6)	n.s.
Stroke	13 (1.7)	13 (1.9)	0	n.s.
Acute Myocardial Infarction	8 (1.0)	6 (0.9)	2 (2.6)	n.s.
Sudden Death	9 (1.2)	9 (1.3)	0	n.s.
Other cardiovascular	9 (1.2)	7 (1.0)	2 (2.6)	n.s.
<i>Non CV death</i>	64 (8.2)	59 (8.4)	5 (6.6)	n.s.
<b>Hospital Admissions during follow-up¶</b>	363 (46.7)	318 (45.3)	26 (59.2)	0.021
<i>CV Admissions</i>	177 (22.8)	152 (21.7)	25 (32.9)	0.026
Atrial Fibrillation	33 (4.2)	22 (3.1)	11 (14.5)	<0.001
Heart failure	83 (10.7)	73 (10.4)	10 (13.2)	n.s.
Ischemic coronary event	22 (2.8)	22 (2.8)	0	n.s.
Stroke	17 (2.2)	14 (2.0)	3 (3.9)	n.s.
TIA	6 (0.8)	6 (0.9)	0	n.s.
Other CV event	46 (5.9)	41 (5.8)	5 (6.6)	n.s.
<i>Non CV Admissions</i>	263 (33.8)	232 (33.0)	31 (40.8)	n.s.
<b>Mortality and/or hospital admission</b>				
<i>Death and/or hospital admission</i>	406 (52.2)	359 (51.1)	47 (61.8)	n.s.
<i>CV death and/or CV Admission</i>	213 (27.4)	186 (26.5)	27 (35.5)	n.s.

CV, Cardiovascular; TIA, transient ischemic attack; n.s., No statistical significance  
 ¶In some cases we consider more than on admission category or subcategory for the same patient



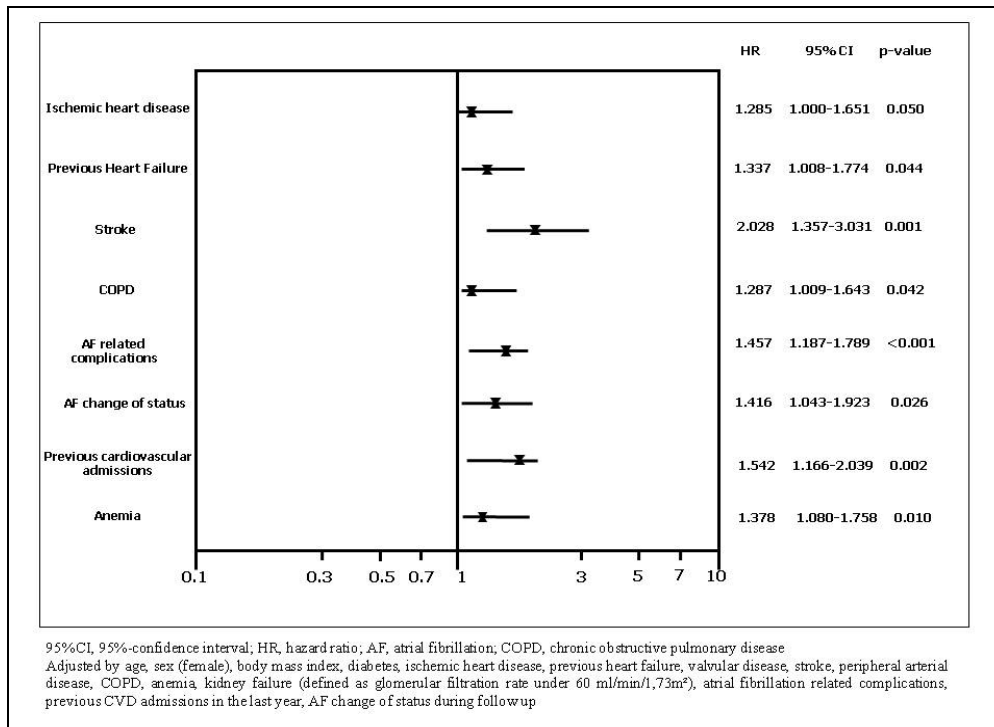


Figure 4-2. Prognostic factors for death or hospital admissions in the follow-up.

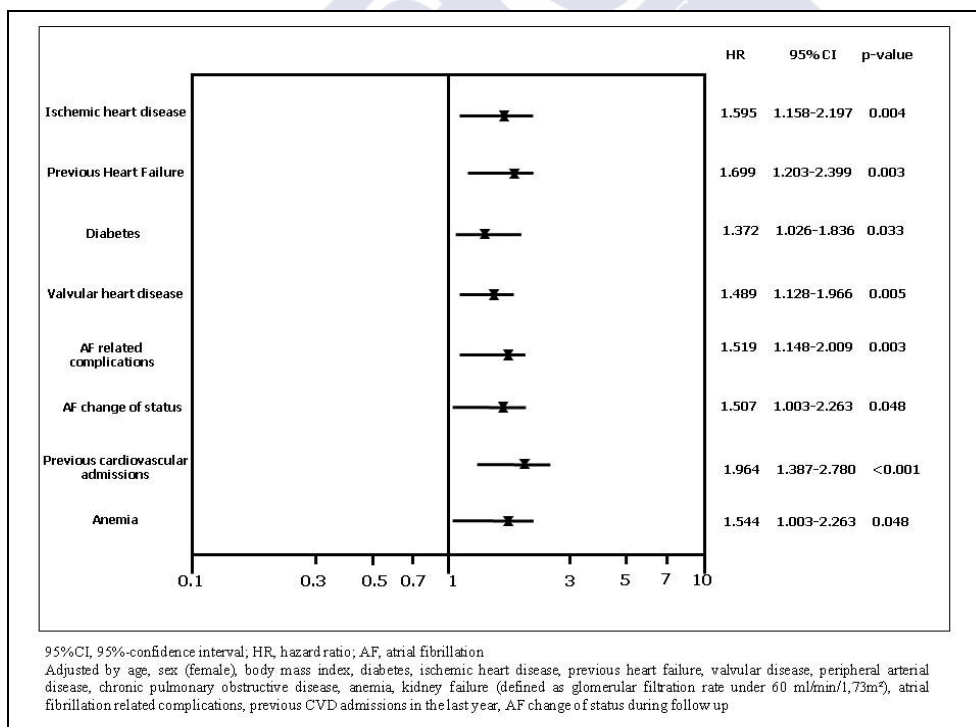


Figure 4-3. Prognostic factors for cardiovascular events in the follow-up.

### DISCUSSION

The AFBAR study is an ongoing prospective analysis of the management of AF in a primary care setting. Thus it is different from the majority of previous studies of AF care which have been based on the Framingham cohort and have focused on the progress of the patient towards permanent AF<sup>120-124</sup>.

The results of this study within the AFBAR cohort show that the main prognostic factors for mortality or hospital admission in a population with AF were the presence of previous conditions: heart failure, stroke, ischemic heart disease, COPD, anemia and having a recent CV hospitalization. The results also showed that AF related complications and the change of AF status had an important prognostic role as was previously suggested for the short-term follow-up of the cohort<sup>48</sup>, these findings highlight the evidence that natural history of AF could be extremely important.

It is well known that in the year immediately after an acute coronary event, the prognosis of patients is notably worse than in established coronary heart disease<sup>45</sup>; in our cohort of AF patients the follow up data showed that the risk of mortality or admission was increased in patients with a previous CVD admission in the previous year of the inclusion in the study, this is a consistent finding when we compare the data obtained from the short term-follow up<sup>48</sup>.

As previously described<sup>48</sup> our patients were older when we compared with ATRIA<sup>109</sup> or RECORD<sup>125</sup>, the most frequent cardiovascular risk factor found in AFBAR was hypertension, at 76.5% being similar to the 66% found in RECORD but substantially higher than the 49% by ATRIA. Our cohort also had a lower frequency (12.3%) of previous heart failure compared with RECORD (26%) and other studies<sup>125-127</sup>. Some of these studies found prognostic differences related with gender, probably the absence of this finding in our study is probably due to the large number of our patients (81%) on anticoagulant treatment.

Most patients in the AFBAR study have received rate control treatment. This could be explained by the fact that they were older patients, the majority of whom (68%) had permanent AF with a longer history of AF (mean 6.1 years) and fewer with symptoms. Moreover, while in AFBAR primary care doctors managed AF, in RECORD cardiologists did so.

In the literature we found a recent study from Spain related with AF in a primary care setting but without a long follow up period known as VALFAAP study<sup>128</sup>, with some similar baseline characteristics as AFBAR, however we must highlight the higher hypertension and heart failure prevalence; also lower permanent AF (45%) and anticoagulant drug prescription were found in VALFAAP. On the other hand, there was a high percentage of patients on anticoagulants in our cohort, and in a previous publication we have showed that in our patients without anticoagulation during the follow up a low risk for thromboembolic events was found and the best scheme for the prediction of events in that kind of patients was the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score<sup>49</sup>.

To the authors' knowledge, AFBAR is one of the few studies, and the first in Spain, describing the clinical characteristics and the prognosis of patients with AF in long-term follow-up period from a primary care setting. These results have direct implications for the implementation of integrated monitoring strategies for these patients that relate directly to the care provided by cardiologists and primary care physicians.

Identification of the determinants of disease prognosis is the first step towards the design of strategies for increasing survival and reducing the risk of complications. Depending on the population studied, the prognosis of AF has been reported to be influenced by a wide variety of clinical aspects<sup>129</sup>.

In the AFBAR study, the best predictor of mortality or admissions was the presence of previous stroke. As many registries had shown<sup>130</sup>, the previous history of stroke is a well-validated risk



factor for thromboembolic events, and the recurrent stroke is clearly associated with a worse prognosis<sup>131</sup>.

Many of the predictors for mortality or admissions were the same also for CVD events prediction, but with different influence over the outcome studied. A good example is the presence of previous heart failure, several clinical registries have confirmed that the development of heart failure reduces life expectancy<sup>132-134</sup>. The presence of new hospitalizations for heart failure was the first cause of CV admission in the AFBAR study (46.8% of the total CV admissions) and the first cause of CV death, highlighting the importance of heart failure as a cause of morbidity and mortality in AF.

A clinical implication highlighted in the study was that being admitted to a hospital for any cardiovascular reason during the previous year was associated with a worse prognosis, near doubling the risk for CVD events and increasing the risk for mortality or admissions. This fact is important for management care and coordination between primary care and cardiology departments because these patients would probably have improved outcome with close follow-up that included appropriate control of risk factors and optimal use of preventive medical treatments

Our principal finding for this long term follow up study in a cohort of patients with AF being managed in a primary care setting was the identification of the change in the AF type as a predictor of hospitalization or mortality, but also as a worse prognosis marker for CVD events. The researchers ascertained this change in AF type during clinical encounters in the office and by clinical registries of the hospital admissions, there was a real chance to have missed all the changes in AF type during follow up but probably most of them were detected. In the short-term AFBAR study this finding was described for the first time<sup>48</sup> and this change when we prolonged the follow up continues to be a prognosis marker in our cohort. This finding agrees with published data concerning the predictive value of de novo AF as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with HF<sup>126</sup> and in patients with HF in the Framingham study<sup>135-136</sup>. The only change in the near 3 year follow up in AF status that we observed was a change from single episode (18 patients) or recurrent (58 patients) to permanent AF (76 patients-9.8%). A comparison was made for these patients with AF status change, and we found a short duration of AF, higher body mass index and sedentarism, fewer kidney failure and no differences in treatment. These patients with change in the atrial fibrillation type had a higher number of admissions, mainly from a cardiovascular origin; probably these finding could explain the association with a higher risk for the primary outcome and the CVD events. This finding in the AFBAR study could find a good correlate in the clinical trials arena where the positive results of ATHENA trial with dronedarone<sup>137</sup> could be explained by an reduction in the hospitalizations related with a slower progression of the AF to a permanent type. We believe that the finding of the importance of AF progression in a "real world" data could stimulate the search for new drugs that slow the natural evolution of this disease.

For future studies in AF cohorts could be interesting to look for other aspects not controlled during the design of AFBAR cohort as AF status after failure of catheter ablation, post-electrical cardioversion, special diets (aspartame- and preservative-free); or even more important like the change of drug treatment strategy after change of AF type that could have a predictive value over mortality as recent studies have shown<sup>138</sup>.

### *Strengths and limitations*

The results of this study should be considered in the light of the following limitations that arise from the nature of its setting in primary care. Another possible limitation is that while physician prescription was assessed, patient medication adherence was not. The main limitation of the current study was not knowing for individual patients: a) what type of rhythm control or rate control strategy was being employed, or even when the change of AF had occurred (that could

have a prognostic importance), and b) the cause for referral from primary care to hospital cardiology. We have assumed that patients on rhythm control were being treated either with type I or type III antiarrhythmic drugs or electrical cardioversion therapy; and that patients receiving heart rate control treatment were taking either beta-blockers, calcium antagonists or digoxin; but the data collection strategy did not allow us to study the drug treatment choice after the change of AF type. We found several independent risk factors for the primary and secondary endpoints, however, we cannot rule out that unknown and/or unmeasured confounders like the change of drug treatment may explain some of these risks.

One of the strengths of the AFBAR study was the close follow-up that a community design allows, assuring a good and reliable process of main outcome data collection. Another advantage of this kind of design is the close relationship of the physicians with their patients, minimizing the number of lost patients (2.5%) during follow-up, and difficult to improve upon. The primary care physicians involved in the study are part of a particularly motivated group in primary health care research.

### CONCLUSIONS

Demographic and clinical characteristics of AF patients are related with their prognosis and could be of value when planning the clinical strategies for attending this group of patients. In this sense, the change in AF status has an important impact on the prognosis, suggesting that rhythm control could be clinically relevant for improving the prognosis of AF patients.

### *Acknowledgments*

The authors thank all the primary health care physicians for their motivation and time spent in the conduct of this study (the members of Barbanza study group are cited as supplementary material). The authors also thank Boehringer-Ingelheim for their unrestricted grant support for data collection

Capítulo 5

---

**DETERMINANTES DE  
MORTALIDAD  
CARDIOVASCULAR EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES DE  
ATENCIÓN PRIMARIA  
CON CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA CRÓNICA.  
ESTUDIO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA BARBANZA.**



DETERMINANTS OF CARDIOVASCULAR MORTALITY IN A COHORT OF PRIMARY CARE PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE. BARBANZA ISCHEMIC HEART DISEASE (BARIHD) STUDY

*Rafael Vidal-Perez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Manuel Franco<sup>c</sup>, José M. Rodríguez García<sup>d</sup>, Rosa Liñares Stolle<sup>e</sup>, Ramona Esteban Álvarez<sup>f</sup>, Cristina Iglesias Díaz<sup>g</sup>, Elena Outeiriño López<sup>h</sup>, María José Vázquez López<sup>f</sup>, José Ramón Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup> and on behalf of the BARBANZA investigators*

<sup>a</sup>Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>b</sup>Health Coordination Department, Galician Health Service, Spain

<sup>c</sup>Department of Epidemiology, Atherothrombosis and Cardiovascular Imaging, National Center for Cardiovascular Research (CNIC), Madrid, Spain

<sup>d</sup>Pobra do Caramiñal Primary Care centre, Pobra do Caramiñal, Spain

<sup>e</sup>Bertamirans Primary Care centre, Bertamirans, Spain

<sup>f</sup>Rianxo Primary Care centre, Rianxo, Spain

<sup>g</sup>Mera Primary Care centre, Oleiros, Spain

<sup>h</sup>Novoa Santos Primary Care centre, Ourense, Spain

Int J Cardiol (2012), doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.014

### ABSTRACT

#### Background:

Prognosis of chronic patients with established ischemic heart disease (IHD) is not fully understood. The objective was to determine which factors are related to cardiovascular death and hospitalizations in patients with IHD within a primary care network.

#### Materials and methods:

A cohort study was carried out by 69 primary care providers in Spain in 2007. Participants were followed up for a mean of  $2.2\pm 0.3$  years. 1095 patients were recruited if they had established (at least 1 year of known disease) IHD (myocardial infarction or and stable or unstable angina). Several hypothesized determinants of cardiovascular mortality were studied, using Cox proportional hazard regression models. Subgroup analysis was also performed for participants without cardiovascular admissions within the last year.

#### Results:

Mean time since first IHD diagnosis was  $7.6\pm 6.0$  years. Annual all-cause mortality rate was 3.25%, with 44 cardiovascular deaths and 119 cardiovascular admissions. The main prognostic factor for cardiovascular death was previous heart failure (hazard ratio [HR] 4.32, 95% confidence interval [CI] 2.30 to 8.11,  $p<0.001$ ). Recent cardiovascular admission doubled the risk for death (HR 2.01, CI 1.06 to 3.81,  $p=0.031$ ). Results showed that use of beta blockers and increased physical activity were the main protective factors. Patients without a recent cardiovascular admission showed previous heart failure as the main significant factor for cardiovascular death.

#### Conclusions:

Patients with chronic IHD in a primary care setting may need a closer follow-up in the presence of previous conditions such as heart failure. Physical activity and treatment with beta blockers were the factors giving these patients the greatest protection.

## **INTRODUCTION**

Therapeutic advances during the last decades in ischemic heart disease (IHD) explain the important decrease of in-hospital mortality and the improvement of the short-term survival verified in the last 25 years<sup>139,140</sup>. At the same time, IHD remains the leading cause of death throughout Europe, with marked differences in cardiovascular disease (CVD) mortality between countries<sup>141,142</sup>. In Spain, specifically, population aging makes chronic ischemic heart disease (CIHD) the most prevalent cardiovascular pathology in primary care settings<sup>143</sup>.

It is known that the prognosis of these patients after the acute phase (and probably for a year thereafter) is relatively benign; therefore relevant results of secondary prevention programs, including changes in the lifestyle as well as the use of drugs, have shown to be associated with better prognosis<sup>141,144</sup>. The EUROASPIRE III survey showed that there is still considerable potential to raise standards of secondary preventive care, in order to reduce the risk of recurrent disease and death in patients with IHD<sup>145</sup>.

On the other hand, several aspects of patients' follow-up during the chronic phase of the disease have been poorly explored<sup>146,147</sup>. In order to increase understanding of the etiological and prognostic differences among the different coronary disease phenotypes, large population-based studies are needed to define the patient journey from the earliest presentation, through the various syndrome transitions, to coronary or non-cardiac death. A great opportunity to advance this field is to design studies within the primary care setting. The BARBANZA group primary care investigators have already begun moving forward this research field<sup>36,43,48</sup>.

The main objectives of this study within the BARBANZA Ischemic Heart Disease study (BARIHD) are 1) to describe the demographic, clinical and therapeutic characteristics of this cohort of CIHD patients, and 2) to study the determinants of mortality and admissions for CIHD patients during a follow-up time of 2 years.

## **METHODS**

### *Study population*

The BARIHD study is a cohort study carried out in collaboration with 69 primary care providers of four contiguous health areas that are part of the Galician Health Service, the public institution which provides primary and specialized health care services and prescription drug coverage to the Galician population (north-west Spain). During February 2007, physicians there reported all patients that met the following inclusion criteria: they were more than 18 years old, and had suffered a first IHD event with at least one year of history. IHD events included were: stable angina, unstable angina or myocardial infarction; these conditions had to be included in a discharge summary from a cardiology department. An informed consent for the inclusion in the BARIHD study was obtained for all participants. This study was reviewed and approved by the Galician regional ethics committee.

1848 patients with CIHD were initially enrolled, of whom 448 were excluded because no discharge summary was found, 189 were excluded because data was missing, 90 declined to give consent and 13 had less than 12 months since diagnosis. After exclusions, 1108 patients with hospital IHD diagnosis were finally included in the study population.

### *Follow-up*

The follow-up period was 2.2±0.3 years (median 811 days, range 2–954 days). 13 patients were lost to follow-up (1.17%). Complete data for final analysis were available for 1095 patients.

Follow-up was by clinical review or telephone contact by the primary care physicians. The occurrence and dates of death or cardiovascular events were recorded, as well as the cause of death if available.

### *Main primary outcome*

The primary outcome of this study was the occurrence of cardiovascular disease (CVD) death. The main causes of cardiovascular disease death included were the following: acute myocardial infarction, sudden death, heart failure, stroke and other cardiovascular causes.

### *Secondary endpoint*

As a secondary composite outcome of this study the presence of CVD events defined as CVD death or CVD hospitalization during the follow-up was evaluated.

### *Covariates and definitions*

For each patient recruited, a case report form containing details of their cardiac history, coronary risk factors, associated medical conditions, and current medication was completed by the primary care provider. Primary care doctors also recorded whether there had been any new risk factors or new clinical conditions subsequent to discharge from hospital, and specifically whether there had been any hospitalization in the last 12 months before the inclusion. All patients had a physical examination, a blood sample analysis and an electrocardiograph. The presence of hypertension, dyslipidemia, or diabetes was assessed from either the summary discharge record or in the family practice clinical record.

Obesity was defined as a body mass index (BMI) higher than 30 kg/m<sup>2</sup>, overweight as a BMI between 25 and 29.9 kg/m<sup>2</sup>, and an increased waist circumference when waist circumference was over 102 cm for men and 88 cm for women. For therapeutic goals, raised blood pressure was defined as a systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg (systolic blood pressure  $\geq 130$  mm Hg and/or diastolic blood pressure  $\geq 80$  mm Hg in patients with diabetes or chronic kidney disease), elevated total cholesterol as fasting serum total cholesterol  $\geq 175$  mg/dl, elevated triglycerides as fasting serum triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, elevated LDL cholesterol as fasting serum LDL cholesterol  $\geq 100$  mg/dl, and low HDL cholesterol as serum HDL cholesterol  $< 40$  mg/dl for men and  $< 45$  mg/dl for women. Uncontrolled diabetes was defined as fasting plasma glucose  $> 110$  and HbA1c  $> 6.5\%$ . Undiagnosed diabetes was defined as fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dl in patients without diabetes. For metabolic syndrome diagnosis the patients had to fulfill the NCEP-ATP III criteria<sup>148</sup>. Finally, anemia was defined as hemoglobin under 13 g/dl for men and 12 g/dl for women. Physically active patients were defined as those who performed any aerobic exercise, three times per week for at least 20 min.

### *Statistical analysis*

Descriptive statistics were used to estimate the prevalence of risk factors, baseline clinical characteristics, and treatment at inclusion.

For the CVD death analysis follow-up time ran from enrolment into the study to the time of CVD death, and for CVD events analysis a follow-up time was established from enrolment to the time of CVD admission or CVD death. Kaplan–Meier curves for survival free of death, CVD death, any hospitalization and CVD hospitalization were constructed, with comparisons between patients with or without CVD admissions in the last year before the inclusion in the study as a subgroup analysis; log-rank test was also performed. Factors influencing the risk of death for CVD reasons were identified in the first instance by univariate analysis. Independent predictors of survival free of CVD death were identified by Cox proportional hazard step-wise



forward regression analysis, and are reported together with the corresponding hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI). The covariate variables included in the model were the main confounders of the association of interest: age, sex, time since first diagnosis of IHD, familial history of IHD, hypertension, diabetes, previous heart failure, atrial fibrillation, kidney disease (defined by glomerular filtration rate  $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), stroke, left ventricular hypertrophy, left bundle branch block, anemia, aspirin, beta blockers, anti-aldosterone drugs, digoxin, diuretics, statins, physical activity and previous CVD admissions in the last 12 months before inclusion.

Predictors of survival free of CVD events, the secondary composite endpoint, were identified by Cox proportional hazard step-wise forward regression analysis, and are reported together with the corresponding hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI).

Cox proportional hazard step-wise forward regression analysis for CVD death and CVD events as a subgroup analysis in patients with CVD admissions in the last year before the inclusion, or without them, were performed.

All statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) for Windows. The criterion for statistical significance was a probability of type I error less than 0.05. The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agreed to the manuscript as written.

## RESULTS

### *Population study characteristics*

1108 patients with CIHD were included, with a mean time since first IHD diagnosis of  $7.6 \pm 6.0$  years. 26.9% of the participants had their first event more than 10 years before enrolment. 72% of the patients were male and the mean age was  $69.2 \pm 11.1$  years, with myocardial infarction being the first IHD event in 55.1% of the patients. 18.3% had a cardiovascular admission in the previous 12 months before inclusion. As shown in **Table 5-1** dyslipidemia (70%) and hypertension (65.5%) were the most frequent CVD risk factors. The main comorbidities of the population were cardiac valvular disease (15.8%), chronic obstructive pulmonary disease (14.5%) and previous atrial fibrillation (14.4%), with only 10.8% of the patients having had a previous heart failure event. At inclusion, 84.9% patients were in sinus rhythm.

**Table 5-1** shows the additional tests made for IHD diagnosis. Not all patients underwent coronary angiography or echocardiography, but 23% of them had triple-vessel disease and 15.8% had depressed systolic function (defined as left ventricular ejection fraction  $< 50\%$ ). The main invasive strategy for treatment was percutaneous coronary intervention (39.6%). The treatment at inclusion in BARIHD is also shown in **Table 5-1**, with antiplatelet agents being prescribed to 82.5% of patients (aspirin 75.1%), beta blockers 60%, and lipid-lowering drugs 88.2% (statins 87.3%).

The clinical parameters and laboratory data at inclusion (**Table 5-2**) show a population with elevated BMI and a poor lipid profile. The rate of risk factor control after treatment (**Figure 5-1**) was low, with 59% of patients having elevated LDL cholesterol, 38.3% having raised blood pressure and 83% of the diabetic patients having uncontrolled glycemia, applying the criteria mentioned above.

### *Mortality and morbidity data*

**Table 5-3** and **Figure 5-2** show the main outcomes of the study, and the comparison between the patients with or without CVD admissions in the last year before the inclusion in the study as the subgroup analysis. All-cause mortality was 7.1%, which implied an overall annual death rate

of 3.25%, with 44 cardiovascular deaths (mostly sudden death) representing 4% of the population. In the follow-up there were 358 hospitalizations (32.7% of the patients), 191 from cardiovascular etiology (mostly new ischemic coronary events — 55% of the CVD admissions).

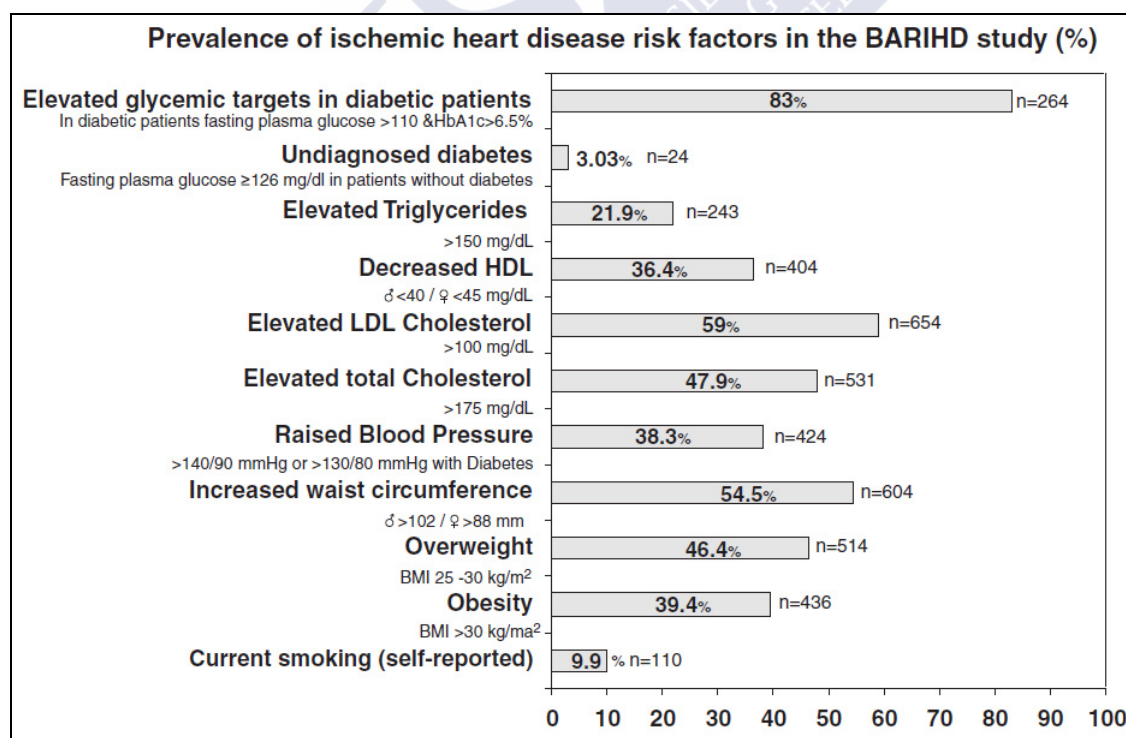
**Table 5-1.** Baseline characteristics of the patients included in the BARIHD study

	Number (% of patients)		Number (% of patients)
Total population	1108 (100)	<b>Risk Factors</b>	
Age, mean (SD), years	69.2 (11.1)	Hypertension	726 (65.5)
Male sex	798 (72.0)	Diabetes	318 (28.7)
		Dyslipidaemia	779 (70.3)
<b>First IHD diagnosis</b>		Current smoking	110 (9.9)
<i>Stable Angina</i>	257 (23.2)	Family history of IHD	256 (23.1)
<i>Unstable Angina</i>	240 (21.7)		
<i>Myocardial Infarction</i>	611 (55.1)		
		<b>Co-morbidities</b>	
Time since IHD diagnosis, mean (SD), years	7.6 (6.0)	Previous Heart Failure	120 (10.8)
Hospitalizations in previous 12 months	305 (27.5)	Paroxysmal/chronic AF	159 (14.4)
Cardiovascular admission in previous 12 months	203 (18.3)	Syncope	96 (8.7)
Any vascular complication since IHD diagnosis‡	366 (33.0)	Valvular disease	175 (15.8)
		Peripheral Artery Disease	153 (13.8)
<b>Electrocardiographic findings at inclusion</b>		Abdominal Aneurysm	24 (2.2)
Rhythm		COPD	161 (14.5)
<i>Sinus rhythm</i>	941 (84.9)	Cerebrovascular disease	97 (8.8)
<i>AF</i>	123 (11.1)	Chronic Kidney disease	102 (9.2)
<i>Other</i>	44 (4.0)		
LVH	216 (19.5)	<b>Additional tests for IHD evaluation</b>	
LBBB	113 (10.2)	Echocardiography	854 (77.1)
Q-wave	284 (25.6)	LVEF < 50%	135 (15.8)
		Coronary angiography	827 (74.6)
<b>Medical treatment at inclusion</b>		Angiographic findings of vessels diseased¶	
Antiplatelet agents	914 (82.5)	0	97 (11.9)
Aspirin	832 (75.1)	1	319 (39.2)
Clopidogrel	234 (21.1)	2	211 (26.0)
Oral anticoagulation	184 (16.6)	3	186 (22.9)
Beta blocker	665 (60.0)	Treadmill exercise test	617 (55.7)
Nitrates	571 (51.5)		
Calcium Antagonist	422 (38.1)	<b>Previous treatment before inclusion</b>	
ACE inhibitors	430 (38.3)	Medical treatment only	271 (24.5)
ARB	268 (24.2)	CABG only	12 (1.1)
Antialdosteronics	57 (5.1)	PCI only	642 (39.6)
Diuretics	367 (33.1)	CABG and PCI	183 (16.5)
Digoxin	57 (5.1)		
Lipid Lowering Drugs	977 (88.2)		
Statins	967 (87.3)		
Ezetimibe	132 (11.9)		
Diet	988 (89.2)		
Exercise	852 (76.9)		
IHD, ischemic heart disease; AF, atrial fibrillation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVH, left ventricular hypertrophy; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers.			
‡Any of this complications: Arrhythmia, AV block, Stroke, renal failure (prerenal), new acute coronary syndrome, heart failure.			
¶Significant coronary disease (stenosis >50% in angiography); percentage of cases related with the whole number of angiographies.			

**Table 5-2.** Laboratory data, clinical and anthropometric parameters at the inclusion in the BARIHD study

<b>Anthropometric parameters and Laboratory data</b>	
	Mean value (SD)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	128.6 (15.0)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	73.8 (9.3)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.2 (4.3)
Waist circumference (cm)	99.7 (11.2)
Plasma Glucose (mg/dl)	112.8 (38,9)
HbA1c (%) <sup>a</sup>	6.8 (1.5)
Serum total Cholesterol (mg/dl)	175.5 (37.9)
Serum LDL Cholesterol (mg/dl)	109.2 (31.9)
Serum HDL Cholesterol (mg/dl)	46.5 (12.9)
Fasting Serum Triglycerides (mg/dl)	119.3 (75.7)
<b>Clinical parameters based in previous data</b>	
	Number of patients (% of patients)
GFR (Cockcroft) <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	434 (39.2)
Anaemia <sup>b</sup>	143 (12.9)
Metabolic syndrome <sup>c</sup>	490 (44.2)

LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; GFR, Glomerular Filtration Rate. <sup>a</sup>In patients with diabetes. <sup>b</sup>Hemoglobin < 13 mg/dl for men and <12 mg/dl for women. <sup>c</sup>By NCEP ATP-III definition.



**Figure 5-1.** Underachievement of therapeutic targets at the inclusion in the BARIHD study.

**Table 5-3.** Mortality and hospitalizations of 1095 participants in the BARIHD study during 2 years follow-up. Comparison between patients with or without cardiovascular admission during the last year before the inclusion

	Number of patients (%)			Comparison <i>p</i> -value
	Global group	CV admission last year		
		No	Yes	
	( <i>n</i> =1095)	( <i>n</i> =893)	( <i>n</i> =202)	
<b>Mortality during follow-up</b>	78 (7.1)	55 (6.2)	23 (11.4)	0.014
<i>CV death</i>	44 (4.0)	28 (3.1)	16 (7.9)	0.004
Acute Myocardial Infarction	8 (0.7)	4 (0.4)	4 (2.0)	0.043
Sudden Death	11 (1.0)	8 (0.9)	3 (1.5)	n.s.
Heart failure	9 (0.8)	6 (0.7)	3 (1.5)	n.s.
Stroke	6 (0.5)	3 (0.3)	3 (1.5)	n.s.
Other cardiovascular	10 (0.9)	7 (0.8)	3 (1.5)	n.s.
<i>Non CV death</i>	34 (3.1)	27 (3.0)	7 (3.5)	n.s.
<b>Hospital Admissions during follow-up¶</b>	358 (32.7)	270 (30.2)	88 (43.6)	<0.001
<i>Non CV Admissions</i>	218 (19.9)	171 (19.1)	47 (23.3)	n.s.
<i>CV Admissions</i>	191 (17.4)	134 (15.0)	57 (28.2)	<0.001
Ischemic coronary event	106 (9.7)	72 (8.1)	34 (16.8)	<0.001
Heart failure	52 (4.7)	35 (3.9)	17 (8.4)	0.010
Stroke	29 (2.6)	21 (2.4)	8 (4.0)	n.s.
Other CV event	45 (4.1)	36 (4.0)	9 (4.5)	n.s.
CABG§	10 (0.9)	5 (0.6)	5 (2.5)	0.023
PCI§	35 (3.2)	28 (3.1)	7 (3.5)	n.s.
<b>Mortality and/or hospital admission</b>				
<i>Death and/or hospital admission</i>	372 (34.0)	281 (31.5)	91 (45.0)	<0.001
<i>CV death and/or CV Admission</i>	207 (18.9)	147 (16.5)	60 (29.7)	<0.001

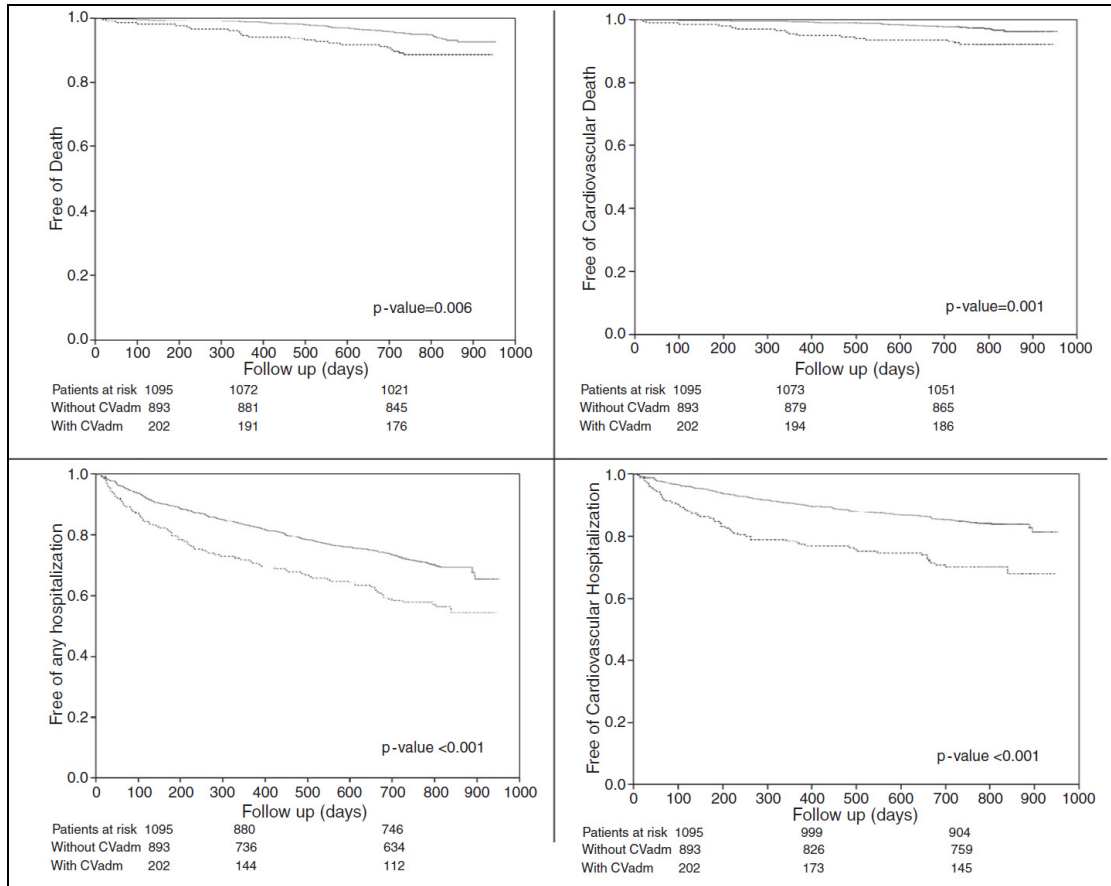
CV, Cardiovascular; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; n.s., No statistical significance

¶In some cases we consider more than on admission category or subcategory for the same patient

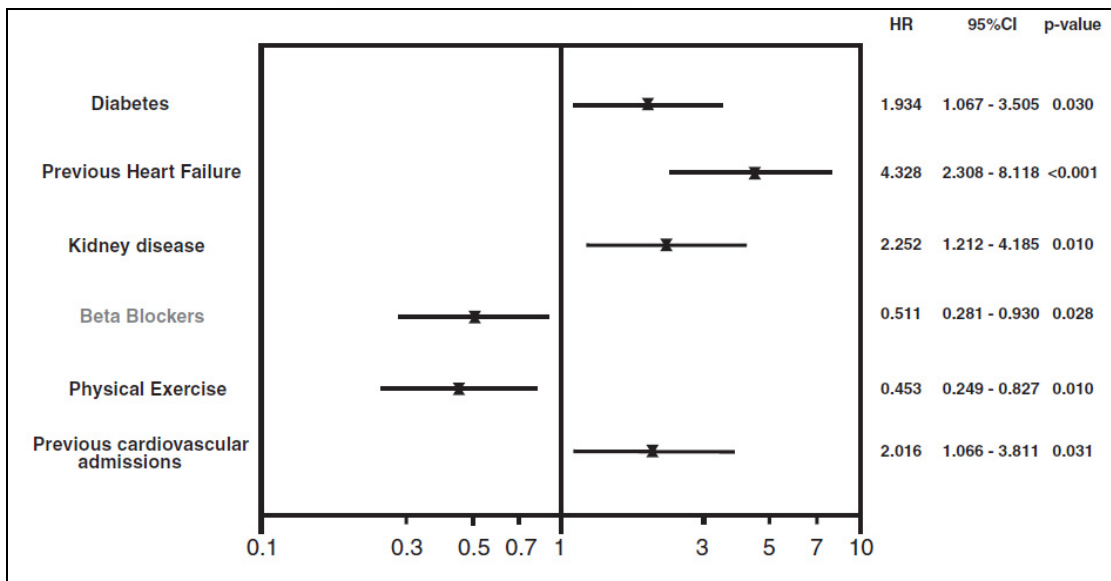
§ If the patient underwent the procedure in the same admission because of a different cardiovascular cause, it would not be consider for the sum of cardiovascular admissions.

### Determinants of cardiovascular death

The results of Cox's proportional hazard model for CVD death after adjustment for the significant variables of the univariate analysis are shown in **Table 5-4** and **Figure 5-3**. History of previous heart failure was the most predictive factor for cardiovascular disease death during follow-up (hazard ratio [HR] 4.32, 95% confidence interval [CI] 2.30 to 8.11,  $p < 0.001$ ); markers of worse prognosis were found to be the presence of kidney disease (HR 2.25, CI 1.12 to 4.18,  $p = 0.010$ ), previous cardiovascular admission (HR 2.01, CI 1.06 to 3.81,  $p = 0.031$ ) and the presence of diabetes (HR 1.93, CI 1.06 to 3.50,  $p = 0.030$ ). The results highlight the presence of two well known protective factors: use of beta blockers (HR 0.51, CI 0.28 to 0.93,  $p = 0.028$ ) and being physically active (HR 0.45, CI 0.24 to 0.82,  $p = 0.010$ ).



**Figure 5-2.** Overall mortality, cardiovascular mortality, overall hospitalizations and cardiovascular hospitalizations in the follow-up. Comparison between patients with or without cardiovascular admissions in the last year before inclusion. The number at risk is reported at 0, 1, 2 years.



**Figure 5-3.** Prognostic factors for cardiovascular death in the follow-up.

**Table 5-4.** Univariate analysis for cardiovascular death in the follow-up

	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Age	1.06	1.03-1.10	<0.001
Sex (female)	1.45	0.79-2.69	0.233
Time since first diagnosis of IHD	1.06	1.02-1.10	0.006
Familial History	1.59	1.13-2.24	0.008
Hypertension	2.89	1.28-6.43	0.011
Diabetes	2.15	1.19-3.89	0.012
Previous heart failure	5.49	2.99-10.08	<0.001
Atrial fibrillation	2.54	1.33-4.85	0.005
Kidney disease <sup>a</sup>	2.80	1.51-5.17	<0.001
Stroke	2.81	1.35-5.84	0.006
Left ventricular hypertrophy	2.39	1.30-5.17	0.005
Left bundle branch block	2.66	1.31-5.38	0.007
Anaemia	1.98	1.09-3.62	0.001
Aspirin	0.65	0.35-1.20	0.167
Beta blockers	0.50	0.27-0.91	0.022
Antialdosteronics	3.60	1.61-8.08	0.002
Digoxin	3.61	1.61-8.10	0.002
Diuretics	2.75	1.51-4.98	0.001
Statins	0.49	0.24-0.98	0.045
Physical exercise	0.38	0.21-0.70	0.002
Previous cardiovascular admissions <sup>b</sup>	2.66	1.44-4.92	0.002

IHD: ischemic heart disease; <sup>a</sup>defined by glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; <sup>b</sup>In the previous 12 months before inclusion

*Determinants of cardiovascular events*

The results of Cox's proportional hazard model for CVD events after adjustment for the significant variables are shown in **Figure 5-4**. For this secondary composite endpoint the history of previous heart failure was also one of the more predictive factors for CVD events during follow-up (HR 1.72, CI 1.20 to 2.46, p=0.003); markers of worse prognosis were found to be the presence of anemia (HR 1.53, CI 1.08 to 2.18, p=0.017), or the presence of previous cardiovascular admission in the last year (HR 1.96, CI 1.43 to 3.81, p=0.031), among other elements shown in the figure. The results highlight the presence of a well known protective factor: the use of aspirin (HR 0.66, CI 0.49 to 0.89, p=0.006).

*Subgroup analysis—comparison between patients with or without cardiovascular admission in the last 12 months before the inclusion. Proportion of events and prognosis predictors for CVD death and CVD events*

**Table 5-3** shows the different proportion of events in these groups of patients as subgroup analysis. As it is known that the presence of admissions in the last year related, for example, to acute coronary syndrome, is a marker of worse prognosis, the majority of events concentrate in the first year after the admission. Significant differences were found within the two groups, the group of patients with previous CVD admission in the last year showed more deaths from any cause, CVD deaths, hospitalizations from any cause, CVD admissions and CVD events during the follow-up.

**Table 5-5** shows the different predictors for CVD death and CVD events when evaluating patients with or without CVD admission in the last year. In the group of patients without CVD admissions in the last year the presence of previous heart failure is the most important prognostic factor for CVD death (HR 3.81, CI 1.66 to 8.73, p=0.002) and CVD events (HR



2.34, CI 1.54 to 3.56,  $p < 0.001$ ); in this group also the use of aspirin was protective for CVD events (HR 0.70, CI 0.49 to 0.98,  $p = 0.040$ ). In the group of patients with a previous CVD admission in the last year obesity (HR 6.77, CI 2.12 to 21.6,  $p = 0.001$ ) was found to be a CVD death predictor and, as protective.

**Table 5-5.** Multivariate analysis for cardiovascular death and cardiovascular events (death and/or admission) after the follow-up in patients with or without cardiovascular admission during the last year before the inclusion.

	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
<b>Patients without cardiovascular admission during the last year before the inclusion (n=893)</b>			
<b>+<i>Cardiovascular death</i><sup>a</sup></b>			
Age	1.04	1.00-1.09	0.035
Previous heart failure	3.81	1.66-8.73	0.002
<b>+<i>Cardiovascular events</i><sup>b</sup></b>			
Age	1.03	1.01-1.05	0.001
Previous heart failure	2.34	1.54-3.56	<0.001
Left bundle branch block	2.19	1.46-3.29	<0.001
Aspirin	0.70	0.49-0.98	0.040
<b>Patients with cardiovascular admission during the last year before the inclusion (n=202)</b>			
<b>+<i>Cardiovascular death</i><sup>c</sup></b>			
Time since first diagnosis of IHD	1.09	1.02-1.16	0.008
Age	1.06	1.00-1.12	0.039
Obesity (BMI>30)	6.77	2.12-21.61	0.001
Statins	0.21	0.07-0.61	0.004
Physical exercise	0.33	0.11-0.94	0.038
<b>+<i>Cardiovascular events</i><sup>d</sup></b>			
Sex (female)	0.51	0.27-0.95	0.033
Atrial fibrillation	2.02	1.10-3.70	0.023
Anaemia	2.17	1.25-3.79	0.006
IHD: ischemic heart disease; BMI: Body mass index			
<sup>a</sup> Adjusted by age, sex (female), BMI, previous heart failure, stroke, left ventricular hypertrophy, left bundle branch block, renal failure (defined by glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), aspirin, diuretics.			
<sup>b</sup> Adjusted by time since first diagnosis of IHD, age, sex (female), hypertension, diabetes, previous heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, valvular disease, stroke, chronic pulmonary obstructive disease, left ventricular hypertrophy, left bundle branch block, anaemia, aspirin, anticoagulation, nitrates, digoxin, diuretics.			
<sup>c</sup> Adjusted by time since first diagnosis of IHD, age, sex (female), obesity, diabetes, previous heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, anaemia, aspirin, beta blockers, statins, physical exercise.			
<sup>d</sup> Adjusted by time since first diagnosis of IHD, age, sex (female), previous heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, chronic pulmonary obstructive disease, left ventricular hypertrophy, peripheral artery disease, anaemia, aspirin, any vascular complication since IHD diagnosis.			

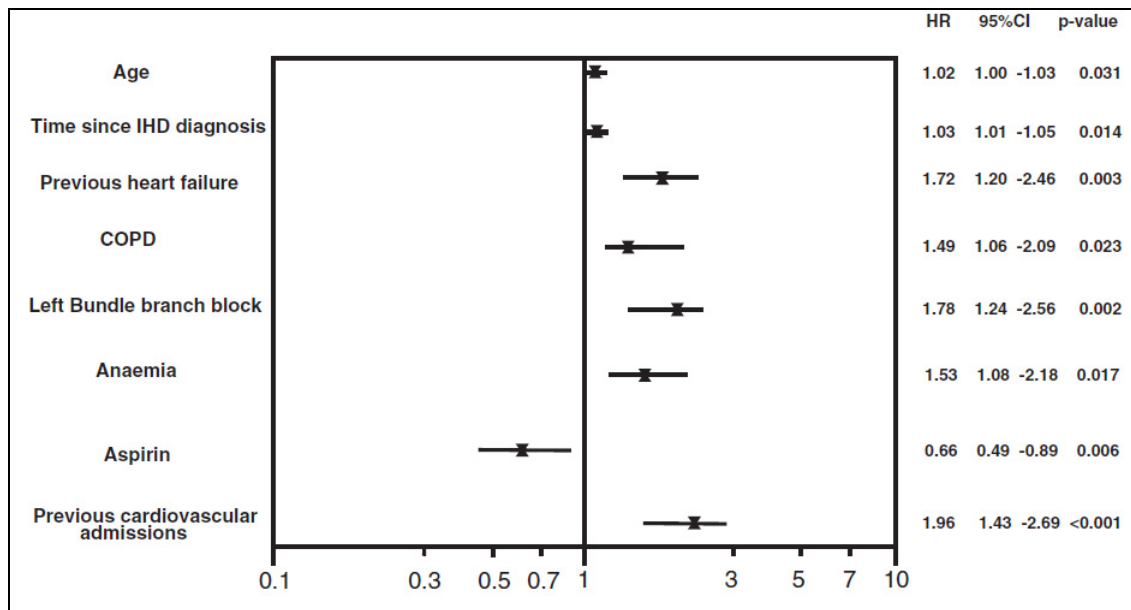


Figure 5-4. Prognostic factors for cardiovascular events in the follow-up.

## DISCUSSION

The results of this study within the BARIHD cohort show that the main prognostic factors for cardiovascular death in a population with CIHD were the presence of previous conditions: heart failure, having a recent CV hospitalization, diabetes, and kidney disease. The results also showed that the main protective factors for people with CIHD were compliance to treatment with beta blockers and being physically active. These extremely important protective factors highlight the evidence that secondary prevention strategies reduce cardiovascular mortality in these patients.

It is well known that in the year immediately after an acute coronary event, the prognosis of patients is notably worse than in established coronary heart disease, and the data clearly showed that the risk of CVD death doubled in CHID patients after a CVD admission in the previous 12 months, while the risk for CVD events nearly doubled. As this could be considered to be a noticeable bias there was also a subgroup analysis of the data, establishing the differences in the prognosis factors between the patients with or without CVD admission in the last year.

To the authors' knowledge, BARIHD is one of the few studies, and the first in Spain, describing the clinical characteristics and the prognosis of patients with CIHD. These results have direct implications for the implementation of integrated monitoring strategies for these patients that relate directly to the care provided by cardiologists and primary care physicians.

Over a two-year follow-up period, the BARIHD study found an overall annual death rate of 3.25% among the population of the north-west of Spain, whereas the mortality rate for the general population of this region was 1.25% (data obtained from INE-Spanish National Institute of Statistics)<sup>149</sup>.

When comparing these results with those of clinical trials such as COURAGE (1.7%)<sup>150</sup> or ACTION (1.4%)<sup>151</sup>, these clinical trial populations had a lower mortality during follow-up. This may have happened because the population of this study comprises patients in a primary care setting, and is thereby different from a clinical trial population.

After carefully reviewing the current literature on this topic, few studies were found concerning CIHD patients within a primary care setting with a cohort design of the characteristics of this



study. The studies by Buckley et al.<sup>147,152</sup> come from a primary care setting but the selection and the follow-up methodology were different: they selected computer records of incident cases of angina in one of their studies, and the death definitions also come from computer records; they have no details of the criteria used by the general practitioners when recording an episode of angina or the investigations used to make the diagnosis. However, the relevance of these studies is remarkable as they have shown how to understand prognosis of incident stable angina<sup>152</sup> and the differences between angina alone, or that associated with previous myocardial infarction<sup>147</sup>.

Larger population studies of CIHD and stable angina<sup>146</sup> are needed, particularly since for the CIHD population of the BARIHD study there were no differences in mortality or morbidity among the different subgroups based on type of first IHD diagnosis, or among selected treatment strategy after IHD diagnosis (conservative or invasive management).

#### *Prognostic factors of cardiovascular mortality*

Identification of the determinants of disease prognosis is the first step towards the design of strategies for increasing survival and reducing the risk of complications. Depending on the population studied, the prognosis of IHD has been reported to be influenced by a wide variety of clinical aspects, such as the presence of angina alone versus a previous myocardial infarction<sup>147</sup>, demographic data such as male gender as a poor prognosis indicator<sup>152</sup>, or therapeutic factors such as the use of coronary artery bypass graft or percutaneous coronary revascularisation<sup>153</sup>, and the role of optimal medical therapy<sup>154</sup>.

In the BARIHD study, the best predictor of CV death was the presence of previous heart failure. As many clinical trials had shown<sup>155</sup>, the previous history of heart failure is a well-known mortality prognosis factor in IHD. Several clinical registries have confirmed that the development of heart failure reduces life expectancy<sup>132,133</sup>. The presence of new hospitalizations for heart failure was the second cause of CV admission in the BARIHD study (27.2% of the total CV admissions), also highlighting the importance of heart failure as a cause of morbidity in CIHD. When the subgroup analysis was undertaken, previous heart failure was found to be the only factor predicting CVD death in patients without previous CVD admissions in the last year.

The diabetic ischemic patients are an important group at risk for morbidity and mortality, as shown in many<sup>60,156</sup>. The same strong association between IHD and diabetes for the development of subsequent CV death was found in this study. Renal dysfunction has been described as a prognostic factor in different ischemic populations; Tonelli et al.<sup>157</sup> studied patients with previous myocardial infarction and found a poorer prognosis when proteinuria and impaired kidney function (as defined in this study) appeared together.

A clinical implication highlighted in the study was that being admitted to a hospital for any cardiovascular reason during the previous year was associated with a worse prognosis, doubling the risk for CVD death and CVD events. This fact is important for management care and coordination between primary care and cardiology departments because these patients would probably have improved outcome with close follow-up that included appropriate control of risk factors and optimal use of preventive medical treatments. On the other hand, patients without previous CVD admissions could be safely treated within the primary health care system. This finding of different outcomes related to previous CVD admission during the last year, makes it necessary to evaluate the prognosis of the patients in two different groups, as is shown in the subgroup analysis.

Two established protective factors were found in the study. The first one is physical activity: a meta-analysis by Jolliffe<sup>158</sup> reported a 31% reduction in total cardiac mortality for those physically active as compared to sedentary patients, and that percentage rose to 35% when deaths from coronary artery disease alone were considered. The second protective factor was

treatment with beta blockers. These drugs are the only ones that showed a significant effect on mortality in the study and it is known that beta blockers reduce mortality by approximately 20% in patients with prior history of myocardial infarction<sup>159</sup>. In recent years, the information about secondary prevention is increasing. Studies like the Euro Heart Survey for stable angina<sup>160</sup> noted the importance of compliance with the guidelines for medical therapy, showing a clear benefit in the reduction of CV events to patients with objective evidence of coronary disease who were receiving the indicated preventive drugs such as beta blockers for IHD.

Some of these protective factors disappeared or changed in the subgroup analysis; in the group of patients without CVD admission this effect seems to vanish, and no protective factors for CVD death were found. However, in the group of patients with CVD admission physical activity was found to continue to protect these patients, and statins have a role in prevention in this group, as many clinical trials had shown for IHD patients<sup>161</sup>. One interesting finding for subgroup analysis was that obesity emerged as a CVD death risk factor in the group with a previous admission; obesity as a prognostic marker in IHD has been extensively debated without a clear position emerging, since some literature reported an obesity paradox, with a better prognosis in these patients<sup>162,163</sup>. The data highlights the importance of being physically active in order to avoid the risks associated with a significant weight gain.

Another aspect relevant to the secondary prevention in CIHD was that the study population exhibited a data profile of risk factor control and treatment similar to that of the Spanish arm of EUROASPIRE III<sup>145</sup> (**Figure 5-1** and **Table 5-1**), where prescriptions for beta blockers in Spain were among the lowest of all the European countries. Results such as those shown in the study must stimulate the prescription of this group of drugs for CIHD patients to improve their prognosis.

### *Prognostic factors of cardiovascular events*

A previous diagnosis of heart failure was one of the more predictive factors for CVD events and also in patients without previous admissions; several clinical registries have confirmed that the development of heart failure increases the number of CVD admissions in subsequent years<sup>132,133</sup>. Again, previous CVD admissions are a worse prognostic factor that highlights the usefulness of a close follow-up of these patients.

The principal protective factor for CVD events for the whole group, and for the group of patients without admissions, was aspirin. This drug has shown during the years that it is an essential secondary preventive measure that must be included in every patient protocol in order to improve prognosis<sup>164</sup>.

### *Strengths and limitations*

The results of this study should be considered in the light of the following limitations that arise from the nature of its setting in primary care. The study design excluded the patients that had died in the

first 12 months after the coronary event, leaving a population of survivors. In addition, the participants were individuals attending the primary health care system, and as such it can be assumed that this population may be more concerned about their health. Also taken into account is that 4.8% of patients invited did not consent to be included in the study, which may be another kind of selection bias<sup>165</sup>. Another possible limitation is that while physician prescription was assessed, patient medication adherence was not.

One of the strengths of the BARHID study was the close follow-up that a community design allows, assuring a good and reliable process of main outcome data collection. Another advantage of this kind of design is the close relationship of the physicians with their patients, minimizing the number of lost patients (1.1%) during follow-up, and difficult to improve upon.

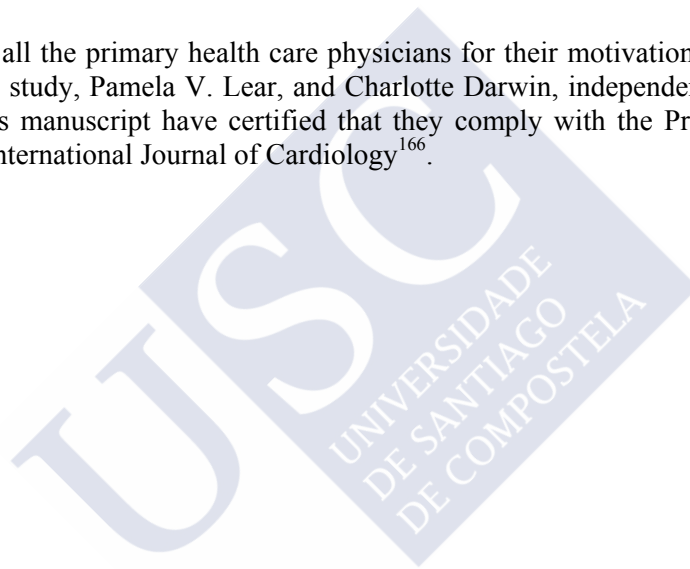
The primary care physicians involved in the study are part of a particularly motivated group in primary health care research.

## **CONCLUSIONS**

CIHD is a disease with relatively good prognosis within the primary health care setting, as shown in the BARIHD study, and probably allows CIHD to be managed from the primary care without risks, with the sole exception of patients with previous heart failure. The study also showed the importance of previous CV admissions during the previous year that double the risk for these patients. Finally, it highlights the particular importance of simple strategies, such as physical activity and the use of beta blockers or statins, to reduce cardiovascular mortality, and the essential role of aspirin found in subgroup analysis. The acknowledgment of these prognostic and protective factors associated with cardiovascular mortality should help in the design of adequate preventive strategies, based on clinical practice guidelines for IHD and the leadership of primary health care providers.

### *Acknowledgments*

The authors thank all the primary health care physicians for their motivation and time spent in the conduct of this study, Pamela V. Lear, and Charlotte Darwin, independent language editor. The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology<sup>166</sup>.





Capítulo 6

---

**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
EN LA MUJER.  
DATOS DEL ESTUDIO CIBAR.**

**ESTUDIO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA BARBANZA.**



**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER. DATOS DEL ESTUDIO CIBAR**

*Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, José Luis Gómez Vázquez<sup>c</sup>, José Antonio Santos Rodríguez<sup>d</sup>, Concepción De Frutos De Marcos<sup>e</sup> y José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup>, en representación de los investigadores del grupo Barbanza*

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

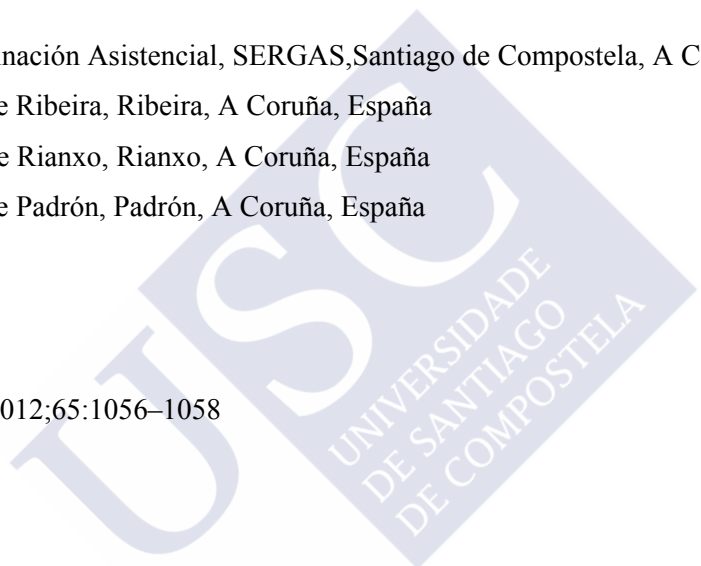
<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup>Centro de Salud de Ribeira, Ribeira, A Coruña, España

<sup>d</sup>Centro de Salud de Rianxo, Rianxo, A Coruña, España

<sup>e</sup>Centro de Salud de Padrón, Padrón, A Coruña, España

Rev Esp Cardiol. 2012;65:1056–1058



### CARTAS CIENTÍFICAS

La relación entre la cardiopatía isquémica y el sexo de los pacientes continúa estando vigente, dado que las estrategias de tratamiento y de prevención secundaria, así como sus resultados en forma de pronóstico, siguen siendo diferentes para varones y mujeres, aunque sí podemos decir que se ha experimentado una mejora en la última década<sup>167-169</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es mostrar las diferencias en función del sexo en cuanto a características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en una cohorte inicial de 1.108 pacientes con cardiopatía isquémica crónica procedentes de atención primaria (AP) y con una evolución mínima de 1 año tras el primer episodio.

Los pacientes proceden del estudio CIBAR (Cardiopatía Isquémica-Barbanza), iniciado en 2007, estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que 69 médicos de AP incluyeron durante 1 mes a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico previo de cardiopatía isquémica y antigüedad mínima de 1 año en un informe de alta hospitalaria, que otorgaran su consentimiento. Se obtuvieron todos los datos basales en la visita inicial de AP. Ya se había publicado la influencia de la diabetes en estos pacientes<sup>44</sup>; posteriormente, con un seguimiento medio de más de 2 años y con solo 13 pérdidas (1,2%), se ha publicado más información pronóstica sobre esta cohorte<sup>45</sup>, y con los datos del mismo corte se ha realizado el presente análisis.

En la **tabla 6-1** se describen, distribuidos por sexo, las características clínicas, los factores de riesgo, las comorbilidades, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de los pacientes incluidos al inicio del estudio. En la **tabla 6-2** se muestra la mortalidad y los ingresos durante el seguimiento según el sexo de los pacientes.

Los resultados más relevantes de este análisis muestran, además de la menor edad en el sexo femenino, dato inhabitual respecto a otras series, una distinta distribución de factores de riesgo entre sexos, de modo que en el grupo de las mujeres hay mayor prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia, así como menos tabaquismo. Por otra parte, en las mujeres también se observa un enfoque diagnóstico menos agresivo y un patrón con menor presencia del infarto de miocardio como forma de presentación de la cardiopatía isquémica, así como un manejo menos invasivo. En cuanto al tratamiento recibido, no se constataron diferencias en la indicación de los tratamientos que las guías de práctica clínica proponen para estos pacientes (antiagregantes, estatinas o bloqueadores beta), aunque no se valoró sistemáticamente el grado de adherencia. Las mujeres realizaban menos ejercicio que los varones.

En lo que se refiere al pronóstico de estos pacientes crónicos, es destacable su comportamiento benigno en cuanto a su baja mortalidad total, lo que en parte se puede explicar por ser pacientes que ya superaron el primer año, intervalo en el que se concentra la mayor mortalidad<sup>45</sup>. Tras 2 años de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo en cuanto a muerte u hospitalización, aunque se debe matizar que la muestra no es lo suficientemente grande (por un número reducido de mujeres) para que este dato se pueda considerar definitivo.

Debemos destacar que CIBAR es uno de los muy pocos estudios disponibles en nuestro medio sobre cardiopatía isquémica realizados desde AP y que nos aporta una información de cómo es el manejo contemporáneo de este tipo de pacientes, así como su pronóstico con las guías de práctica clínica actuales.



**Tabla 6-1.** Características clínicas, factores de riesgo, comorbilidades, pruebas diagnósticas y tratamiento de los pacientes incluidos en el Estudio CIBAR. Distribución en función del sexo

	Total	Sexo Masculino	Sexo Femenino	Valor p
Pacientes	1108 (100)	798 (72)	310 (28,0)	
Edad (años)	69,2 (11,1)	71,1 ± 9,8	68,5 ± 11,5	< 0,001
Angina Estable	257 (23,2)	166 (20,8)	91 (29,4)	< 0,001
Angina Inestable	240 (21,7)	154 (19,3)	86 (27,7)	
Infarto Agudo Miocardio	611 (55,1)	478 (59,9)	133 (42,9)	
Hipertensión arterial	726 (65,5)	478 (60,2)	248 (79,4)	< 0,001
Dislipemia	779 (70,3)	542 (67,9)	237 (76,5)	0,009
Diabetes	318 (28,7)	212 (26,6)	106 (34,2)	0,015
Tabaquismo actual	110 (9,9)	100 (12,5)	10 (3,2)	< 0,001
Obesidad <sup>a</sup>	428 (39,4)	283 (36,2)	145 (47,7)	< 0,001
Obesidad central <sup>b</sup>	601 (54,5)	365 (46,0)	236 (76,4)	< 0,001
Síndrome metabólico <sup>c</sup>	490 (44,2)	309 (38,7)	181 (58,4)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca previa	120 (10,8)	81 (10,2)	39 (12,6)	0,238
Fibrilación auricular	159 (14,4)	105 (13,2)	54 (17,4)	0,071
Ictus	97 (8,8)	66 (8,3)	31 (10,0)	0,407
Vasculopatía periférica	153 (13,8)	122 (15,3)	31 (10,0)	0,025
Valvulopatía	175 (15,8)	108 (13,5)	67 (21,6)	0,001
Ecocardiograma	854 (77,1)	622 (77,9)	232 (74,8)	0,266
Ergometría	617 (55,7)	453 (57,1)	160 (51,3)	0,077
Coronariografía	827 (74,6)	628 (78,7)	199 (64,2)	< 0,001
Lesión multivaso (2 o 3 vasos)	397 (35,0)	318 (51,6)	79 (39,8)	< 0,001
Angioplastia coronaria	439 (39,6)	347 (43,5)	92 (29,7)	< 0,001
Cirugía revascularización coronaria	196 (17,7)	162 (20,3)	34 (11,0)	< 0,001
Antiagregantes	914 (82,5)	668 (83,7)	246 (79,4)	0,094
Anticoagulantes	184 (16,6)	127 (15,9)	57 (18,4)	0,324
Nitratos	571 (51,5)	397 (49,7)	174 (56,1)	0,061
Bloqueadores beta	665 (60)	487 (61,0)	178 (57,4)	0,275
IECA y/o ARA-II	674 (60,8)	466 (58,4)	208 (67,1)	0,009
Antagonistas del calcio	422 (38,1)	288 (36,1)	134 (43,2)	0,033
Diuréticos	367 (33,1)	237 (29,7)	130 (41,9)	< 0,001
Estatinas	967 (87,3)	695 (87,1)	272 (87,7)	0,841
Ejercicio físico <sup>d</sup>	852 (76,9)	633 (79,3)	219 (70,6)	0,002

Los datos expresan n (%) o media (desviación estándar)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. <sup>a</sup>IMC (índice de masa corporal) > 30. <sup>b</sup>Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm mujeres. <sup>c</sup>Según ATP-III 2001. <sup>d</sup>Definido como cualquier ejercicio aeróbico de más de 20 minutos de duración, al menos 3 veces por semana

**Tabla 6-2.** Mortalidad e ingresos de los pacientes incluidos en el Estudio CIBAR durante el seguimiento. Distribución en función del sexo

	Total	Sexo Masculino	Sexo Femenino	Valor p
Pacientes	1095 (100)	787 (71,9)	308 (28,1)	
Mortalidad total	78 (7,1)	53 (6,7)	25 (8,1)	0,434
Mortalidad cardiovascular	44 (4,0)	28 (3,6)	16 (5,2)	0,232
Mortalidad no cardiovascular	34 (3,1)	25 (3,2)	9 (2,9)	0,949
Ingresos totales	358 (32,7)	261 (33,2)	97 (31,5)	0,617
Ingresos cardiovasculares	191 (17,4)	143 (18,2)	48 (15,6)	0,331
Muerte y/o ingreso	372 (34,0)	269 (34,2)	103 (33,4)	0,832
Muerte cardiovascular y/o ingreso cardiovascular	207 (18,9)	152 (19,3)	55 (17,9)	0,607

Los datos expresan número de casos (%)

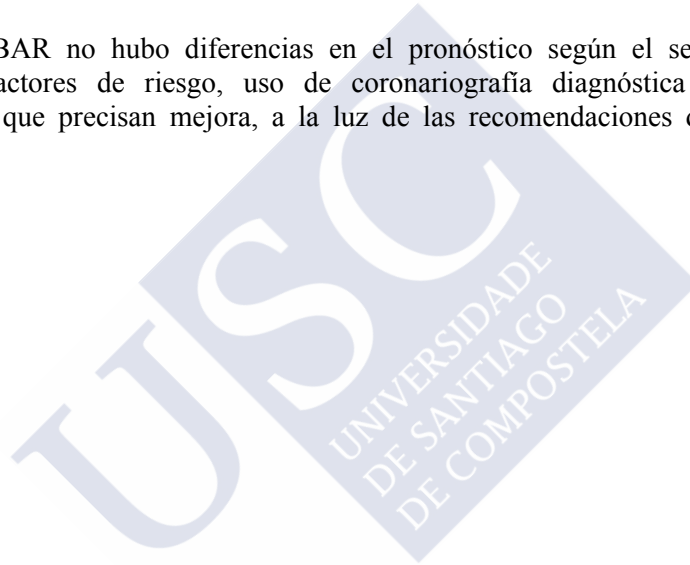
Seguimiento medio (DE): 800,0 (114,2) días

Los resultados del estudio reflejan lo afirmado en revisiones previas al respecto de la cardiopatía isquémica en mujeres<sup>168</sup>, ya que muestran nuevamente que en el sexo femenino se cumplen todavía algunas premisas ya descritas, como que se realizan menos estudios invasivos o que reciben menos tratamiento intervencionista. Si lo comparamos con los resultados de Conthe et al. en el estudio ESPERANZA hace casi 10 años<sup>79</sup>, el estudio CIBAR evidencia que con el paso del tiempo se ha producido una mejora en el uso de los tratamientos farmacológicos indicados, y no hay diferencias según sexo.

De cualquier modo, a pesar de las mejoras en la última década<sup>167,169</sup>, es preocupante el incremento que se observa en obesidad y diabetes en nuestra población, epidemias igualmente predominantes en las mujeres del estudio CIBAR, que presentan menos actividad física, lo que probablemente contribuya a esa mayor prevalencia.

Creemos que informaciones como las de este estudio representan una buena oportunidad para conocer los datos relativos a una entidad tan frecuente en las consultas de AP como la cardiopatía isquémica crónica, y sirven como una llamada de atención para que se ofrezca a las mujeres un manejo más acorde con las actuales guías de práctica clínica.

En el estudio CIBAR no hubo diferencias en el pronóstico según el sexo, pero sí en la distribución de factores de riesgo, uso de coronariografía diagnóstica y estrategias de revascularización, que precisan mejora, a la luz de las recomendaciones de práctica clínica vigentes.



**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y MUJER: SON NECESARIAS MÁS RESPUESTAS. RESPUESTA**

Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Paula de Blas Abad<sup>c</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

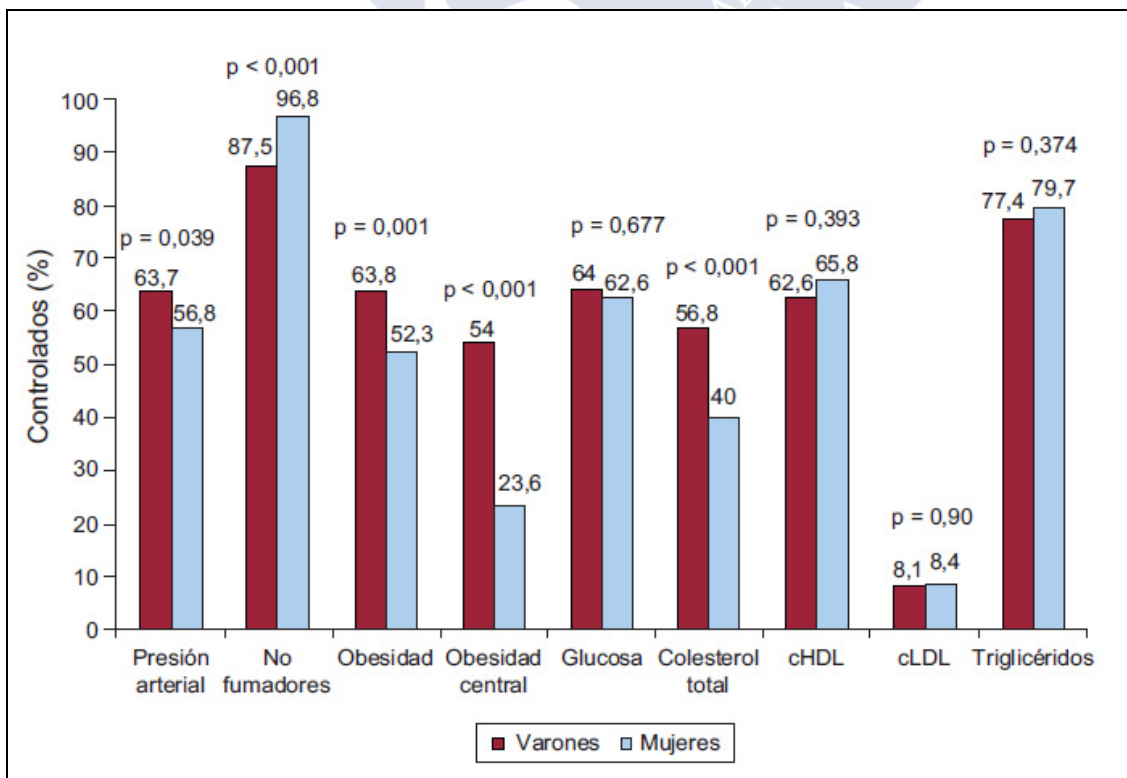
<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup>Centro de Salud de Porto do Son, Porto do Son, A Coruña, España

Rev Esp Cardiol. 2012;65(11):1066–1067

Agradecemos la carta de Escobar et al.<sup>47</sup> con relación a nuestros datos sobre la cardiopatía isquémica en la mujer<sup>46</sup>, aunque debemos hacer algunas matizaciones.

Efectivamente, en nuestro estudio se observa menor edad en el sexo femenino, lo que podría estar relacionado con el propio diseño del estudio, en el que se ha reclutado a pacientes con cardiopatía isquémica crónica, supervivientes a un síndrome coronario agudo y ya estabilizados, lo que excluye a pacientes más graves y con peor pronóstico, entre los que se encuentran las mujeres de más edad.



Tensión arterial controlada: Presión arterial <140/90 mmHg y <130/80 mmHg en DM o Insuficiencia renal; Obesidad: Índice de Masa Corporal < 30 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad Central: Perímetro abdominal ♂ < 102 cm / ♀ < 88 cm; Glucosa: <110 mg/dL; Colesterol total: <175 mg/dL; HDL Colesterol: ♂ ≥40 / ♀ ≥45 mg/dL; LDL Colesterol: <70 mg/dL; Triglicéridos: < 150 mg/dL

**Figura 6-3.** Grado de control según factores riesgo (expresado en %)

En nuestro artículo<sup>46</sup> ya indicamos que, debido al reducido número de mujeres en la muestra, es preciso valorar con cautela la ausencia de diferencias en el pronóstico, en lo cual podrían influir distintos aspectos, como la menor edad o la menor prevalencia de infarto de miocardio y enfermedad multivaso, así como menos tiempo de evolución de la cardiopatía isquémica en las mujeres ( $8,0 \pm 6,3$  frente a  $6,5 \pm 5,2$  años;  $p < 0,001$ ). Asimismo, no podemos obviar la especial motivación de los médicos de atención primaria responsables del manejo de estos pacientes, que en otro estudio previo sobre insuficiencia cardiaca (GALICAP) se mostró como factor protector respecto a otros médicos.<sup>36</sup>

En cuanto a la realización de menos pruebas diagnósticas, concordamos en que podría explicarse por el perfil de presentación de la cardiopatía isquémica en las mujeres.

Aunque previamente ya habíamos publicado el grado de control de los factores de riesgo para la población total del estudio CIBAR<sup>45</sup>, mostramos los datos diferenciados por sexo en la **Figura 6-3**, en la que se evidencia un peor control de la presión arterial, la obesidad y la colesterolemia en las mujeres.



**PAPEL PRONÓSTICO DEL  
CUMPLIMIENTO DE LAS GUÍAS  
DE PRÁCTICA CLÍNICA EN  
PACIENTES CON CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA CRÓNICA.  
ESTUDIO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA BARBANZA.**



**PAPEL PRONÓSTICO DEL CUMPLIMIENTO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA**

*Rafael Vidal-Perez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Victorino Turrado-Turrado<sup>c</sup>, Javier Maestro-Saavedra<sup>d</sup>, Jaime Dopico-Pita<sup>e</sup>, Jorge Alvear-García<sup>f</sup>, Beatriz Aguado-Ortega<sup>d</sup>, Carmen Pastor-Benavent<sup>c</sup>, Manuel Lado-López<sup>g</sup>, José R. Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup>; en representación del Grupo Barbanza-investigadores Estudio CIBAR*

<sup>a</sup>Servizo de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela. España

<sup>b</sup>Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. SERGAS. Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup>Centro de Saúde Concepción Arenal. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup>Centro de Saúde de Elviña-Mesoiro. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. SERGAS. A Coruña, España

<sup>e</sup>Centro de Saúde de Muros. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Muros, España

<sup>f</sup>Centro de Saúde de Noia. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Noia, España

<sup>g</sup>Centro de Saúde de Vite. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago de Compostela, España

*(Enviado para su publicación a Revista Española de Cardiología)*

### ABSTRACT

#### Introducción y objetivos:

El efecto pronóstico del cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la fase crónica de la enfermedad coronaria es poco conocido. El objetivo fue estudiar dicho efecto en pacientes con cardiopatía isquémica crónica en Atención Primaria.

#### Métodos:

Estudio multicéntrico de cohortes prospectivas, en el que participaron 69 médicos de Atención Primaria. Reclutaron 1.108 pacientes con cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, angina estable, angina inestable) establecida (tiempo desde diagnóstico >1 año) y se siguieron durante  $2,2 \pm 0,3$  años. Se consideró cumplimiento el tratamiento con antiagregantes, estatinas y betabloqueantes.

#### Resultados:

Fueron cumplidores de las guías 536 pacientes (48,4%). La muerte cardiovascular fue menor en cumplidores (2,2% versus 5,8%;  $p=0,003$ ). El principal factor pronóstico para muerte cardiovascular fue la insuficiencia cardiaca previa (HR:4,38; IC95%:2,36-8,10;  $p<0.001$ ), mientras que el ejercicio físico (HR:0,44; IC95%:0,24-0,79;  $p=0,007$ ) y el cumplimiento de las guías (HR:0,49; IC95%:0,24-0,95;  $p=0,036$ ) se mostraron como protectores. En pacientes con ingreso cardiovascular en el año previo a la inclusión, la presencia de insuficiencia cardiaca incrementa el riesgo de muerte cardiovascular, mientras que el cumplimiento de las guías lo reduce.

#### Conclusiones:

Los pacientes con cardiopatía isquémica crónica en Atención Primaria precisan un seguimiento más estricto en presencia de patologías como la insuficiencia cardiaca. El cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las guías de práctica clínica y el ejercicio físico parecen tener efecto protector sobre la muerte cardiovascular.



## INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos en la fase aguda de la cardiopatía isquémica (CI), así como en la prevención secundaria, explican la importante disminución de la mortalidad intrahospitalaria y la mejoría de la supervivencia a medio plazo en las últimas décadas<sup>139,140</sup>. No obstante, la CI persiste como la principal causa de muerte cardiovascular en Europa, aunque con marcadas diferencias entre países<sup>170,171</sup>. En España, el envejecimiento de la población hace de la CI crónica una de las patologías cardiovasculares más prevalentes<sup>143</sup>.

Se sabe que el pronóstico de estos pacientes, tras el primer año posterior al evento, es relativamente benigno; de hecho, existen datos relevantes en cuanto a programas de prevención secundaria, basados en cambios en el estilo de vida así como el uso de fármacos, que demostraron asociarse a mejor pronóstico<sup>144,170</sup>. El registro EUROASPIRE III ha mostrado que todavía existe potencial para mejorar los estándares de cuidados, en cuanto a prevención secundaria, para reducir riesgo de recurrencias y muerte en los pacientes con CI<sup>145</sup>.

Por otro lado, el impacto pronóstico del cumplimiento de las guías de práctica clínica (GPC) ha sido escasamente evaluado en el campo de la CI<sup>160,172</sup>, y aún menos desde la Atención Primaria (AP)<sup>147</sup>. En el estudio Cardiopatía Isquémica-BARbanza (CIBAR), realizado por investigadores del Grupo Barbanza, ya se había apuntado el papel beneficioso, en cuanto a su valor protector, de determinadas medidas como la toma de betabloqueantes y la realización de ejercicio físico<sup>45</sup>.

El objetivo principal de este subanálisis del estudio CIBAR, centrado en el cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las GPC, fue describir las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes considerados cumplidores y estudiar el papel pronóstico del cumplimiento, respecto de mortalidad e ingresos, para pacientes con CI crónica seguidos durante 2 años.

## MÉTODOS

El CIBAR es un estudio de cohortes realizado en colaboración con 69 médicos de AP de cuatro áreas del Servicio Galego de Saúde. En febrero de 2007 reclutaron a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión: mayores de 18 años, con primer episodio de CI (angina estable, inestable, infarto de miocardio) al menos un año antes, con diagnóstico recogido en informe de alta hospitalario, y que dieran su consentimiento. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Inicialmente se incluyeron 1.848, excluyendo 448 por no encontrar informe de alta, 189 por falta de datos esenciales, 90 declinaron firmar el consentimiento y 13 tenían menos de 12 meses de evolución desde el diagnóstico del primer episodio. Finalmente, fueron incluidos 1.108 pacientes con diagnóstico de CI crónica.

El periodo de seguimiento fue de  $2,2 \pm 0,3$  años (mediana 811 días, rango 2–954 días), durante el cual se perdieron 13 pacientes (1,17%), por lo que, para el análisis final, se contó con 1.095 pacientes. El seguimiento se realizó mediante revisiones en la consulta de los médicos de AP. Tras consulta en la historia clínica, se registraron exitus e ingresos hospitalarios, junto con las respectivas fechas y causas.

El objetivo primario fue evaluar la influencia del cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las GPC sobre la muerte por enfermedad cardiovascular (ECV). Las causas de muerte por ECV fueron infarto agudo de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, ictus y otras. Como objetivo secundario se evaluó la influencia del cumplimiento de las GPC sobre la aparición de episodios de ECV, definidos como muerte por ECV u hospitalización por ECV.

Los investigadores rellenaron, para cada paciente, un formulario con detalles de su historia, factores de riesgo, patología asociada y tratamiento; asimismo, registraron si habían aparecido nuevos factores de riesgo o procesos clínicos tras el alta hospitalaria y si hubo hospitalizaciones en el año previo a la inclusión. Todos los pacientes tenían examen físico, analítica y electrocardiograma recientes.

Se consideró que cumplía las recomendaciones farmacológicas de las GPC si en el momento de la inclusión recibía antiagregantes, betabloqueantes y estatinas.

La obesidad y el sobrepeso se definieron como índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> y entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y la obesidad abdominal, como perímetro mayor de 102 cm para hombres y 88 cm para mujeres.

Se tuvieron en cuenta los objetivos terapéuticos en el momento de la inclusión, considerando presión arterial elevada con valores  $\geq 140$  y/o 90 mmHg, para sistólica y diastólica, respectivamente, o bien sistólica  $\geq 130$  y/o diastólica  $\geq 80$  mm Hg, en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica; asimismo, se consideraron valores lipídicos elevados el colesterol total  $\geq 175$  mg/dl, los triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, el colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dl y, en condiciones óptimas,  $\geq 70$  mg/dl; se consideró bajo el colesterol HDL  $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 45$  mg/dl en mujeres. Mal control de la diabetes fue definido como glucemia  $> 110$  mg/dl y HbA1c  $> 6,5\%$ .

Finalmente, la anemia se definió como hemoglobina menor de 13 g/dl para hombres y 12 g/dl para mujeres, y se consideró que el paciente hacía ejercicio físico activo cuando realizaba cualquier ejercicio aeróbico, durante 20 o más minutos, al menos tres veces a la semana.

Se utilizó estadística descriptiva para estimar prevalencia de factores de riesgo, características clínicas basales y tratamiento a la inclusión. Para el análisis de muerte por ECV y episodios de ECV, se consideró el tiempo transcurrido desde la inclusión hasta el exitus por ECV y desde la inclusión hasta el ingreso por ECV, respectivamente. Para el análisis multivariado se consideró la población global y luego se diferenció a los pacientes según hubieran tenido o no ingreso cardiovascular en el año previo.

Los predictores independientes para muerte por ECV fueron identificados por el análisis de regresión multivariable de Cox, aplicando el método adelante condicional, y se registran junto a su hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las covariables incluidas en el modelo fueron los principales factores de confusión para la asociación de interés: edad, sexo (femenino), tiempo desde primer diagnóstico de CI, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca previa, fibrilación auricular, insuficiencia renal (definida como tasa de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ictus, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, anemia, ejercicio físico y cumplimiento de GPC. Dado que se realizó posteriormente el análisis por subgrupos, no se incluyó como covariable el ingreso por ECV en los 12 meses previos a la inclusión.

Se realizó también análisis de regresión multivariable de Cox, aplicando el método adelante condicional, para identificar predictores de supervivencia libre de episodios de ECV, así como análisis de subgrupos en pacientes con o sin ingresos por ECV en el año previo a la inclusión.

Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) para Windows. El criterio para significación estadística se consideró como una probabilidad de error tipo I menor de 0,05.

## RESULTADOS

### *Características de la población estudiada*

Se incluyeron 1.108 pacientes con CI crónica, de los que 536 (48,4%) cumplían las recomendaciones de las GPC. Como se observa en la **Tabla 7-1**, los cumplidores eran más jóvenes y con menor tiempo de evolución de su enfermedad, siendo mayor el cumplimiento si la CI motivo de la inclusión era infarto de miocardio. Se constató tendencia a menor cumplimiento en mujeres (54,8% vs 50,4%), sin diferencias significativas. Mostraron menor cumplimiento los hipertensos, al contrario que los dislipémicos, y no hubo diferencias en otros factores de riesgo.

La presencia de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, EPOC e ictus fue menor en los cumplidores, en los cuales se había realizado un manejo más agresivo, tanto diagnóstico como terapéutico (ergometría, coronariografía, angioplastia, cirugía) y realizaban más ejercicio físico. Se observó que un ingreso CV el año previo a la inclusión condicionó un mayor cumplimiento. El grado de control tras tratamiento (**Figura 7-1**) fue reducido, pero los cumplidores tenían mejor control de presión arterial y de colesterol total y LDL.

### *Mortalidad y morbilidad*

La **Tabla 7-2** muestra los resultados globales del estudio y la comparación entre cumplidores y no cumplidores. La mortalidad global por todas las causas fue del 7,1%, siendo menor en los cumplidores, que también tuvieron menos ingresos hospitalarios y menor porcentaje de eventos (muerte y/o ingreso) por ECV.

Los resultados del análisis multivariado de Cox para muerte por ECV se muestran en la **Figura 7-2**. La historia previa de insuficiencia cardiaca fue el predictor más potente, mientras que el ejercicio físico y el cumplimiento de las GPC resultaron factores protectores.

En la **Figura 7-3** se observa que el factor que condiciona peor pronóstico para eventos cardiovasculares también es la presencia de insuficiencia cardiaca previa, pero no aparecen factores protectores, aun cuando en el análisis univariado el cumplimiento de las GPC se había mostrado protector (HR 0,66; IC95%:0,50-0,87).

Por su parte, en la **Tabla 7-3** se evidencia que en los pacientes sin ingreso por ECV en el año previo a la inclusión, la insuficiencia cardiaca previa fue el factor pronóstico más importante, tanto para muerte por ECV como para eventos por ECV, no encontrándose ningún factor protector. Sin embargo, en los pacientes con ingreso cardiovascular previo, sí se constató que el cumplimiento de las GPC era factor protector para muerte por ECV, siendo también la insuficiencia cardiaca previa el principal factor de riesgo, mientras que los predictores de eventos por ECV fueron anemia, fibrilación auricular y EPOC. En el análisis univariado el cumplimiento de las GPC resultaba un factor protector en todos los grupos.

**Tabla 7-1.** Características clínicas, factores de riesgo, comorbilidades, pruebas diagnósticas y tratamiento de los pacientes incluidos en el Estudio CIBAR. Distribución en función del cumplimiento de guías

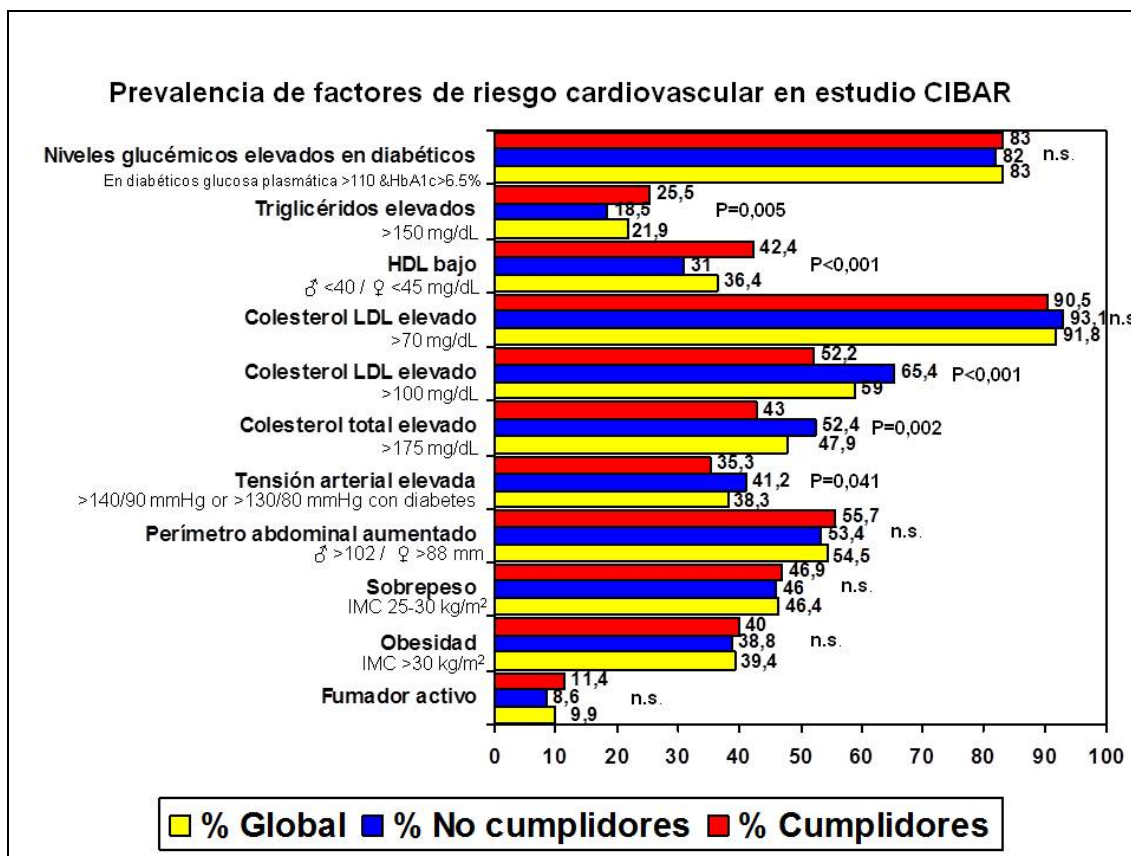
	Total	No cumplidores	Cumplidores	Valor p
Pacientes	1108 (100)	572 (51,6)	536 (48,4)	
Edad (años)	69,2 (11,1)	71,11 (10,5)	67,23 (11,3)	<0,001
Tiempo de evolución (años)	7,6 (6,0)	8,45 (6,2)	6,77 (5,6)	<0,001
Angina Estable	257 (23,2)	173 (30,2)	84 (15,7)	< 0,001
Angina Inestable	240 (21,7)	136 (23,8)	104 (19,4)	
Infarto Agudo Miocardio	611 (55,1)	263 (46)	348 (64,9)	
Sexo femenino	310 (28,0)	170 (29,7)	140 (26,1)	0,182
Sexo masculino	798 (72,0)	402 (70,3)	396 (73,9)	
Hipertensión arterial	726 (65,5)	395 (69,1)	331 (61,8)	0,011
Dislipemia	779 (70,3)	380 (66,4)	399 (74,4)	0,004
Diabetes	318 (28,7)	166 (29)	152 (28,4)	0,807
Tabaquismo actual	110 (9,9)	49 (8,6)	61 (11,4)	0,1429
Obesidad <sup>a</sup>	428 (39,4)	217 (38,8)	211 (40,0)	0,681
Obesidad central <sup>b</sup>	601 (54,5)	304 (53,4)	297 (55,7)	0,444
Insuficiencia cardiaca previa	120 (10,8)	81 (14,2)	39 (7,3)	< 0,0001
Fibrilación auricular	159 (14,4)	134 (23,4)	25 (4,7)	< 0,0001
Ictus	97 (8,8)	64 (11,2)	33 (6,2)	0,003
Arteriopatía periférica	153 (13,8)	86 (15)	67 (12,5)	0,222
Valvulopatía	175 (15,8)	105 (18,4)	70 (13,1)	0,016
Historia Insuficiencia renal <sup>c</sup>	102 (9,2)	58 (10,1)	44 (8,2)	0,267
EPOC	161 (14,5)	116 (20,3)	45 (8,4)	< 0,0001
BRIHH en ECG	113 (10,2)	63 (11)	50 (9,3)	0,354
HVI en ECG	216 (19,5)	115 (20,1)	101 (18,8)	0,596
Anemia <sup>d</sup>	143 (12,9)	89 (15,6)	54 (10,1)	0,006
Insuficiencia renal MDRD <sup>e</sup>	432 (39,2)	236 (41,5)	196 (36,6)	0,095
Ecocardiograma	854 (77,1)	430 (75,2)	424 (79,1)	0,120
Ergometría	617 (55,7)	293 (51,2)	324 (60,4)	0,002
Coronariografía	827 (74,6)	378 (66,1)	449 (83,8)	< 0,0001
Angioplastia coronaria	439 (39,6)	152 (26,6)	287 (53,5)	< 0,0001
Cirugía revascularización coronaria	196 (17,7)	87 (15,2)	109 (20,3)	0,025
Ingresos CV año previo a inclusión	203 (18,3)	90 (15,7)	113 (21,1)	0,021
Antiagregantes	914 (82,5)	378 (66,1)	536 (100)	< 0,0001
Anticoagulantes	184 (16,6)	160 (28)	24 (4,5)	< 0,0001
Nitratos	571 (51,5)	305 (53,3)	266 (49,6)	0,219
Bloqueadores beta	665 (60)	129 (22,6)	536 (100)	< 0,0001
IECA y/o ARA-II	674 (60,8)	365 (63,8)	309 (57,6)	0,036
Antagonistas del calcio	422 (38,1)	275 (48,1)	147 (27,4)	< 0,0001
Diuréticos	367 (33,1)	226 (39,59)	141 (26,3)	< 0,0001
Estatinas	967 (87,3)	431 (75,3)	536 (100)	< 0,0001
Ejercicio físico <sup>f</sup>	852 (76,9)	422 (73,8)	430 (80,2)	0,011

Los datos expresan n (%) o media (desviación estándar)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BRIHH: Bloqueo de rama izquierda; CV: Cardiovasculares; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

<sup>a</sup>IMC (índice de masa corporal) > 30. <sup>b</sup>Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm mujeres.

<sup>c</sup>Según esté recogido o no en historia clínica previa. <sup>d</sup>Definido como hemoglobina <13 g/dl hombres y <12 g/dl mujeres. <sup>e</sup>Definido por Tasa Filtrado Glomerular <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. <sup>f</sup>Definido como cualquier ejercicio aeróbico de más de 20 minutos de duración, al menos 3 veces por semana.



**Figura 7-1.** Falta de cumplimiento de objetivos terapéuticos a la inclusión en el estudio CIBAR. Distribución según cumplimiento guías.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran el efecto protector del cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las GPC para muerte por ECV en una población con CI crónica, así como el valor beneficioso del ejercicio, y confirma nuevamente el peor pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca previa, diabetes o afectación renal. El hallazgo de dichos factores protectores evidencia el valor de las estrategias de prevención secundaria para reducir la mortalidad cardiovascular.

Dado que la evolución natural de la enfermedad en los pacientes analizados no es homogénea y que ya sabíamos de estudios anteriores<sup>45</sup> que sufrir un evento en el año previo ensombrecía el pronóstico, se decidió realizar un subanálisis por subgrupos en función de ese dato para evitar un posible sesgo.

En nuestro conocimiento, el estudio CIBAR es el primero en España que ha descrito las características clínicas y el impacto pronóstico del cumplimiento de las recomendaciones de las GPC en pacientes con CI crónica. Dichos hallazgos pueden tener implicaciones en práctica clínica, ya que sugieren la necesidad de una estrategia de monitorización y la coordinación entre los distintos niveles asistenciales (cardiología y AP) para una correcta implementación de las GPC, que probablemente conllevaría un mejor pronóstico de estos pacientes.

En los dos años de seguimiento se encontró una tasa de mortalidad anual del 3,25%, ligeramente superior a la tasa de mortalidad en población general<sup>149</sup>, así como a la de ensayos clínicos como ACTION (1,4%)<sup>151</sup> o COURAGE (1,7%)<sup>150</sup>, lo que probablemente se explique porque la población estudiada es distinta y está fuera del contexto de un ensayo clínico.



**Tabla 7- 2.** Mortalidad y hospitalizaciones de 1095 pacientes del estudio CIBAR durante los 2 años de seguimiento. Comparación según cumplimiento guías práctica clínica

	Número de pacientes (%)			Valor-p
	Total	Cumplimiento de GPC		
		No	Si	
	(n=1095)	(n=567)	(n=528)	
<b>Mortalidad durante seguimiento</b>	78 (7,1)	52 (9,2)	26 (4,9)	0,006
<i>Muerte CV</i>	44 (4,0)	32 (5,6)	12 (2,3)	0,005
Infarto agudo de miocardio	8 (0,7)	7 (1,2)	1 (0,2)	0,070
Muerte súbita	11 (1,0)	7 (1,2)	4 (0,7)	0,549
Insuficiencia cardiaca	9 (0,8)	6 (1,1)	3 (0,6)	0,508
Ictus	6 (0,5)	5 (0,9)	1 (0,2)	0,219
Otra causa cardiovascular	10 (0,9)	7 (1,2)	3 (0,6)	0,344
<i>Muerte no CV</i>	34 (3,1)	20 (3,5)	14 (2,6)	0,508
<b>Ingreso hospitalario durante el seguimiento¶</b>	358 (32,7)	207 (36,5)	151 (28,6)	0,005
<i>Ingresos no CV</i>	218 (19,9)	127 (22,4)	91 (17,2)	0,032
<i>Ingresos CV</i>	191 (17,4)	111 (19,6)	80 (15,2)	0,054
Episodio isquemia coronaria	106 (9,7)	61 (10,8)	45 (8,5)	0,211
Insuficiencia cardiaca	52 (4,7)	37 (6,5)	15 (2,8)	0,004
Ictus	29 (2,6)	17 (3)	12 (2,3)	0,455
Otro episodio cardiovascular	45 (4,1)	21 (3,7)	24 (4,5)	0,483
CRC§	10 (0,9)	4 (0,7)	6 (1,1)	0,454
ICP§	35 (3,2)	14 (2,5)	21 (4)	0,156
<b>Mortalidad y/o ingreso hospitalario<sup>146</sup></b>				
<i>Muerte y/o ingreso</i>	372 (34,0)	216 (38,1)	156 (29,5)	0,003
<i>Muerte CV y/o ingreso CV</i>	207 (18,9)	124 (21,9)	83 (15,7)	0,009

CV, Cardiovascular; CRC, cirugía de revascularización coronaria; ICP, intervencionismo coronario percutáneo  
 ¶En algunos casos se considerado más de una categoría de ingreso o subcategoría para el mismo paciente  
 § Si el paciente realizó un procedimiento en el mismo ingreso por una causa cardiovascular diferente, no se consideraría para la suma total de ingresos cardiovasculares.

Aunque existen estudios en relación al valor pronóstico del cumplimiento de las GPC en distintas poblaciones, hay poca literatura centrada en los pacientes con CI crónica desde la AP. En relación a cohortes con CI crónica y su pronóstico desde AP, Buckley et al<sup>147,152</sup>. usan una metodología diferente, seleccionando casos incidentes de angina mediante herramientas informáticas, pero sin detallar el criterio de selección y tampoco la causa de muerte que se obtenía del registro informático, lo que debilita su fiabilidad; sin embargo, es innegable el valor de estos estudios, que nos ayudan a entender el pronóstico de la angina estable como caso incidente<sup>152</sup> y las diferencias entre angina aislada y la que se asocia con infarto previo<sup>147</sup>. A pesar de estos datos recientes, son necesarios estudios de poblaciones más amplias portadoras de CI crónica.

En relación al cumplimiento de las GPC, en la literatura hay estudios referidos a factores relacionados con el mantenimiento del cumplimiento<sup>173-175</sup> a lo largo del seguimiento o bien a su efecto sobre el pronóstico a largo plazo<sup>160,176</sup>, siendo estos últimos más escasos en lo que se refiere a CI crónica, y aún más en la AP.

Otro aspecto relevante que muestra nuestro estudio es la escasa eficacia de las estrategias de prevención secundaria en el control de los distintos factores de riesgo, que son bastante similares a los encontrados en la rama española del EUROASPIRE III<sup>145</sup>; destaca el mejor control tensional y de colesterol LDL en los cumplidores, pero no existen diferencias en cuanto a obesidad, y existe una pequeña tendencia a mayor actividad física en los cumplidores.

**Tabla 7-3.** Análisis multivariado para muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares (muerte y/o ingreso) durante el seguimiento según los pacientes hayan presentado ingresos cardiovasculares o no durante el último año antes de la inclusión

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor-p
<b>Pacientes sin ingreso cardiovascular durante el último año antes de la inclusión (n=893)</b>			
<i>+Muerte Cardiovascular<sup>a</sup></i>			
Edad	1,042	1,001-1,085	0,045
Insuficiencia cardiaca previa	3,280	1,410-7,631	0,006
<i>+Eventos cardiovasculares<sup>b</sup></i>			
Edad	1,028	1,011-1,046	0,001
Insuficiencia cardiaca previa	2,512	1,666-3,789	<0,001
Bloqueo de rama izquierda	2,112	1,401-3,185	<0,001
Hipertensión	1,522	1,035-2,238	0,033
<b>Pacientes con ingreso cardiovascular durante el último año antes de la inclusión (n=202)</b>			
<i>+Muerte cardiovascular<sup>c</sup></i>			
Cumplimiento GPC	0,255	0,070-0,926	0,038
Diabetes	2,738	1,012-7,407	0,047
Insuficiencia cardiaca previa	3,821	1,389-10,516	0,009
Anemia	2,791	1,042-7,474	0,041
<i>+Eventos cardiovasculares<sup>d</sup></i>			
Fibrilación auricular	1,981	1,097-3,577	0,023
EPOC	1,896	1,008-3,566	0,047
Anemia	2,015	1,158-3,507	0,013
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; GPC: Guías Práctica Clínica			
<sup>a</sup> Ajustado por edad, sexo (femenino), insuficiencia cardiaca previa, ictus, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, insuficiencia renal (definida como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), diabetes, ejercicio, cumplimiento GPC.			
<sup>b</sup> Ajustado por edad, hipertensión, diabetes, ictus, EPOC, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, insuficiencia renal (definida como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), anemia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca previa, cumplimiento GPC.			
<sup>c</sup> Ajustado por edad, sexo (femenino), diabetes, insuficiencia cardiaca previa, fibrilación auricular, anemia, ejercicio, insuficiencia renal (definida como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), cumplimiento GPC.			
<sup>d</sup> Ajustado por edad, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, insuficiencia renal (definida en historia clínica), arteriopatía periférica, EPOC, hipertrofia ventricular izquierda, anemia, bloqueo de rama izquierda, hipertensión, cumplimiento GPC.			

### Factores pronósticos para mortalidad cardiovascular

La identificación de determinantes pronósticos de una enfermedad es el primer paso para el diseño de estrategias de aumento de supervivencia y reducción de riesgo de complicaciones. Dependiendo de la población estudiada, el pronóstico de la CI puede verse influido por una amplia variedad de aspectos clínicos, tales como el uso de revascularización o intervencionismo coronario<sup>153</sup>, la presencia de angina aislada comparada con el diagnóstico de infarto<sup>147</sup> o el papel de un tratamiento médico óptimo en cumplimiento de las GPC<sup>154,160</sup>.

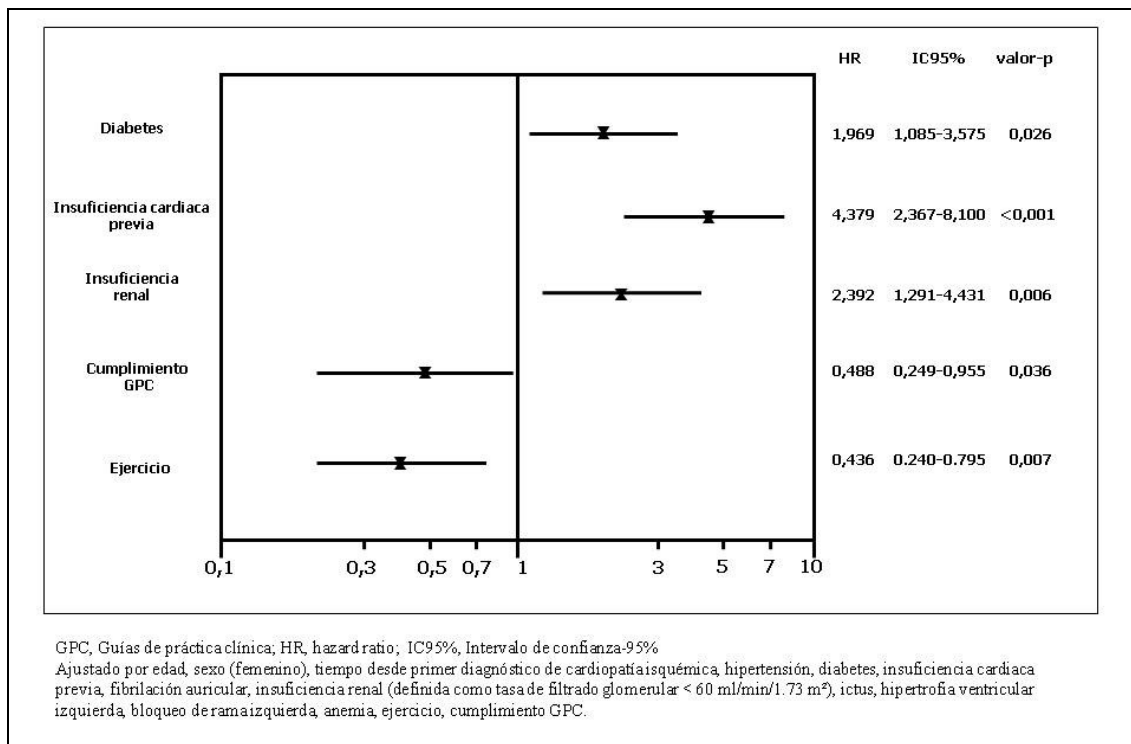


Figura 7-2. Factores pronósticos para muerte cardiovascular durante el seguimiento

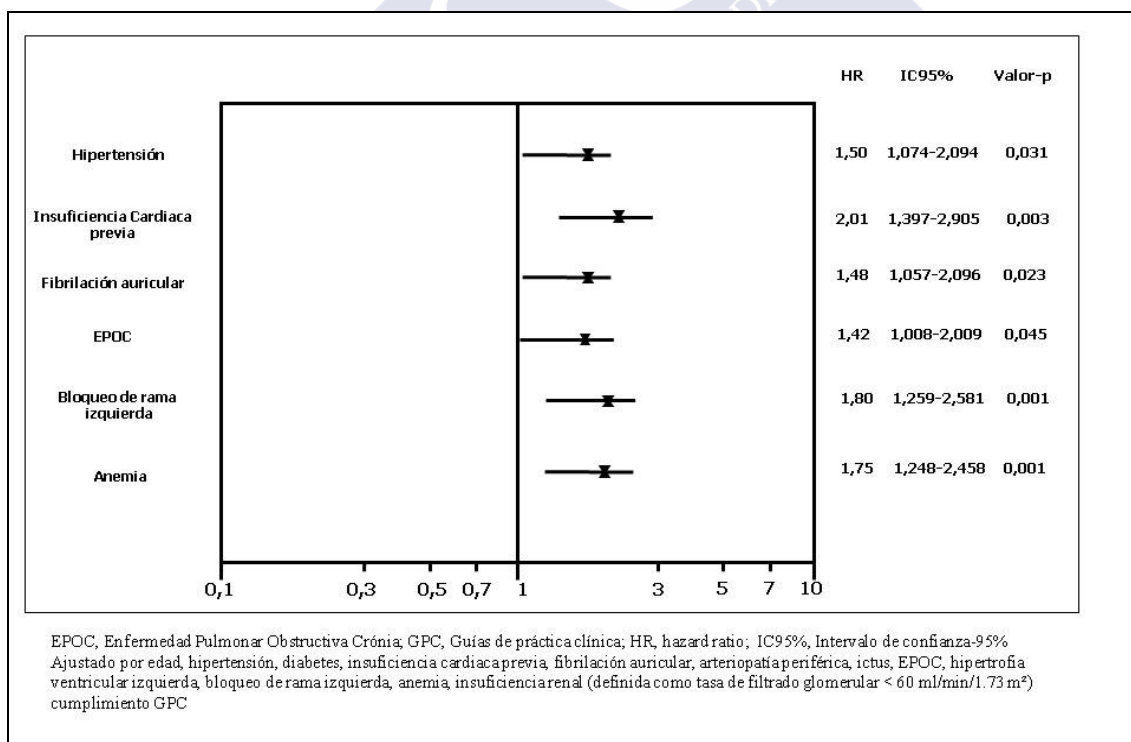


Figure 7-3. Factores pronósticos para eventos cardiovasculares durante el seguimiento

En el estudio CIBAR, el mejor predictor para muerte por ECV fue la presencia de insuficiencia cardiaca previa; en este sentido, hay distintos registros<sup>132,133</sup> y ensayos clínicos<sup>155</sup> que han constatado que la historia de insuficiencia cardiaca es un factor pronóstico para mortalidad en CI. La presencia de hospitalizaciones fue la segunda causa (27%) de ingreso por ECV en



nuestro estudio, lo que destaca la importancia de la insuficiencia cardiaca como causa de morbilidad en CI crónica, siendo este porcentaje menor en los pacientes que cumplían con las GPC. En el análisis por subgrupos, la insuficiencia cardiaca previa fue el único factor, al margen de la edad, que predecía la muerte por ECV en pacientes sin ingreso previo por ECV.

La presencia de diabetes asociada a CI supone un riesgo elevado para morbilidad y mortalidad, tal como se ha demostrado en muchos estudios<sup>160,156,176</sup>; observando nosotros esa misma asociación para muerte por ECV. La disfunción renal se ha descrito como un factor pronóstico en diferentes poblaciones con CI; así, Tonelli et al.<sup>158</sup> estudiaron pacientes con infarto previo y encontraron peor pronóstico cuando proteinuria y daño de la función renal (definido igual que en nuestro estudio) aparecían juntos.

Una de las implicaciones clínicas más importantes de este subanálisis es el valor protector del cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las GPC para la muerte por ECV, tanto globalmente como en los pacientes con ingreso por ECV en el año previo. Este dato es importante para la coordinación y manejo integrado entre AP y los servicios de cardiología, ya que esos pacientes con ingreso reciente probablemente mejoren su pronóstico con un control apropiado de los factores de riesgo y un uso óptimo de los tratamientos de prevención secundaria.

En los últimos años, la información sobre la prevención secundaria se ha incrementado; así, estudios como el registro finlandés<sup>172</sup> o el Euro Heart Survey for stable angina<sup>160</sup> han señalado la importancia del cumplimiento de las GPC para el tratamiento médico, mostrando un claro beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con evidencia objetiva de enfermedad coronaria. Lo mismo se ha evidenciado en pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica asociada<sup>176</sup>, lo que parece remarcar el valor de dicho cumplimiento en esas poblaciones. Esto también se ha demostrado en otras entidades como la insuficiencia cardiaca<sup>177</sup>, y la estrategia de implementar las GPC en el manejo de los pacientes otorga claros beneficios, como vienen demostrando programas como Get with the Guidelines<sup>178</sup>.

Otro elemento protector destacable para muerte por ECV fue la actividad física; en este sentido, un meta-análisis de Jolliffe<sup>158</sup> ya había mostrado una reducción del 31% en la mortalidad cardiaca total en los pacientes físicamente activos, con respecto a los sedentarios, y ese porcentaje se elevaba al 35% cuando se consideraban exclusivamente las muertes por enfermedad coronaria.

#### *Factores pronósticos para eventos cardiovasculares*

El diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca fue el factor más predictivo para eventos por ECV, tanto en la población global como en los pacientes sin ingreso por ECV en el año previo; múltiples registros clínicos han confirmado que el desarrollo de insuficiencia cardiaca aumenta el número de ingresos por ECV en los años potenciales<sup>133,155</sup>.

Debemos destacar la presencia de EPOC como factor de mal pronóstico en el análisis global y para los pacientes con un ingreso previo; posiblemente la presencia de esta comorbilidad induce, erróneamente, a un menor uso de los betabloqueantes, aun cuando existen alternativas cardiosselectivas seguras, que probablemente beneficiarían el pronóstico de los pacientes, como se ha descrito en múltiples registros<sup>179-181</sup>.

#### *Fortalezas y limitaciones*

Los resultados de este estudio se deben considerar a la luz de las limitaciones que surgen de su naturaleza centrada en AP, aunque todos los pacientes incluidos habían tenido un ingreso hospitalario, y de ser un registro transversal y posteriormente prospectivo. El diseño del estudio excluyó a los pacientes fallecidos en los primeros 12 meses tras un evento coronario, dejando

una población de supervivientes. Por otra parte, hay que considerar que el 5% de los pacientes invitados a participar no consintieron su inclusión en el estudio, lo que puede ser otro sesgo de selección<sup>166</sup>. Otra posible limitación es que mientras la prescripción del médico ha sido evaluada, no lo fue la adherencia del paciente a dicho tratamiento.

Una de las fortalezas fue el seguimiento cercano que permite un diseño comunitario, asegurando una evaluación del pronóstico y una recogida de datos tanto fiable como buena. Otra ventaja es la relación cercana de los médicos con sus pacientes, minimizando el número de perdidos (1%) durante el seguimiento. Los médicos de AP implicados en este estudio forman parte de un grupo particularmente motivado en la investigación.

### CONCLUSIONES

La CI crónica tiene un relativo buen pronóstico en el ámbito de la AP, lo que permite que esta patología pueda ser manejada sin riesgos desde AP, con la única excepción de los pacientes con insuficiencia cardíaca previa. El estudio también muestra la importancia del cumplimiento de las recomendaciones farmacológicas de las GPC como estrategia que disminuye el riesgo de muerte por ECV, especialmente en los pacientes con ingresos en el último año. El reconocimiento de estos factores pronósticos y protectores asociados con mortalidad cardiovascular puede ayudarnos en el diseño de estrategias preventivas adecuadas, basadas en las GPC para CI y en el liderazgo de los médicos de AP.

#### *Agradecimientos*

Los autores quieren agradecer a todos los investigadores de AP su motivación y el tiempo empleado en la realización de este estudio.

Capítulo 8

---

# DISCUSIÓN GENERAL



## DISCUSIÓN GENERAL

En esta memoria se pretende establecer el valor de los estudios epidemiológicos promovidos desde el nivel asistencial de la AP como un instrumento para la investigación en patología cardiovascular, habiendo evaluado en los capítulos previos diferentes aspectos relacionados con DM, enfermedad cerebrovascular, FA y CI.

Los datos obtenidos muestran que la *epidemiología clínica en atención primaria*<sup>16</sup> es un modelo útil en investigación CV, y los trabajos realizados por los investigadores del Grupo Barbanza prueban la validez y utilidad de esta metodología de investigación, con lo que debería esperarse en el futuro un mayor uso de estas estrategias integradas entre AP y AE, para mayor beneficio del paciente, centro de la asistencia sanitaria.

A continuación detallamos los diferentes elementos de la discusión para cada uno de los aspectos estudiados en los anteriores capítulos.

### Hallazgos en diabetes

En trabajos previos del Grupo se encontraron datos interesantes para los diabéticos, así en la primera publicación al respecto de este registro<sup>41</sup> se había observado la importancia de un programa educacional en pacientes diabéticos, demostrándose una mejoría en los diferentes parámetros de riesgo tras un año de seguimiento al aplicar dicho programa, que se conseguía fundamentalmente a expensas del control lipídico y tensional, al mejorar la indicación de tratamientos farmacológicos. Estos hallazgos no difieren de otros trabajos ya previamente publicados en la Literatura y realizados por grupos de AP a nivel nacional<sup>182,183</sup>.

Otro hallazgo en relación con este registro que también ha sido publicado previamente<sup>42</sup>, es el de la evaluación de las diferencias pronósticas de las distintas formas de presentación de la enfermedad aterosclerosa en pacientes diabéticos. Es destacable que la prescripción de IECA y/o ARA-II resultaba un factor protector para la cohorte; se confirmaba, en un registro de la práctica real, que el uso de estos compuestos se relaciona con un mejor pronóstico, tal como se observa en distintos ensayos clínicos (Micro-HOPE<sup>184</sup>, BENEDICT<sup>185</sup>, IDNT<sup>186</sup>, IRMA-II<sup>187</sup>, RENAAL<sup>188</sup>)

con diabéticos. En nuestro conocimiento, en el momento de su publicación era la primera vez que se describía este hecho en un registro de pacientes diabéticos, y nuestros datos reforzarían las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC), en las que el bloqueo del sistema renina-angiotensina es uno de los pilares de la estrategia terapéutica. También observaron que el incremento del riesgo de complicaciones CV era semejante entre los diabéticos con CI y con enfermedad cerebrovascular y más del doble respecto a diabéticos sin afección CV evidente.

En cuanto al trabajo sobre los diabéticos que se incluye en esta memoria, debemos destacar que incluye una importante cohorte no seleccionada de pacientes diabéticos seguida de forma prospectiva por médicos de AP, donde se observa que el riesgo de esos pacientes de sufrir una complicación CV (muerte y/o ingreso por causa CV) durante el seguimiento no está influido por el sexo.

Este grupo amplio de pacientes presenta las características propias de una población costera de Galicia caracterizada por elevada prevalencia de HTA, elevado consumo de sal y mayor incidencia de ictus que la observada en otras comunidades autónomas<sup>65</sup>.

En nuestro conocimiento, el estudio Barbanza-Diabetes ha sido el primero en describir el pronóstico a medio plazo (4 años) de una cohorte homogénea de diabéticos con y sin ECV clínica en España; existen otros estudios sobre la incidencia de ECV en pacientes diabéticos, como el realizado por Tomás et al.<sup>66</sup> en el estudio Manresa, con un seguimiento a 28 años para eventos, pero que sólo incluía a varones (n = 1.050), o trabajos como el de Rius et al.<sup>67</sup>, con escaso número de pacientes y pocos datos respecto a mortalidad, o el de Cañón-Barroso et al.<sup>68</sup>, que identificaron retrospectivamente, en una clínica de medicina general, una cohorte de pacientes con DM tipo 2 sin ECV en la situación basal (n = 190) y observaron una incidencia acumulativa de enfermedad coronaria (angina, infarto de miocardio mortal o no mortal) a 10 años del 14,7%, con el 13,3% en los varones y el 16% en las mujeres.

Por otro lado, este trabajo es uno de los primeros realizados en España que muestra un pronóstico similar entre mujeres y varones diabéticos en cuanto a mortalidad y episodios CV.

Diversos estudios han investigado el riesgo CV de los diabéticos según el sexo, con resultados muy heterogéneos; así, una gran mayoría se ha centrado en la relación entre DM y cardiopatía isquémica, y en ellos esa asociación parece más fuerte en las mujeres que en los varones<sup>69,70</sup>, con seguimientos muy variables y tamaños de muestra muy diferentes<sup>60,61,71</sup>, lo que indicaría que tener diabetes puede reducir la diferencia en el riesgo explicada por el sexo en probabilidad de coronariopatía y mortalidad asociada. Muchos de estos estudios variaban en cuanto a los ajustes por factores de confusión importantes, los datos de las mujeres no estaban disponibles en muchas ocasiones y la influencia de una ECV ya establecida a menudo no había sido considerada en el análisis de diabetes y riesgo de futuros eventos isquémicos. Un perfil de riesgo CV menos favorable en las mujeres diabéticas<sup>60,72</sup> y unas estrategias de tratamiento menos efectivas en este grupo<sup>60</sup> se postulan como una explicación para la diferente influencia de la diabetes en la mortalidad por coronariopatía entre los sexos<sup>72</sup>.

Los metaanálisis realizados también muestran resultados variables, tanto a favor como en contra, al respecto de una influencia del sexo<sup>53,60,61</sup>, y en alguno<sup>53</sup> incluso se afirma que la equivalencia de riesgo entre tener una DM aislada e infarto previo aislado, ya propugnada por Haffner et al.<sup>73</sup>, es más cierta para las mujeres. En un estudio epidemiológico reciente con 3 millones de daneses<sup>74</sup>, se ha mostrado claramente que la afirmación de Haffner et al. en cuanto a un riesgo similar en diabéticos mayores de 30 años de edad tratados farmacológicamente sin infarto y pacientes con infarto previo era cierta; en cambio, no se observaron diferencias por sexo en esa muestra en cuanto a dicho efecto de la diabetes; también se confirmó de nuevo el importante efecto aditivo del infarto previo y la DM en cuanto a pronóstico, aspecto también destacado en otros trabajos, como el de Dale et al.<sup>75</sup>, donde se asociaba un peor pronóstico si concurrían DM y ECV previa, sin diferencias por sexo en este aspecto. Esta última afirmación es controvertida y en otros trabajos publicados<sup>58,62,69,76</sup> se ha observado mayor impacto de la asociación de coronariopatía previa y diabetes en el sexo femenino.

Es muy probable que uno de los motivos que puede estar justificando la ausencia de un efecto del sexo en las mujeres sería el menor porcentaje de coronariopatía previa respecto a los varones (el 9,8 frente al 16,4%;  $p = 0,002$ ) y dentro del propio grupo de mujeres diabéticas; así, la supervivencia de las mujeres con CI isquémica previa respecto a las que no la presentaban fue similar (el 89,36 frente al 93,67%;  $p = 0,2639$ ).

Otro aspecto relacionado con el pronóstico y que puede estar influyendo es el grado de tratamiento y control de la población femenina; la mayor infrautilización de fármacos recomendados por las GPC respecto a los varones y, por otro lado, la menor eficacia de algunos principios activos en las mujeres, descritos en estudios previos, hacen que no se alcance en esta población el grado de control exigido para objetivar una mejora en la mortalidad<sup>57,77,78</sup>. Estas diferencias en el tratamiento por el sexo han sido descritas en el estudio ESPERANZA<sup>79</sup>, de escala nacional, y se observa un menor porcentaje de antiagregación e hipolipemiantes en mujeres diabéticas, sin otras diferencias en los demás grupos farmacológicos. En nuestro estudio los antiagregantes también se prescriben en un menor porcentaje, aunque había un menor número de casos de coronariopatía en las mujeres; en cambio, los hipolipemiantes se prescriben sin diferencias entre sexos. Es curioso observar que en nuestro grupo de pacientes tanto el control terapéutico de los lípidos (colesterol total y cHDL) como los niveles óptimos de glucohemoglobina son menores en las mujeres, lo que no supone, sin embargo, un peor pronóstico respecto a los varones.

Como en otros estudios<sup>62,75,76</sup>, el grupo de mujeres diabéticas presenta mayor acumulación de factores de riesgo y más edad, que es otra de las causas con que se intenta explicar ese peor pronóstico del sexo femenino, pero los varones presentan más tabaquismo (importante factor para CI), más ECV y afección de órgano diana, lo que quizá compense esa mayor agrupación de factores de riesgo.

Merece un comentario especial que en nuestra serie se haya observado que la edad, tener ECV o albuminuria y seguir tratamiento con diuréticos son determinantes independientes de morbimortalidad.

Los tres primeros son factores identificados en la práctica totalidad de los registros sobre enfermedades cardiovasculares, y el tratamiento con diuréticos probablemente indique, por un lado, la influencia de la insuficiencia cardíaca y, por otra, la necesidad de un mayor número de fármacos para controlar una HTA más evolucionada.

En lo que respecta a la albuminuria como factor pronóstico, es conocido su valor por los resultados que mostró un subestudio del ensayo Heart Outcomes Prevention Evaluation



(HOPE)<sup>80</sup>, donde se mostraba que la albuminuria suponía un aumento de mortalidad de casi el doble respecto a la ausencia de excreción significativa de albúmina.

*Limitaciones y fortalezas del estudio DIABAR*

Haber tenido más de un 7% de pérdidas durante el seguimiento podría estar teniendo cierta influencia en los resultados, aunque sería similar a lo descrito en registros poblacionales de enfermedades cardiovasculares.

Nuestros hallazgos se limitan a un seguimiento de los pacientes durante un periodo de 4 años, por lo que se deberá continuarlo para poder confirmar dicha evolución a más largo plazo. De hecho este es un trabajo en marcha del Grupo Barbanza y que pronto se finalizará.

Por otra parte, en una gran mayoría de los pacientes no se registraron los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento que, además del tratamiento inicial, podría haber influido de algún modo en el pronóstico, limitación que tienen casi todos los registros.

Además, durante el seguimiento es posible que algún paciente haya sufrido alguna complicación CV que no requiriera hospitalización, lo que podría hacer que se hubiese subestimado el riesgo CV de nuestra población. Es posible que haya una subestimación de la mortalidad en nuestro estudio, ya que algunos pacientes con pérdida de seguimiento pueden haber fallecido en ese tiempo.

También hay una limitación metodológica en cuanto al conocimiento de la duración de la DM, dato no recogido de la mayoría de los pacientes, aunque probablemente la evolución temporal sea similar en ambos sexos en nuestra serie; la obtención de este dato podría haber influido en el resultado final del análisis, pues se sabe que el efecto de la DM en la mortalidad CV puede ser de mayor magnitud cuanto mayor sea la duración de la DM y que ese efecto en algunos estudios también parece ser superior en las mujeres<sup>81</sup>.

Finalmente, que se trate de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes realizan y registran el diagnóstico de DM, otros factores de riesgo y ECV concomitante, las características del tratamiento y las complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, pudiera dudosamente afectar a la objetividad en la recogida de datos; aunque también sería un elemento de calidad a destacar dado que permite un seguimiento más cercano y que el porcentaje de pacientes perdidos no sea excesivo.

### **Hallazgos en enfermedad cerebrovascular**

El estudio ICBAR<sup>51</sup> incluye una importante cohorte no seleccionada de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica, seguida de forma prospectiva por médicos de AP, y que presenta las características propias de una población gallega, caracterizada por una prevalencia elevada de HTA y un consumo elevado de sal<sup>65</sup>, se observa que el riesgo de sufrir una complicación (muerte u hospitalización) CV está influida por diversas variables clínicas cardíacas (insuficiencia cardíaca y miocardiopatía), hospitalizaciones previas por causa CV, secuelas del ictus y presencia de anemia o insuficiencia renal; asimismo, otro aspecto que se debe destacar es el inadecuado grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En nuestro conocimiento, el estudio ICBAR ha sido el primero en España que describe, desde el ámbito de la AP, las características clínico epidemiológicas y el grado de control de los factores de riesgo CV, así como el primero en estudiar el pronóstico a corto plazo de forma prospectiva de una cohorte homogénea de pacientes con enfermedad cerebrovascular establecida.

Nuestros resultados creemos que pueden ser de utilidad para plantear programas dirigidos a mejorar la prevención secundaria de este importante grupo de pacientes y, sobre todo, para identificar a pacientes con un pronóstico más desfavorable, que necesitan un control clínico más estricto.

Respecto a estudios similares en nuestro país, debemos distinguir los que proceden de un ámbito hospitalario de los que proceden de la AP. En el primero de ellos, el estudio DIAPRESIC<sup>95</sup>, centrado en aspectos de cumplimiento terapéutico y diagnóstico, mostró

un inadecuado cumplimiento de las guías en cuanto al diagnóstico del infarto cerebral, y un porcentaje muy bajo de dislipidémicos respecto a nuestro estudio; otro ejemplo en cuanto a registros hospitalarios recientemente publicado es el registro EPICES<sup>189</sup>, con un menor porcentaje de pacientes hipertensos respecto a nuestro registro. Por lo que se refiere al ámbito de la AP, existen registros como ICTUSCARE<sup>87</sup>, IMPACTO<sup>88</sup> u OMI-AP<sup>89</sup>, con la limitación de que no valoran el pronóstico tras la inclusión de los pacientes.

De características similares al nuestro—aunque de mayor amplitud, ya que cubre toda la aterotrombosis—, en el ámbito internacional está el registro REACH<sup>96</sup>, que ha tenido subestudios a nivel nacional<sup>97,98</sup>, alguno de ellos centrado exclusivamente en la enfermedad cerebrovascular<sup>99</sup>; en dicho registro se ha valorado tanto el pronóstico al año de la inclusión como el control de los factores de riesgo.

Las poblaciones de los registros procedentes de AP son muy similares a la nuestra, pero no totalmente comparables, dado que las metodologías son diferentes; así, el estudio IMPACTO sólo incluye ictus isquémicos<sup>88</sup> y en el ICTUSCARE no se incluye el dato de control de la obesidad<sup>87</sup>, entre otros aspectos necesarios para un análisis completo. En resumen, se puede decir que las características demográficas y los factores de riesgo son semejantes, con predominio claro de la HTA como el factor de riesgo más prevalente; el número de pacientes con ataque isquémico transitorio, en los estudios en que se recogió ese dato, es muy similar (30%), y como aspecto destacable y preocupante —a pesar de estudios que hablan de una paradoja a este respecto<sup>100</sup>— hay que señalar la presencia de una mayor prevalencia de obesidad (43%) y de obesidad abdominal (61%) en nuestra serie, respecto a las demás.

El registro REACH español<sup>99</sup> presenta una distribución de factores de riesgo similar, aunque muestra diferentes cortes en la evaluación del control de los factores de riesgo, lo que dificulta su comparación.

En nuestro estudio, el grado de control de los factores de riesgo, respecto a los otros registros de AP<sup>87,88</sup>, es ligeramente mejor en lo que se refiere al control de la presión arterial y del cLDL, aunque dista de las recomendaciones de las GPC para este tipo de pacientes. Basándonos en la Literatura al respecto, podemos especular como razones para ello el peor conocimiento de estas enfermedades por los médicos de AP<sup>101</sup> y la

menor difusión entre éstos de las GPC en enfermedad cerebrovascular, e incluso algunas experiencias fallidas desde AP, que desaniman a los profesionales para la consecución de objetivos<sup>102</sup>.

En relación con el pronóstico que se describe en el seguimiento a un año del registro REACH<sup>98</sup>, en nuestra cohorte hallamos una menor tasa de episodios CV, que quizá se explique por nuestro menor seguimiento, pero una mayor mortalidad total y CV, que es habitual observar en los registros de práctica clínica respecto a los registros controlados. En cuanto a los determinantes de episodios CV, algunos de ellos se han descrito en estudios previos<sup>103</sup>, pero su reproducibilidad es inconstante e impide la creación de modelos para predicción de reingresos. En nuestro registro destaca la presencia de determinantes como ingresos CV previos en el último año, también presente en otros estudios<sup>104</sup>, o la situación de dependencia tras el episodio, que también se ha descrito en la bibliografía<sup>105</sup> y que nos puede guiar hacia una mayor vigilancia de estos pacientes.

### *Limitaciones y fortalezas del estudio ICBAR*

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio, pues no se registraron los posibles cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento, los cuales podrían haber influido de algún modo sobre el pronóstico, aunque no deja de ser una limitación característica de la práctica totalidad de los registros. Además, durante el seguimiento es posible que algún paciente haya sufrido alguna complicación CV que no requiriera hospitalización, lo que podría haber hecho que se subestimase el riesgo cardiovascular de nuestra población. Finalmente, al tratarse de un registro en el que los médicos directamente responsables de los pacientes recogen el diagnóstico hospitalario, los factores de riesgo y enfermedades concomitantes, las características del tratamiento y las complicaciones CV durante el seguimiento, puede considerarse una limitación, aunque también sería un elemento de calidad que se debería destacar, junto con la ausencia de pérdidas en este primer corte del seguimiento.

### **Hallazgos en fibrilación auricular**

El estudio FABAR ya había presentado en sus primeras fases hallazgos de interés<sup>48,49</sup>, así los investigadores publicaron que en los primeros 7 meses de seguimiento en pacientes con FA

dentro del ámbito de AP<sup>48</sup> se habían podido identificar varios factores de riesgo independientes para mortalidad o ingreso hospitalario, de los que destacaban, CI, ingreso hospitalario previo al reclutamiento en el estudio, disfunción ventricular izquierda, complicaciones relacionadas con la FA o cambio en el tipo de FA, concretamente este último aspecto fue evaluado posteriormente en el trabajo que se presenta en esta memoria, como ampliación del período de seguimiento.

Otro hallazgo de interés que el Grupo ha demostrado en otro de sus estudios fue el valor de un registro para evaluar las diferentes escalas de riesgo<sup>49</sup>, aspecto que ha cobrado gran interés en los últimos años en medicina cardiovascular. Concluyeron que comparado con las escalas de estratificación de riesgo tromboembólico ACC/AHA/ESC, 8th ACCP, y Framingham, la escala de estratificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mostró ser mejor a la hora de discriminar entre pacientes en riesgo bajo o intermedio para complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento. Se debe destacar que este subanálisis sobre las escalas de riesgo ha tenido un impacto importante en la literatura ya que se ha incluido dentro de la bibliografía de la actualización de las guías de FA<sup>190</sup> al objeto de demostrar el alto valor predictivo de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para clasificar a pacientes de verdadero bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas.

El estudio FABAR se ha planteado como un análisis prospectivo del manejo de la FA en el ámbito de AP, que continúa en seguimiento en el momento actual; en esta memoria se muestran los resultados de este seguimiento a medio-largo plazo. El estudio FABAR por esta metodología sería diferente de la mayoría de estudios previos centrados en el cuidado de pacientes con FA, que se habían basado en la cohorte de Framingham y que se habían centrado en la progresión de los pacientes hacia FA permanente<sup>120-124</sup>.

Los resultados de este estudio dentro de la cohorte FABAR muestran que los factores pronósticos principales para mortalidad o ingreso hospitalario en una población con FA fueron la presencia de condiciones previas tales como: insuficiencia cardiaca, ictus, CI, EPOC, anemia e ingresos CV previos en el último año. Los resultados también mostraron que las complicaciones relacionadas con FA y el cambio en el tipo de FA tenían un importante papel pronóstico, tal como previamente se había sugerido en el seguimiento a corto plazo de esta cohorte<sup>48</sup>; estos hallazgos nos remarcan la evidencia de que la historia natural de la FA puede ser extremadamente importante.

Es bien conocido que en el año inmediatamente posterior a un evento coronario agudo, el pronóstico de los pacientes es notablemente peor que en la enfermedad coronaria establecida<sup>45</sup>; en nuestra cohorte de pacientes con FA los datos del seguimiento nos mostraron que el riesgo de mortalidad o ingreso estaba aumentado en los pacientes con ingreso CV previo en el año anterior a la inclusión en el estudio, siendo este un hallazgo consistente cuando comparamos con los datos obtenidos en el seguimiento a corto plazo<sup>48</sup>.

Los pacientes como se había descrito previamente<sup>48</sup>, eran mayores respecto a los del estudio ATRIA<sup>109</sup> o RECORD<sup>125</sup>, y el factor de riesgo CV más frecuente de FABAR fue la HTA, un 76,5%, lo que era similar al 66% encontrado en RECORD, pero sustancialmente más alto que el 49% de ATRIA. Nuestra cohorte también tenía una menor frecuencia de insuficiencia cardíaca previa (12,3%) respecto al estudio RECORD (26%) y otros estudios<sup>125-127</sup>. Algunos de estos estudios encontraron diferencias pronósticas respecto al género, probablemente la ausencia de este hallazgo en nuestra cohorte se pueda deber probablemente al mayor número de nuestros pacientes (81%) que estaban recibiendo medicación anticoagulante.

La mayoría de los pacientes de FABAR han recibido tratamiento para control de la frecuencia, lo que podría explicarse por el hecho de que los pacientes son más mayores, y en ellos predomina (68%) la FA permanente, con una mayor evolución en su FA desde el diagnóstico (media de 6,1 años) y pocos de ellos están sintomáticos. Además, mientras en FABAR los médicos de AP manejaban la FA, en RECORD lo hacían los cardiólogos.

En la Literatura hemos encontrado un estudio reciente español relacionado con el manejo de la FA en el ámbito de AP, pero sin un período de seguimiento largo, que se conoce como estudio VALFAAP<sup>128</sup>, con algunas características basales similares a las de FABAR, aunque el estudio de Vivencio et al. destaca una prevalencia mayor de HTA y de insuficiencia cardíaca, así como un menor porcentaje de FA permanente (45%) y una menor prescripción de medicamentos anticoagulantes. Por otro lado, hubo un alto porcentaje de pacientes que recibían anticoagulación en nuestra cohorte, y en una publicación previa ya demostramos que en nuestros pacientes sin anticoagulación durante el seguimiento existía un bajo perfil de riesgo para eventos tromboembólicos y

que el mejor esquema predictor para esa clase de pacientes era la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>49</sup>.

Para nuestro conocimiento, FABAR es uno de los pocos estudios, y el primero en España, que describe las características clínicas y el pronóstico de los pacientes FA tras un seguimiento a largo plazo en el ámbito de AP. Estos resultados pueden tener implicaciones directas para la implementación de estrategias de vigilancia integradas para estos pacientes, que relacionen directamente los cuidados proporcionados por los médicos de AP y los cardiólogos.

La identificación de los determinantes pronósticos de una enfermedad es el primer paso hacia el diseño de estrategias que nos permitan incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de complicaciones. Dependiendo de la población estudiada, el pronóstico de la FA se ha comunicado que puede ser influenciado por una amplia variedad de aspectos clínicos<sup>129</sup>.

En el estudio FABAR, el mejor predictor de mortalidad o ingresos fue la presencia de un ictus previo. Como muchos registros han mostrado<sup>130</sup>, una historia previa de ictus es un factor de riesgo muy bien validado para episodios tromboembólicos, y el ictus recurrente está claramente asociado con un peor pronóstico<sup>131</sup>.

Muchos de los predictores para mortalidad o ingresos fueron los mismos que también se encontraron en la predicción de episodios de ECV pero con diferente influencia sobre el resultado estudiado. Un buen ejemplo es la presencia de insuficiencia cardiaca previa, varios registros clínicos han confirmado que el desarrollo de insuficiencia cardiaca reduce la expectativa de vida<sup>132-134</sup>. La presencia de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue la primera causa de ingreso CV en el estudio FABAR (46,8% del total de ingresos CV) y la primera causa de muerte CV, remarcando la importancia de la insuficiencia cardiaca como causa de morbilidad y mortalidad en FA.

Una implicación clínica que aporta este estudio es que el haber sido ingresado en un hospital por cualquier causa CV durante el año previo a la inclusión al estudio se asociaba con un peor pronóstico, casi doblando el riesgo para episodios de ECV e incrementando el riesgo de mortalidad o ingresos. Este hecho es importante para el manejo de los cuidados y la coordinación entre la AP y los servicios de cardiología porque estos pacientes podrían probablemente haber mejorado su pronóstico de haberse



planteado un seguimiento más cercano que incluyera un apropiado control de los factores de riesgo y un uso óptimo de los tratamientos médicos preventivos.

El hallazgo principal en este estudio, que valora el seguimiento a largo plazo de esta cohorte de pacientes con FA manejados desde AP, fue que el cambio en el tipo de FA es un predictor de hospitalizaciones o mortalidad, pero también va a ser un marcador de mal pronóstico para episodios por ECV. Los investigadores descubrían este cambio en el tipo de FA durante las consultas clínicas en AP o por los registros clínicos en los ingresos hospitalarios, por lo que existía una posibilidad real de haber perdido todos los cambios de tipo de FA durante el seguimiento, aunque probablemente la mayoría de ellos hayan sido detectados. En el estudio de FABAR a corto plazo este hallazgo se había descrito por primera vez<sup>48</sup>, y cuando prolongamos el seguimiento continúa siendo un marcador pronóstico en nuestra cohorte, lo que concuerda con los datos publicados relacionados con el valor pronóstico de la FA de novo como un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca<sup>126</sup> y en pacientes con insuficiencia cardiaca en el estudio Framingham<sup>135,136</sup>. La única modificación observada en los casi 3 años de seguimiento en el tipo de FA fue el cambio de un primer episodio (18 pacientes) o recurrente (58 pacientes) a FA permanente (76 pacientes-9,8%). Se compararon estos pacientes que presentaron cambio en el tipo de FA con los demás pacientes de la cohorte, y en el grupo del cambio encontramos una menor duración de la historia de FA, un mayor índice de masa corporal y sedentarismo, menor insuficiencia renal y ausencia de diferencias en cuanto a tratamientos; asimismo presentaron un mayor número de ingresos, principalmente de origen CV; siendo probablemente esto lo que pueda explicar la asociación con un mayor riesgo para el objetivo primario y los episodios de ECV. Este hallazgo del estudio FABAR podría encontrar una buena correlación en el campo de los ensayos clínicos, donde los resultados positivos del ensayo ATHENA con dronedarona<sup>137</sup> podrían explicarse por una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con una menor progresión de la FA a un tipo permanente. Creemos que este hallazgo de la importancia de la progresión de la FA, con datos del *mundo real* podría estimular a la búsqueda de nuevos fármacos que frenen la evolución natural de esta enfermedad.

Para futuros estudios en cohortes de FA puede ser interesante el valorar otros aspectos que no se controlaron en el diseño de la cohorte FABAR, como el tipo de FA tras el fracaso en la ablación por catéter, post cardioversión eléctrica, dietas especiales (libres



de preservativos o de aspartame); o incluso aspectos más importantes, como el cambio en la estrategia de tratamiento farmacológico tras el cambio en el tipo de FA, que podría tener un valor predictivo sobre la mortalidad, tal como estudios recientes han demostrado.<sup>138</sup>

#### *Limitaciones y fortalezas del estudio FABAR*

Los resultados de este estudio deben considerarse a la luz de las siguientes limitaciones que surgen de su origen en un ámbito de AP. Mientras la prescripción del médico fue valorada, la adherencia del paciente a la misma no lo fue. La principal limitación de este estudio fue no conocer para el paciente individual: a) qué tipo de estrategia de control del ritmo o control de frecuencia se había empleado, o incluso cuándo se había producido el cambio en el tipo de FA (lo cual pudiera tener importancia pronóstica), y b) la causa para derivarlo de AP a un hospital con evaluación cardiológica. Se ha asumido que los pacientes con control del ritmo se estaban tratando con fármacos antiarrítmicos tipo I o tipo III, o mediante cardioversión eléctrica, mientras que los pacientes que estaban en una estrategia de control de frecuencia recibían BB, calcio antagonistas o digoxina; pero de nuevo debemos decir que la estrategia de recogida de datos no nos permite estudiar la elección del tratamiento farmacológico tras el cambio en el tipo de FA. Se encontraron múltiples factores de riesgo independiente para los objetivos primarios y secundarios, sin embargo, no podemos descartar que confusores desconocidos y/o no cuantificados, como el cambio en el tipo de tratamiento farmacológico, pudieran explicar algunos de estos riesgos.

Una de las fortalezas del estudio FABAR es el seguimiento cercano que un diseño comunitario permite, asegurando un proceso de recolección de datos bueno y fiable al respecto del objetivo principal. Otra ventaja de este tipo de diseño es la relación cercana de los médicos con sus pacientes, minimizando el número de pacientes perdidos (2,5%) durante el seguimiento, y muy difícil de mejorar más allá. Los médicos de AP implicados en el estudio forman parte de un grupo particularmente motivado en la investigación desde los servicios de salud de AP.

## Hallazgos en cardiopatía isquémica

En cuanto al estudio CIBAR, varios análisis han formado parte de esta memoria. En un primer corte previo y ya publicado<sup>44</sup> se mostraron resultados al respecto del papel de la DM en esta cohorte de pacientes con CIC, evidenciando que los diabéticos eran mayores que los no diabéticos, tenían más factores de riesgo, peor control de presión y más comorbilidades y recibían más bloqueadores del sistema renina-angiotensina, antagonistas del calcio, diuréticos e hipolipemiantes. La mortalidad y los ingresos por causa CV también fueron mayores en los diabéticos, y en el análisis multivariable, la DM fue un determinante independiente de eventos CV (HR= 1,81; IC 95%, 1,17-2,82). Con estos datos, los investigadores concluyeron que la CIC tiene un pronóstico relativamente benigno, aunque empeora en los diabéticos, por lo que en ellos el tratamiento y los objetivos de control han de ser más estrictos.

A continuación se discuten de forma pormenorizada los aspectos de los tres estudios que forman parte de esta memoria

### A) *Determinantes de mortalidad cardiovascular en una cohorte de pacientes de atención primaria con cardiopatía isquémica crónica*<sup>45</sup>

Los resultados de este estudio dentro de la cohorte CIBAR muestran que los principales factores pronósticos para muerte CV en la población con CIC fueron la presencia de condiciones previas: insuficiencia cardiaca, haber tenido una hospitalización CV reciente, DM y enfermedad renal. Los resultados también mostraron que los principales factores protectores para pacientes con CIC fueron el cumplimiento del tratamiento con BB y mantenerse físicamente activos, lo que remarca la evidencia de que las estrategias de prevención secundaria reducen la mortalidad CV en estos pacientes.

Como ya habíamos mencionado previamente, es bien conocido que en el año inmediatamente posterior a un evento coronario agudo, el pronóstico de los pacientes es notablemente peor que en la enfermedad coronaria establecida, y nuestros datos muestran claramente que el riesgo de muerte por ECV se dobla en los pacientes con CIC tras un ingreso por ECV en los 12 meses previos, mientras que el riesgo de episodios por ECV también se acerca al doble; dado que esto podría ser considerado

como un sesgo claro, se planteó un análisis de subgrupos para los datos, estableciendo las diferencias en los factores pronósticos entre los pacientes con o sin ingresos por ECV en el último año.

En nuestro conocimiento, CIBAR es uno de los pocos estudios, y el primero en España, que describe las características clínicas y el pronóstico de pacientes con CIC. Estos resultados tienen implicaciones directas para la implementación de estrategias de vigilancia integradas para estos pacientes que relacionen directamente los cuidados proporcionados por los médicos de AP y los cardiólogos.

Para un período de seguimiento de 2 años, en el estudio CIBAR encontramos una tasa de mortalidad anual del 3,25% para nuestra población con CIC del noroeste de España, mientras que la tasa de mortalidad anual para la población general en esta región fue de 1,25% según datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística<sup>149</sup>.

Cuando comparamos estos resultados con los de ensayos clínicos como COURAGE (1,7%)<sup>150</sup> o ACTION (1,4%)<sup>151</sup>, observamos que en éstos la mortalidad es menor durante el seguimiento, lo que podría deberse a que la población de nuestro estudio comprende pacientes en un ámbito de AP y es, por tanto, diferente a la de un ensayo clínico.

Tras una revisión cuidadosa de la literatura actual sobre este tema, pocos estudios se han encontrado en relación con pacientes con CI en un ámbito de AP dentro de un diseño de cohortes de las características del nuestro. Los estudios de Buckley et al.<sup>147,152</sup> provienen del ámbito de AP, pero la metodología de selección y el seguimiento fueron diferentes, pues ellos seleccionaban los pacientes de registros computarizados mediante detección de casos incidentes de angina en uno de sus estudios, y las causas de muerte también procedían de esos registros electrónicos; tampoco se detallaban los criterios usados por los médicos de cabecera cuando registraban un episodio de angina o las pruebas empleadas para hacer dicho diagnóstico. Sin embargo, la relevancia de estos estudios es remarcable ya que nos han mostrado como entender el pronóstico de la angina estable incidente<sup>152</sup> y las diferencias entre la angina aislada, o la asociada con un infarto de miocardio previo<sup>147</sup>.

Se necesitan estudios con poblaciones mayores para la CIC<sup>146</sup> y la angina estable, y así poder evaluar diferentes aspectos con una mayor potencia estadística. El estudio CIBAR para una población con CIC mostró que no existían diferencias en mortalidad o morbilidad entre los diferentes subgrupos basándose en el tipo del primer diagnóstico de CI, o entre la estrategia de tratamiento seleccionada tras el diagnóstico de CI (manejo conservador o invasivo).

### *Factores pronósticos para mortalidad cardiovascular*

La identificación de los determinantes pronósticos de una enfermedad es el primer paso hacia el diseño de estrategias que nos permitan incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de complicaciones. Dependiendo de la población estudiada, el pronóstico de la CI se ha comunicado que puede verse influenciado por una amplia variedad de aspectos clínicos, tales como la presencia de angina aislada versus infarto de miocardio previo<sup>147</sup>, datos demográficos, tales como el sexo masculino como indicador de mal pronóstico<sup>152</sup>, o factores terapéuticos, tales como el uso de la cirugía de revascularización coronaria o la revascularización mediante intervencionismo coronario percutáneo<sup>153</sup>, y el papel del tratamiento médico óptimo.<sup>154</sup>

En el estudio CIBAR, el mayor predictor de la muerte CV fue la presencia de insuficiencia cardiaca previa. Como muchos ensayos clínicos han mostrado<sup>155</sup>, la historia previa de insuficiencia cardiaca es un conocido factor pronóstico para mortalidad en CI, y múltiples registros clínicos han confirmado que el desarrollo de insuficiencia cardiaca reduce la expectativa de vida<sup>132-133</sup>. La presencia de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue la segunda causa de ingreso CV en el estudio CIBAR (27,2% del total de los ingresos CV), lo que también nos remarca la importancia de la insuficiencia cardiaca como causa de morbilidad en CIC. Cuando se realizó el subanálisis por subgrupos, se observó que la insuficiencia cardiaca previa era el único factor que predecía la muerte CV en los pacientes sin ingresos CV previos en el último año.

Los pacientes diabéticos son un importante grupo en riesgo para morbilidad y mortalidad<sup>60,156</sup>, y en nuestro estudio hemos encontrado la misma fuerte asociación entre la CI y DM para el desarrollo de la subsiguiente muerte CV. Por su parte, la

disfunción renal ha sido descrita como un factor pronóstico para diferentes poblaciones con CI; Tonelli et al.<sup>157</sup> estudiaron pacientes con infarto de miocardio previo y encontraron un pronóstico más pobre cuando la proteinuria y una función renal dañada (definida igual que en CIBAR) aparecían juntas.

Una implicación clínica de interés que se refleja en nuestro estudio es que haber sido ingresado en un hospital por cualquier causa CV durante el año previo se asociaba con un peor pronóstico, doblando el riesgo de muerte CV y de eventos CV. Este hecho es importante para el manejo de los cuidados y la coordinación entre la AP y los servicios de cardiología porque estos pacientes podrían probablemente haber mejorado su pronóstico de haberse planteado un seguimiento más cercano que incluyera un apropiado control de los factores de riesgo y un uso óptimo de los tratamientos médicos preventivos. En cambio, los pacientes sin ingreso CV previo podrían ser tratados con seguridad desde los servicios asistenciales de AP. Este hallazgo de un diferente pronóstico según se hayan presentado ingresos CV en el último año, hace necesario evaluar el pronóstico de los pacientes en dos grupos diferentes, como se muestra en el análisis de subgrupos.

Dos factores protectores establecidos se encontraron en nuestro estudio, la actividad física y el tratamiento con BB. Un meta-análisis de Joliffe<sup>158</sup> demostró una reducción de un 31% de la mortalidad cardiaca total para aquellos pacientes físicamente activos si se compara con los pacientes sedentarios, y ese porcentaje se elevaba hasta un 35% cuando se consideraban exclusivamente las muertes por enfermedad arterial coronaria. El segundo factor protector fue el tratamiento con betabloqueantes. Por su parte, los BB son los únicos fármacos que han mostrado un efecto significativo sobre la mortalidad en este estudio, y ya era sabido que reducen la mortalidad en aproximadamente un 20% en pacientes con historia previa de infarto de miocardio<sup>159</sup>. En los últimos años, la información sobre la prevención secundaria va en aumento, estudios como el *Euro HeartSurvey for stable angina*<sup>160</sup> mostraron la importancia del cumplimiento con el tratamiento médico recomendado por las GPC, mostrando el claro beneficio en la reducción de eventos CV en pacientes con evidencia objetiva de enfermedad coronaria que estuvieran recibiendo los fármacos preventivos indicados, tales como BB.

Algunos de estos factores protectores desaparecían o cambiaban en el análisis por subgrupos; en el grupo de pacientes sin ingresos CV este efecto parecía desvanecerse, y no se encontraron factores protectores para muerte CV. Sin embargo, en el grupo de pacientes con ingreso CV previo la actividad física seguía protegiéndolos, y las estatinas tenían un papel en la prevención, como muchos ensayos clínicos han mostrado para pacientes con CI<sup>161</sup>. Un hallazgo interesante del análisis por subgrupos fue que la obesidad emergió como un factor de riesgo de muerte CV en el grupo con ingreso previo; la obesidad como marcador de riesgo en CI ha sido extensamente discutido sin una clara posición al respecto, dado que en la Literatura se habla hasta de una paradoja de la obesidad, con un mejor pronóstico para estos pacientes<sup>162,163</sup>. Estos datos destacan la importancia de mantenerse físicamente activo para así evitar los riesgos asociados a una ganancia significativa de peso.

Otro aspecto relevante para la prevención secundaria en CIC fue que la población estudiada mostraba un perfil de control de factores de riesgo y tratamiento similar al brazo español del estudio EUROASPIRE III<sup>145</sup>, donde la prescripción de los BB estaba entre las más bajas de todos los países europeos. Resultados de protección CV como los que se muestran en CIBAR deberían estimular a la prescripción de este grupo de fármacos en pacientes con CIC para mejorar su pronóstico.

### *Factores pronósticos para episodios cardiovasculares*

El episodios CV y también para los pacientes sin ingresos previos; en este sentido, múltiples registros clínicos han confirmado que el desarrollo de insuficiencia cardiaca incrementaba el número de ingresos CV en los años subsiguientes<sup>132,133</sup>. De nuevo, los ingresos CV previos son un factor de peor pronóstico, lo que nos señala la utilidad de un seguimiento más cercano en estos pacientes.

El principal factor protector para episodios CV en la población global, y también para el grupo de pacientes sin ingresos CV previos, fue la aspirina. Este fármaco ha demostrado durante años que es una medida de prevención secundaria esencial que debe incluirse en todos los pacientes, y que debe formar parte de cualquier protocolo en pacientes con CIC para mejorar su pronóstico<sup>164</sup>.

*Limitaciones y fortalezas del estudio CIBAR*

Los resultados de este estudio deben considerarse a la luz de las siguientes limitaciones que surgen de su origen en un ámbito de AP. El diseño del estudio excluyó a los pacientes fallecidos en los primeros 12 meses tras el episodio coronario, dejando una población de supervivientes; además, debemos de tener en cuenta que el 4,8% de los pacientes invitados no consintieron ser incluidos en el estudio, lo que podría ser otra clase de sesgo de selección<sup>165</sup>. Otra posible limitación es que mientras la prescripción del médico ha sido evaluada, la adherencia de los pacientes a la medicación no lo ha sido. Se encontraron múltiples factores de riesgo independiente para los objetivos primarios y secundarios, sin embargo, no podemos descartar que confusores desconocidos y/o no cuantificados, pudieran estar explicando algunos de estos riesgos.

Una de las fortalezas del estudio CIBAR es el seguimiento cercano que un diseño comunitario permite, asegurando un proceso de recolección de datos bueno y fiable al respecto del objetivo principal, y otra ventaja de este tipo de diseño es la relación cercana de los médicos con sus pacientes, minimizando el número de pérdidas (1,1%) durante el seguimiento, y muy difícil de mejorar más allá. Además, los médicos de AP participantes en el estudio forman parte de un grupo particularmente motivado en la investigación desde los servicios de salud de AP.

*B) Cardiopatía isquémica en la mujer*<sup>46,47</sup>

Los resultados más relevantes de este análisis muestran, además de la menor edad en el sexo femenino, dato inhabitual respecto a otras series, una distinta distribución de factores de riesgo entre sexos, de modo que en el grupo de las mujeres hay mayor prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia, así como menos tabaquismo. Por otra parte, en las mujeres también se observa un enfoque diagnóstico menos agresivo y un patrón con menor presencia del infarto de miocardio como forma de presentación de la CI, así como un manejo menos invasivo. En cuanto al tratamiento recibido, no se constataron diferencias en la indicación de los tratamientos que las GPC proponen para estos pacientes (antiagregantes, estatinas o BB), aunque no se valoró sistemáticamente el grado de adherencia, y las mujeres realizaban menos ejercicio que



los varones, y tenían un peor control de la presión arterial, la obesidad y la colesterolemia.

En lo que se refiere al pronóstico de estos pacientes crónicos, es destacable su comportamiento benigno en cuanto a su baja mortalidad total, lo que en parte se puede explicar por ser pacientes que ya superaron el primer año, intervalo en el que se concentra la mayor mortalidad. Tras dos años de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo en cuanto a muerte u hospitalización, aunque se debe matizar que la muestra no es lo suficientemente grande (por un número reducido de mujeres) para que este dato se pueda considerar definitivo. No obstante, es preciso valorar con cautela la ausencia de diferencias en el pronóstico, en lo cual podrían influir distintos aspectos, tales como la menor edad o la menor prevalencia de infarto de miocardio y enfermedad multivazo, así como menor tiempo de evolución de la cardiopatía isquémica en las mujeres ( $8,0 \pm 6,3$  frente a  $6,5 \pm 5,2$  años;  $p < 0,001$ ). Asimismo, no podemos obviar la especial motivación de los médicos de AP responsables del manejo de estos pacientes, que en otro estudio previo sobre insuficiencia cardiaca (GALICAP) se mostró como factor protector respecto a otros médicos<sup>36</sup>.

Los resultados del estudio reflejan lo afirmado en revisiones previas al respecto de la CI en mujeres<sup>168</sup>, ya que muestran nuevamente que en el sexo femenino se cumplen todavía algunas premisas ya descritas, como que se realizan menos estudios invasivos o que reciben menos tratamiento intervencionista. Si lo comparamos con los resultados de Conthe et al. en el estudio ESPERANZA hace casi 10 años<sup>79</sup>, el estudio CIBAR evidencia que con el paso del tiempo se ha producido una mejora en el uso de los tratamientos farmacológicos indicados, y no hay diferencias según sexo.

De cualquier modo, a pesar de las mejoras en la última década<sup>167,169</sup>, es preocupante el incremento que se observa en obesidad y diabetes en nuestra población, epidemias igualmente predominantes en las mujeres del estudio CIBAR, que realizan menos actividad física, lo que probablemente contribuya a esa mayor prevalencia.

Creemos que informaciones como las de este estudio representan una buena oportunidad para conocer los datos relativos a una entidad tan frecuente en las consultas



de AP como la CIC, y sirven como una llamada de atención para que se ofrezca a las mujeres un manejo más acorde con las actuales GPC.

*C) Papel pronóstico del cumplimiento de las guías de práctica clínica en una cohorte de pacientes de atención primaria con cardiopatía isquémica crónica.*

Los resultados de este subanálisis del estudio CIBAR muestran el efecto protector del cumplimiento de las GPC en relación a prescripción de fármacos para muerte por ECV en una población con CIC así como el valor beneficioso del ejercicio, y de nuevo confirma el peor pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca previa, DM o afectación renal. Es digno de mención que se hallaran dichos factores protectores, lo que confirma el valor de las estrategias de prevención secundaria para reducir la mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Dado que los pacientes incluidos presentan distinta evolución natural de su enfermedad y ya sabíamos de estudios previos<sup>45</sup> que sufrir un evento en el último año ensombrecía el pronóstico, casi doblando el riesgo, se decidió realizar un subanálisis por subgrupos en función de ese dato para evitar un posible sesgo si no tuviéramos en cuenta dicha información.

Para nuestro conocimiento, el estudio CIBAR es uno de los pocos estudios, y el primero en España, que ha descrito las características clínicas y el impacto pronóstico del cumplimiento de las GPC en pacientes con CIC seguidos en AP. Estos hallazgos pueden tener implicaciones en la práctica clínica ya que sugieren la necesidad de una estrategia de monitorización de estos pacientes y la coordinación entre los distintos niveles de asistencia (cardiología y atención primaria) para una correcta implementación de las GPC, que conllevaría probablemente una mejoría en el pronóstico de estos pacientes.

Tras una revisión cuidadosa de la literatura reciente, comprobamos que existen muy pocos estudios que se hayan concentrado en los pacientes con CIC desde el ámbito de atención primaria con un diseño tipo cohorte de características similares, aunque sí existen más estudios en relación al concepto del valor pronóstico del cumplimiento de las guías en distintas poblaciones.

En relación al cumplimiento de las GPC, en la literatura encontramos estudios que o bien se refieren a los factores que se relacionan con el mantenimiento de este cumplimiento<sup>173-175</sup> a lo largo del seguimiento o bien a su efecto sobre el pronóstico a largo plazo<sup>161,176</sup>, siendo estos últimos más escasos en lo que se refiere a CIC, y aun más en el campo de AP.

Otro aspecto relevante que muestra nuestro estudio es la eficacia escasa de las estrategias de prevención secundaria en nuestra población en cuanto a grado de control de los distintos factores de riesgo, que, por otro lado, son bastante similares a los que se encontraron en la rama española del estudio EUROASPIRE III<sup>145</sup>, siendo destacable el mejor control tensional y de niveles de cLDL en los cumplidores, en los que también hay una pequeña tendencia a mayor actividad física pero no existen diferencias en cuanto a obesidad.

### *Factores pronósticos para mortalidad cardiovascular*

La identificación de los determinantes pronósticos de una enfermedad, como ya mencionamos previamente, es el primer paso para el diseño de estrategias de aumento de la supervivencia y reducción del riesgo de complicaciones. Dependiendo de la población estudiada el pronóstico de la CI puede ser influenciado por una amplia variedad de aspectos clínicos, tales como el uso de revascularización coronaria o intervencionismo coronario<sup>153</sup>, el papel de un tratamiento médico óptimo o el cumplimiento de las GPC<sup>154,161</sup>.

En el estudio CIBAR, el mejor predictor para muerte por ECV fue la presencia de insuficiencia cardiaca previa. Como ya se mostró anteriormente, la presencia de nuevas hospitalizaciones fue la segunda causa de ingreso por ECV en el estudio CIBAR (27,2% del total de ingresos por ECV), lo que destaca la importancia de la insuficiencia cardiaca como causa de morbilidad en CIC, siendo este porcentaje menor en los pacientes que cumplían con las GPC. Cuando se realizó el análisis por subgrupos, la insuficiencia cardiaca previa fue el único factor, junto con la edad, que predecía la muerte por ECV en pacientes sin ingreso previo por ECV en el año previo a la inclusión.

En diversos estudios se ha demostrado que la presencia de la DM asociada a CI supone riesgo elevado para morbilidad y mortalidad<sup>60,156,176</sup>, y en nuestra cohorte se ha visto esa misma asociación potente para el desarrollo de muerte por ECV. La disfunción renal se ha descrito como un factor pronóstico en diferentes poblaciones con CI, siendo un buen ejemplo de ello el estudio de Tonelli et al<sup>157</sup>.

Una de las implicaciones clínicas más importantes de este subanálisis es el claro valor protector del cumplimiento de las GPC en relación a fármacos para la muerte por ECV, tanto globalmente como en el grupo de pacientes con un ingreso por ECV en el último año. Este es un dato importante para la coordinación y manejo integrado entre AP y los servicios de cardiología, ya que esos pacientes con ingreso reciente probablemente mejoren su pronóstico con un apropiado control de los factores de riesgo y un uso óptimo de los tratamientos de prevención secundaria.

En los últimos años, la información sobre la prevención secundaria ha ido en aumento, así estudios como el registro finlandés<sup>172</sup> o el *Euro HeartSurvey for stable angina*<sup>161</sup> han señalado la importancia del cumplimiento de las guías para el tratamiento médico, mostrando un claro beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con evidencia objetiva de enfermedad coronaria. Lo mismo se ha encontrado en pacientes con DM y CI asociada<sup>176</sup>, lo que parece remarcar el valor de dicho cumplimiento en esas poblaciones. Esto también se ha demostrado claramente en otras entidades, como la insuficiencia cardíaca<sup>177</sup>, y es evidente que la estrategia de implementar las GPC en el manejo de los pacientes otorga claros beneficios como vienen demostrando programas tales como el *Get with the Guidelines*<sup>178</sup>.

Otro elemento protector destacable para muerte por ECV fue la actividad física, cuya importancia ya se había mencionado previamente, refiriéndose al meta-análisis de Jolliffe<sup>158</sup>.

#### *Factores pronósticos para episodios cardiovasculares*

El diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca fue uno de los factores más predictivos para eventos por ECV, tanto en la población global como en los pacientes sin ingreso por ECV en el último año; en este sentido, múltiples registros clínicos han confirmado

que el desarrollo de insuficiencia cardiaca aumenta el número de ingresos por ECV en los años siguientes<sup>132,133</sup>.

Debemos destacar la presencia de EPOC como un factor de mal pronóstico en el análisis global y para los pacientes con un ingreso previo; posiblemente la presencia de esta comorbilidad conlleva de forma a errónea, un menor uso de los BB cuando existen alternativas cardiosselectivas seguras que probablemente beneficiarían el pronóstico de los pacientes, como se ha descrito en múltiples registros<sup>179-181</sup>.

No se encontraron factores protectores en el análisis multivariado, aunque el cumplimiento de las guías en el univariado sí se había mostrado protector.

### *Limitaciones y fortalezas del subanálisis*

Dado que los datos proceden del mismo registro que el estudio CIBAR y la metodología es la misma, nos remitimos al apartado anterior.

## IMPLICACIONES CLÍNICAS

Esta memoria, que toca distintos espectros de la patología CV, nos ha aportado varias implicaciones clínicas de interés, que mencionamos a continuación; aunque muchas son comunes a varios estudios, destacaremos alguna en cada uno de ellos.

Un dato de importancia relevante, y que se repite en varios de los estudios, es el valor de los ingresos CV en el año previo a la inclusión como factor pronóstico, tanto en ICBAR<sup>51</sup>, FABAR<sup>50</sup> o CIBAR<sup>45</sup>. Los pacientes que han sufrido un ingreso en el último año probablemente, como hemos mencionado en la discusión, van a precisar un seguimiento más estrecho, deben recibir los tratamientos que claramente han demostrado un beneficio pronóstico y, especialmente en ellos, debemos alcanzar el control de los factores de riesgo apropiado para su patología subyacente. En los sistemas de gestión integrada debería existir un sistema de alerta donde estos pacientes, que han precisado un ingreso en AE, sean a continuación seguidos estrechamente tras el alta en las consultas de AP, sabiendo que es un paciente con alto riesgo de reingreso o muerte. Actualmente están adquiriendo especial importancia los reingresos a la hora de valorar la efectividad y calidad de la atención sanitaria, así como su posible relación con una mortalidad posterior, especialmente cuando la causa es la insuficiencia cardiaca<sup>191</sup>.

Otro aspecto de interés clínico que se muestra en esta memoria, a lo largo de todas las publicaciones que la forman, es la importancia de la *epidemiología en atención primaria* como una estrategia de investigación válida y extremadamente útil en patología CV, por lo que debería esperarse que en el futuro exista un mayor uso de estas estrategias integradas entre primaria y especializada, para mayor beneficio del paciente, centro de la atención sanitaria.

También debemos destacar el manejo de la patología CV en mujeres; aunque no se observan diferencias pronósticas ni en DIABAR<sup>43</sup>, ni en CIBAR<sup>46,47</sup>, ni en FABAR<sup>50</sup> ni en ICBAR<sup>51</sup>, sí es cierto que en los dos primeros presentamos resultados centrados en estos aspectos y nos deben servir como una llamada de atención para que se ofrezca a las mujeres un manejo más acorde con las actuales GPC, ya que en ambos casos existía un peor cumplimiento en cuanto a control de factores de riesgo y, en ocasiones, en relación a los tratamientos o técnicas diagnósticas prescritas.

En cuanto al estudio DIABAR<sup>43</sup>, podemos mencionar que la ausencia de diferencias en el pronóstico de pacientes diabéticos según el sexo debería reforzar en nuestro medio las actuales recomendaciones terapéuticas para reducir el riesgo CV de los diabéticos, que no establecen diferencias en función del sexo.

En relación al estudio ICBAR<sup>51</sup>, los pacientes con enfermedad cerebrovascular seguidos en el ámbito de la AP presentaban una elevada prevalencia y un inadecuado control del riesgo vascular, especialmente en lo que a la HTA se refiere, por lo que se debe insistir en alcanzar un mayor control de esos factores de riesgo, lo que quizás consiga mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Dentro de las implicaciones del estudio FABAR<sup>50</sup>, el conocimiento demográfico y clínico de los pacientes con FA puede ser valioso para planear estrategias de atención de estos enfermos; en este sentido, el impacto pronóstico del cambio de tipo de FA puede sugerirnos la importancia de las estrategias de control del ritmo, que podrían ser clínicamente relevantes para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes, que aún no presentan FA permanente.

Entre las implicaciones clínicas que nos aporta el estudio CIBAR<sup>46,47</sup>, destaca que la CIC es una enfermedad de relativo buen pronóstico, lo que probablemente permite que pueda ser manejada desde AP sin riesgo, con la única excepción de los pacientes que han tenido previamente una insuficiencia cardiaca. También otro aspecto a remarcar es que la importancia de las estrategias sencillas, tales como la actividad física y el uso de fármacos como BB o estatinas, para reducir la mortalidad cardiovascular, y el papel esencial de la aspirina, que se mostró en el análisis de subgrupos. El reconocimiento de factores de mal pronóstico y factores protectores asociados con la mortalidad CV debería ayudar al diseño de estrategias preventivas adecuadas, basadas en las GPC para CI y en el liderazgo de los médicos de AP. Esto, obviamente, queda remarcado por el estudio centrado en recomendaciones farmacológicas de las GPC en CI, donde se demuestra el valor agrupado del uso de los fármacos (antiagregantes, betabloqueantes y estatinas).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

**"Estudia el pasado si quieres pronosticar el futuro "**

**Confucio**

**"No pienso nunca en el futuro porque llega muy pronto"**

**Albert Einstein**

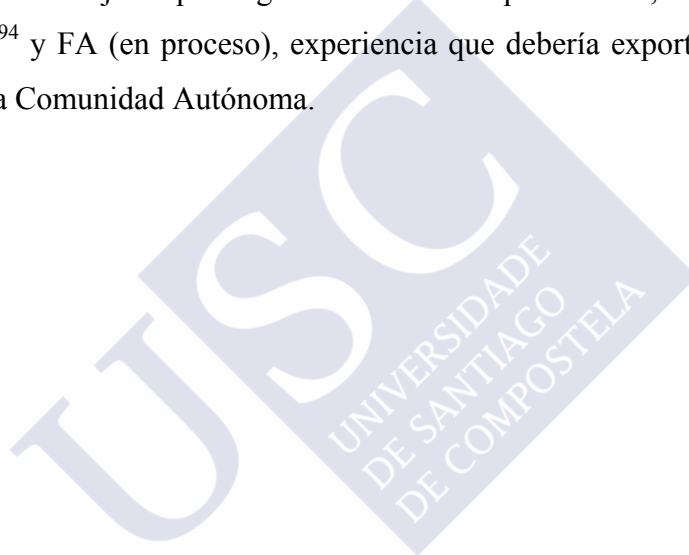
La *epidemiología en atención primaria* no es algo nuevo, pero su campo y potencial es amplio y en aumento, lo que va a requerir una expansión en la inversión, tanto en personal como en recursos. Tampoco es una disciplina aislada, trabajando como lo hace con otras ramas de la investigación epidemiológica, clínica y científica. Sin embargo, la *epidemiología en atención primaria* puede continuar haciendo una clara contribución a nuestra comprensión de la salud, la enfermedad y la utilización de servicios de salud. En comparación con otras disciplinas médicas, la AP ha sido a menudo el hermano pobre en términos de investigación, tanto en inversión en la misma como en producción científica<sup>192</sup>, a pesar de que, en muchos países, gestiona la mayor parte de las enfermedades por las que se acude a los servicios de salud.

Se debe confiar en que las oportunidades para la *epidemiología en atención primaria* son mayores que los retos a los que se tiene que enfrentar. Si se realiza un desarrollo cuidadoso, del potencial completo de esta rama de la epidemiología, ésta con seguridad va a poder contribuir a un despliegue eficiente y efectivo de los servicios sanitarios de la comunidad, permitiendo un uso provechoso y coordinado de las estructuras de AP y AE.

El trabajo de los investigadores del Grupo Barbanza no termina con los trabajos expuestos en esta memoria, simplemente hemos mostrado una evaluación de los hallazgos en patología CV conseguidos hasta el momento actual. Obviamente, como mencionamos en la introducción, algunos de los registros están abiertos y en marcha; actualmente se trabaja en un ambicioso objetivo de seguimiento a 10 años de los pacientes del estudio DIABAR, así como en un corte programado con seguimiento a seis años de los pacientes del estudio CIBAR, centrándose en el control lipídico y la adherencia al tratamiento con estatinas; por su parte, el estudio FABAR, con sus tres años de seguimiento, aportará nuevos conocimientos sobre la FA en el ámbito de la AP,

y el estudio ICBAR tiene previsto próximamente un corte con seguimiento de cuatro años en pacientes con patología cerebrovascular.

Probablemente los hallazgos de estos estudios nos están indicando la necesidad de un protocolo de manejo de los pacientes seguidos en AP y afectos de determinadas patologías CV, que se centre en el cumplimiento de las GPC vigentes, y una evaluación sistematizada al respecto del alcance de los objetivos terapéuticos en cuanto a los factores de riesgo CV. Un buen modelo de este tipo de avances que coordinan AP y AE centrados en el paciente, son los diferentes protocolos que han establecido el Servicio de Cardiología y los Servicios de AP de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela para el manejo de patologías CV altamente prevalentes, como insuficiencia cardíaca<sup>193</sup>, CIC<sup>194</sup> y FA (en proceso), experiencia que debería exportarse a los demás centros de nuestra Comunidad Autónoma.

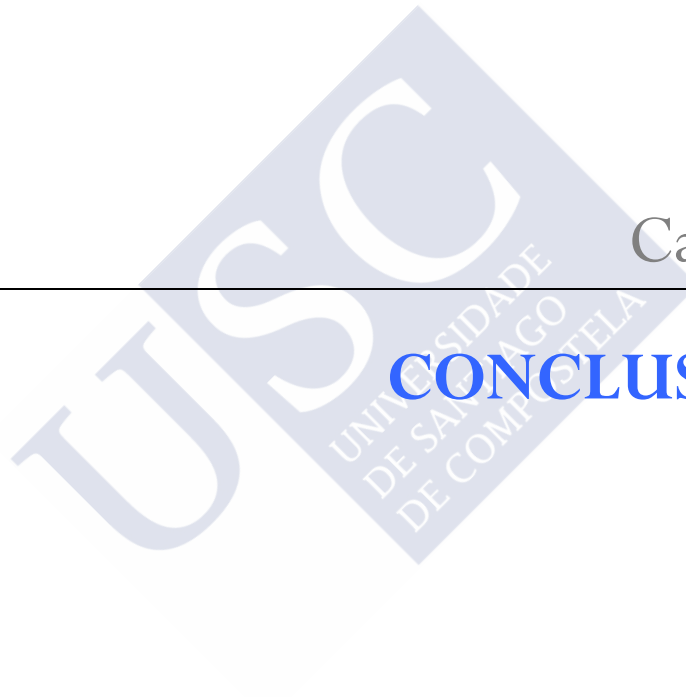




Capítulo 9

---

## CONCLUSIONES





1. Los datos obtenidos muestran que los estudios epidemiológicos promovidos desde atención primaria son un modelo útil en investigación cardiovascular, y los trabajos realizados por los investigadores del Grupo Barbanza prueban la validez y utilidad de esta metodología de investigación, con lo que debería esperarse en el futuro un mayor uso de estas estrategias integradas entre atención primaria y especializada, para mayor beneficio del paciente, centro de la asistencia sanitaria.

2. Estudio DIABAR. No se observan diferencias en el pronóstico a medio plazo, en cuanto a mortalidad y morbilidad cardiovascular, entre mujeres y varones diabéticos de una única área geográfica, a pesar de diferencias clínicas y terapéuticas. Nuestros datos reflejan, por primera vez en un grupo de pacientes diabéticos de población española, la influencia del sexo en el pronóstico y sus determinantes. La ausencia de diferencias en dicho pronóstico refuerza en nuestro medio las actuales recomendaciones terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular de los diabéticos, que no establecen diferencias en función del sexo.

3. Estudio ICBAR. Se demuestra que los pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica seguidos en el ámbito de la atención primaria presentan una elevada prevalencia y un inadecuado control del riesgo vascular (especialmente en lo que a la hipertensión arterial se refiere), así como una elevada incidencia de episodios cardiovasculares en su seguimiento, y que su pronóstico está condicionado por las comorbilidades cardiovasculares y por las secuelas de su patología cerebrovascular.

4. Estudio FABAR. Los principales factores pronósticos para mortalidad o ingreso hospitalario en una población con fibrilación auricular, en el seguimiento a largo plazo, fueron la presencia de condiciones previas tales como insuficiencia cardiaca, ictus, cardiopatía isquémica, EPOC, anemia e ingresos CV previos en el último año. También se demostró que las complicaciones relacionadas con fibrilación auricular y el cambio en el tipo de la misma tenían un importante papel pronóstico, tal como ya previamente se había sugerido en el seguimiento a corto plazo de esta cohorte; estos hallazgos nos remarcan la evidencia de que la historia natural de la fibrilación auricular puede ser extremadamente importante.

5. Estudio CIBAR. La cardiopatía isquémica crónica es una patología con relativamente buen pronóstico, lo que probablemente va a permitir que dicho cuadro pueda ser manejado desde atención primaria sin riesgo, con la única excepción de los pacientes que han tenido previamente una insuficiencia cardíaca. También otro aspecto a remarcar de este estudio es que nos muestra la importancia de las estrategias sencillas, tales como actividad física y el uso de fármacos como betabloqueantes o estatinas, para reducir la mortalidad cardiovascular, y el papel esencial de la aspirina, que se mostró en el análisis de subgrupos. El reconocimiento de los factores de mal pronóstico y factores protectores asociados con la mortalidad CV debería ayudar al diseño de estrategias preventivas adecuadas, basadas en las guías de práctica clínica para cardiopatía isquémica y en el liderazgo de los médicos de atención primaria

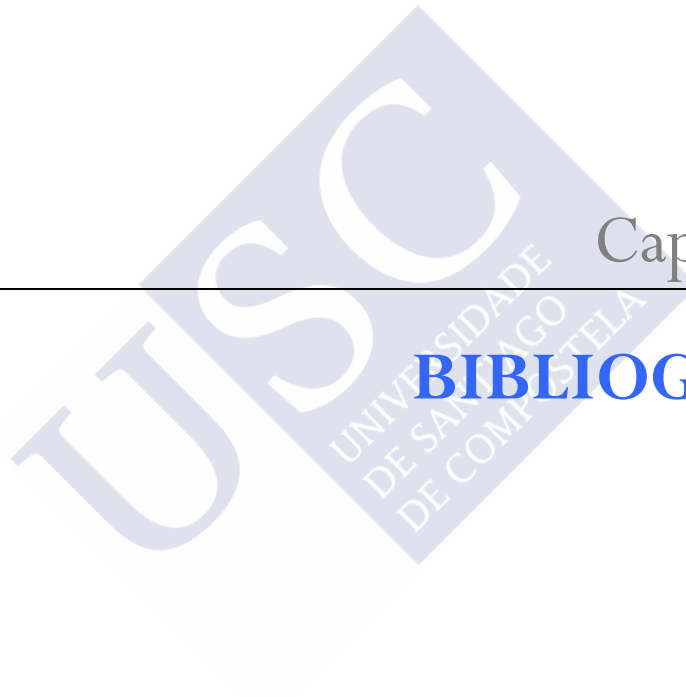
6. Estudio CIBAR. No hubo diferencias en el pronóstico según el sexo para pacientes con cardiopatía isquémica crónica, pero sí en la distribución de factores de riesgo, uso de coronariografía diagnóstica y estrategias de revascularización, que precisan mejora, a la luz de las recomendaciones de práctica clínica vigentes

7. Estudio CIBAR. Se demuestra la importancia del cumplimiento de las guías de práctica clínica, en relación con tratamiento farmacológico, como estrategia que disminuye el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, especialmente en los pacientes con ingresos en el último año. El reconocimiento de estos factores pronósticos y protectores asociados con mortalidad cardiovascular puede ayudarnos en el diseño de estrategias preventivas adecuadas, basadas en la indicación de los fármacos recomendados en las guías de práctica clínica vigentes para cardiopatía isquémica.

Capítulo 10

---

# BIBLIOGRAFÍA





1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española - Vigésima segunda edición [en línea]. [Consultado 1/04/2013]. Disponible en la Web:  
<http://lema.rae.es/drae/?val=epidemiologia>
2. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española - Vigésima segunda edición [en línea]. [Consultado 1/04/2013]. Disponible en la Web:  
<http://lema.rae.es/drae/?val=epidemia>
3. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud- Epidemiología [en línea]. [Consultado 1/04/2013]. Disponible en la Web:  
<http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
4. Sackett DL, Haynes BR, Tugwell P, Guyatt GH. Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine, 2nd edn. London: Lippincott, Williams and Wilkins; 1991.
5. Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6–12 September, 1978, jointly sponsored by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, World Health Organization, 1978 (Health for All Series No.1). Disponible en la web:  
[http://www.globalfamilydoctor.com/site/DefaultSite/filesystem/documents/starfield/declaration\\_almaata.pdf](http://www.globalfamilydoctor.com/site/DefaultSite/filesystem/documents/starfield/declaration_almaata.pdf)
6. Hernansanz Iglesias F, Gervas Camacho J, Clavería Fontán Ana. Conclusiones y recomendaciones. Informe SESPAS 2012. Gac Sanit. 2012; 26(Supl.1):162-4.
7. Starfield B. Is primary care essential? Lancet. 1994; 344:1129-33.
8. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (artículo 12). BOE. 2003/05/29;(128):20573.
9. Starfield B. General Practice as an Integral Part of the Health System. 16th Nordic Conference on General Practice. Copenhagen, Denmark; May 13-16, 2009.
10. Mullan F. Community-oriented primary care: epidemiology's role in the future of primary care. Public Health Rep. 1984; 99: 442–445.
11. Mullan F, Nutting PA. Primary care epidemiology: new uses of old tools. Fam Med. 1986; 18: 221–225.
12. Abramson JH. Application of epidemiology in community oriented primary care. Public Health Rep. 1984; 99: 437–441.
13. Hart JT. The marriage of primary care and epidemiology: the Milroy lecture, 1974. J R Coll Physicians Lond. 1974; 8: 299–314.

14. Pickles WN. *Epidemiology in Country Practice*. Bristol: John Wright and Sons; 1939.
15. Fry J. *Common Diseases*. Lancaster: MT Press; 1979.
16. Hannaford PC, Smith BH and Elliott AM. Primary care epidemiology: its scope and purpose. *Family Practice* 2006; 23: 1–7.
17. Green LA, Phillips RL, Fryer GE. The nature of primary medical care. In Jones R, Britten N, Culpepper L, Gass D, Grol R, Mant D, Silagy C (eds). *Oxford Textbook of Primary Medical Care*. Oxford: Oxford University Press; 2004, Vol 1, 3–10.
18. Last RJ. *A Dictionary of Epidemiology*, 4th edn. Oxford: International Epidemiological Association; 2001.
19. Kroenke K. Symptoms and science: the frontiers of primary care research. *J Gen Intern Med*. 1997; 12: 509–510.
20. Kroenke K. Studying symptoms: sampling and measurement issues. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 844–853.
21. Komaroff AL. ‘Minor’ illness symptoms: the magnitude of their burden and of our ignorance. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 1586–1587.
22. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med*. 1994; 3: 774–779.
23. Speckens AE, Van Hemert AM, Bolk JH, Rooijmans HG, Hengeveld MW. Unexplained physical symptoms: outcome, utilization of medical care and associated factors. *Psychol Med*. 1996; 26: 745–752.
24. Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med*. 1996; 101: 281–290.
25. Roland M, Morris R. A study of the natural history of low back pain. *Spine*. 1983; 8: 145–150.
26. Watt G. William Pickles lecture. General practice and the epidemiology of health and disease in families. *Br J Gen Pract*. 2004; 54: 939–944.
27. Sullivan FM, Pell JP, Sweetland M, Morris AD. How could primary care meet the informatics needs of UK Biobank? A Scottish proposal. *Inform Prim Care*. 2003 11: 129–135.



28. Medical Research Council. MRC Topic Review: Primary Health Care. London: MRC; 1997.
29. Murray L, Johnston B, Lane A et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 645–650.
30. UK Biobank. About UK Biobank. [Consultado 1/04/2013]. Disponible en la Web: <http://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>
31. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet.* 1999;354:1248–1252.
32. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a four year follow-up study. *Pain.* 2002; 99: 299–307.
33. Upton MN, McConnachie A, McSharry C et al. Intergenerational 20-year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ.* 2000; 321: 88–92.
34. Grupo Barbanza para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Fundamento y Objetivos del Grupo Barbanza. [Consultado 1/04/2013]. Disponible en la Web: <http://www.cardiobarbanza.com/GeneralPresentation.aspx>
35. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, et al. Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:373-83.
36. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, et al. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP Study. *Int J Cardiol.* 2009;136:56-63.
37. Grupo Barbanza para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares. Características de los pacientes con cardiopatías en un área sanitaria de la provincia de A Coruña. Estudio Barbanza 2000. *Rev Clin Esp.* 2003;203:570-6.
38. Fernández Villaverde JM, Maestro Saavedra FJ, Allut Vidal G, Grigorian Shamagian L, Otero-Raviña F, González-Juanatey JR; Grupo Barbanza. Elevada prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial de larga evolución. *Med Clin (Barc).* 2007;129:46-50.

39. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Blanco Rodríguez R, Gómez Vázquez JL, Fernández Villaverde JM, González-Juanatey JR; Grupo Barbanza. Modificaciones en el perfil lipídico tras el consumo regular de conservas de pescado. Influencia de la adición de isoflavonas, ácidos grasos omega-3 y fitoesteroles. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:81-5.
40. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Lado-López M, et al. Asociación entre hipertensión refractaria y riesgo cardiometabólico. Estudio HIPERFRE. *Nefrología* 2008; 28:425-432.
41. González Juanatey JR, Mazón Ramos MP, Allut Vidal G, et al. Control of vascular and renal risk factors in diabetic patients-results of the Barbanza Diabetes Educational Programme. *Eur J Gen Pract*. 2004;10:109-10.
42. González-Juanatey JR, Grigorian-Shamagian L, Juiz-Crespo MA, et al. Impacto pronóstico de la localización de la enfermedad aterosclerosa previa en pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1168-77.
43. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, et al. El sexo no condiciona diferencias en el pronóstico de pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:170-80.
44. Otero Raviña F, Mazón-Ramos P, Grigorian-Shamagian L, et al. Influencia de la diabetes en las características clínicas y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Estudio CIBAR. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1371-6.
45. Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Franco M, et al. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print].
46. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Gómez Vázquez JL, Santos Rodríguez JA, De Frutos De Marcos C, González-Juanatey JR; investigadores del Grupo Barbanza. Cardiopatía isquémica en la mujer. Datos del estudio CIBAR. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1056-8.
47. Escobar C, Barrios V. Cardiopatía isquémica y mujer: son necesarias más respuestas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1066; respuesta del autor 1067.
48. García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study: AFBAR Study (Atrial Fibrillation in the Barbanza Area Study). *Int J Cardiol*. 2011;153:68-73.

49. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, et al. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2011 Nov 19. [Epub ahead of print].
50. Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Lado-López M, et al. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: Long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. *Int J Cardiol.* 2013 Feb 26 [Epub ahead of print].
51. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Domínguez-López J, et al. Clinical features and prognosis of patients with chronic cerebrovascular disease (ICBAR study). *Rev Neurol.* 2011;53:449-56.
52. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerria E, García-Acuña JM, González-Maqueda I, Lozano JV. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardiacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc).* 2001;116:686-91.
53. González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1167-76.
54. Masiá R, Sala J, Rohlf I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:261-4.
55. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc).* 2007;129:352-5.
56. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 2006;113:2943-6.
57. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ.* 2007;176:S1-44.
58. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
59. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999;281:1291-7.
60. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: metaanalysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332:73-8.

61. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1737-45.
62. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML; APPROACH Investigators. Sex differences in the prognostic importance of diabetes in patients with ischemic heart disease undergoing coronary angiography. *Diabetes Care.* 2003;26:3142-7.
63. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care.* 2002;25 Suppl 1:1-147.
64. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
65. Muñiz J, López-Rodríguez I, Gabriel-Sánchez R, et al. Evidencia de presiones arteriales más elevadas en niños y adolescentes del interior rural de Galicia que en otras localizaciones en España. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:823-31.
66. Tomás i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1146-54.
67. Rius-Riu F, Salinas Vert I, Lucas-Martín A, Romero-González R, Sanmartí-Sala A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications.* 2003;17:235-42.
68. Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. Validación de tres ecuaciones de riesgo coronario en población diabética de un centro de salud. *Med Clin (Barc).* 2006;126:485-90.
69. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2001;161:1717-23.
70. Liao Y, Cooper RS, Ghali JK, Lansky D, Cao G, Lee J. Sex differences in the impact of coexistent diabetes on survival in patients with coronary heart disease. *Diabetes Care.* 1993;16:708-13.
71. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2000;23:962-8.

72. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21:1258-65.
73. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
74. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.
75. Dale AC, Nilsen TI, Vatten L, Midthjell K, Wiseth R. Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 years follow-up of 74,914 individuals in the HUNT 1 Study. *Eur Heart J*. 2007;28:2924-9.
76. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1735-40.
77. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Böhm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1389-9.
78. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, et al. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care*. 2008;31:69-74.
79. Conthe P, Lobos JM, González-Juanatey JR, Gil A, Pajuelo J, Novials A. Diferencias en la atención de las mujeres con alto riesgo cardiovascular respecto a los varones: estudio multidisciplinar. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:451-5.
80. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
81. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165:430-53.
82. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-4.

83. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80: 5-15.
84. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, et al. Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol*. 2009; 48: 61-5.
85. Fernández de Bobadilla J, Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, et al. Estimación de la prevalencia, incidencia, comorbilidades y costes directos asociados en pacientes que demandan atención por ictus en un ámbito poblacional español. *Rev Neurol*. 2008; 46: 397-405.
86. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S. Patrón de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por trastornos neurológicos en atención primaria. *Rev Neurol*. 2007; 45: 641-6.
87. Abellán-Alemán J, Ruilope-Urioste LM, Leal-Hernández M, Armario-García P, Tiberio-López G, Martell-Claros N. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en atención primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 329-35.
88. Álvarez-Sabín J, Quintana M, Hernández-Presa MA, Álvarez C, Chaves J, Ribo M. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009; 18: 460-5.
89. Rubio-Gil E, Martínez-Pastor A, López-Picazo Ferrer J, Leal-Hernández M, Martínez-Navarro A, Abellán-Alemán J. Estudio de los registros de seguimiento y control de los factores de riesgo en pacientes con ictus seguidos en atención primaria por historia clínica informatizada (OMI-AP). Estudio ictus-OMI. *Aten Primaria*. 2011; 43: 209-10.
90. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 545-52.
91. Skånér Y, Nilsson GH, Krakau I, Hassler E, Sundquist K. Primary prevention of first-ever stroke in primary health care: a clinical practice study based on medical register data in Sweden. *Stroke Res Treat*. 2010;2010:468412. doi: 10.4061/2010/468412.
92. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1497-500.
93. World Health Organisation. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: WHO; 1968.



94. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
95. Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R; Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España. Estudio DIAPRESIC. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131: 765-9.
96. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197-206.
97. Suárez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al. Control de factores de riesgo y tratamiento de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129: 446-50.
98. Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, et al. Complicaciones cardiovasculares a un año de seguimiento en pacientes con aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 537-44.
99. Suárez C; Spanish investigators of REACH. Baseline characteristics of patients with cerebrovascular disease in the REACH registry: the Spanish contribution. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24 (Suppl 1): S89-95.
100. Chiquete E, Cantú-Brito C, Villarreal-Careaga J, et al. Paradoja de la obesidad y recuperación funcional en sobrevivientes a un primer infarto cerebral: estudio PREMIER. *Rev Neurol*. 2010; 51: 705-13.
101. Sloma A, Backlund LG, Strender LE, Skånér Y. Knowledge of stroke risk factors among primary care patients with previous stroke or TIA: a questionnaire study. *BMC Fam Pract*. 2010; 11:47.
102. Wolfe CD, Redfern J, Rudd AG, Grieve AP, Heuschmann PU, McKeivitt C. Cluster randomized controlled trial of a patient and general practitioner intervention to improve the management of multiple risk factors after stroke: stop stroke. *Stroke*. 2010; 41: 2470-6.
103. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41: 2525-33.
104. Jia H, Zheng Y, Reker DM, et al. Multiple system utilization and mortality for veterans with stroke. *Stroke*. 2007; 38: 355-360.
105. Eriksson M, Norrving B, Terént A, Stegmayr B. Functional outcome three months after stroke predicts long-term survival. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 423-9.

106. Morales-González HA, Blanco-Aspiazú MA, Morales-Morales EJ. Definición y control de factores de riesgo en el superviviente a un ictus [carta]. *Rev Neurol.* 2012; 54: 192.
107. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Balcells M, Oliveres M. Recurrent ischemic stroke. Study of 605 patients. *Med Clin (Barc).* 2011; 137: 541-5.
108. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 587-93.
109. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. The Anticoagulation and Risk Factors Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285: 2370–5.
110. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J.* 1996;131:790–5.
111. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114:119–25.
112. Krahn AD, Manfreda J, Tate R, Mathewson F, Cuddy T. Natural history of atrial fibrillation; incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med.* 1995 May;98:476–84.
113. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N–9N.
114. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupasis A, et al. Prevalence, age distribution and gender in patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155:469–73.
115. Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E, Sigfusson N, Hardarson T. Chronic atrial fibrillation-epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study. *Eur Heart J.* 1987;8:521–7.
116. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90: 286–92.



117. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93:606–12.
118. Lance Ceresne, Ross Upshur. Atrial fibrillation in primary care practice: prevalence and management. *BMC Fam Pract*. 2002;3:11.
119. Coats AJS and Shewan LG. Statement on Authorship and Publishing Ethics in the *International Journal of Cardiology*. *Int J Cardiol*. 2011; 153: 239-40.
120. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-Year follow-up in the Framingham study. *JAMA*. 1985;254: 3449–53.
121. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317: 669–74.
122. Levy S, Mareek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France; the ALFA study: the College of French cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028–35.
123. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373: 739–45.
124. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D' Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–4.
125. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105:687-93.
126. Wang TJ, Larson M, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920–5.
127. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al. For the V-HEFT VA cooperative studies group. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-HEFT studies. *Circulation*. 1993;87:VI102–10.

128. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M; en representación del Grupo de Atención Primaria de la sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
129. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(10):e143-6.
130. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864–2870.
131. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:14-9.
132. Ko DT, Alter DA, Austin PC, et al. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study. *Am Heart J*. 2008;155:324-31.
133. Varela-Roman A, Gonzalez-Juanatey JR, Basante P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2002;88:249-54.
134. Lardizabal JA, Deedwania PC. Atrial fibrillation in heart failure. *Med Clin North Am*. 2012;96:987-1000.
135. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049–56.
136. Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute: stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1995;26:1527–30.
137. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360:668-78.
138. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2012 Nov 27. [Epub ahead of print].
139. Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337–46.

140. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388–98.
141. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2007;28:2375–414.
142. Allender S, Scharbotough P, Peto V, et al. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition. London: British Heart Foundation; 2008.
143. Baena Díez JM, del Val Garcia JL, Tomas Pelegrina J, et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:367–73.
144. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341–81.
145. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:121–37.
146. Timmis AD, Feder G, Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution. *Heart.* 2007;93:786–91.
147. Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularization or both? Findings from a community cohort study. *Heart.* 2009;95:461–7.
148. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
149. Instituto Nacional de Estadística [página web]. Madrid: INE. [Búsqueda: 20 Agosto 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/>

150. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE trial). *Am J Cardiol.* 2009;104:1–4.
151. Poole-Wilson PA, Vokó Z, Kirwan BA, de Brouwer S, Dunselman PH, Lubsen J. ACTION investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1928–35.
152. Buckley BS, Simpson CR, McLernon DJ, Murphy AW, Hannaford PC. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ.* 2009;339:b3058.
153. Blackledge HM, Squire IB. Improving long-term outcomes following coronary artery bypass graft or percutaneous coronary revascularisation: results from a large, population-based cohort with first intervention 1995–2004. *Heart.* 2009;95:304–11.
154. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboys TB, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:294–9.
155. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–53.
156. Farkouh ME, Aneja A, Reeder GS, et al. Usefulness of diabetes mellitus to predict long-term outcomes in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2009;104:492–7.
157. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ.* 2006;332:1426.
158. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane review). The Cochrane library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
159. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318: 1730–7.

160. Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J*. 2006;27:1298–304.
161. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
162. Benderly M, Boyko V, Goldbourt U. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:297–304.
163. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925–32.
164. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
165. Buckley B, Murphy AW, Byrne M, Glynn L. Selection bias resulting from the requirement for prior consent in observational research: a community cohort of people with ischaemic heart disease. *Heart*. 2007;93:1116–20.
166. Shewan LG, Coats AJ. Ethics in the authorship and publishing of scientific articles. *Int J Cardiol*. 2010;144:1–2.
167. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011; 124:2145-54.
168. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59:371-81.
169. Franco M, Cooper R, Bilal U, Fuster V. Control de los factores de riesgo coronarios y terapias basadas en la evidencia: esfuerzos coordinados para la prevención cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:962-4.
170. Perk J, De-Backer G, Gohlke H, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (version 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:937.e1-e66.
171. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Editores: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012. p.10-34.

172. Salomaa V, Pääkkönen R, Hämäläinen H, Niemi M, Klaukka T. Use of secondary preventive medications after the first attack of acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:386-91.
173. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am J Med.* 2009;122:961.e7-13.
174. Mostaza JM, Lahoz C, Martín-Jadraque R, et al. PRESENAP study. Factors associated with the discontinuation of evidence-based cardiovascular therapies in patients with stable coronary artery disease: a primary care perspective. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:34-8.
175. Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Jan S, Patel M, Crystal S. Long-term adherence to evidence based secondary prevention therapies after acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2008;23:115-21.
176. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:48.
177. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1236-45.
178. Wang TY, Dai D, Hernandez AF, et al. The importance of consistent, high-quality acute myocardial infarction and heart failure care results from the American Heart Association's Get with the Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:637-44.
179. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012;67:977-84.
180. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D, Gore JM, Lindenauer PK, Goldberg RJ. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study. *Chest.* 2012;141:1441-8.



181. Garcia-Moll X, Fácila L, Conthe P, et al. ¿Cómo se usan los bloqueadores beta en España? Análisis de las limitaciones para su uso en medicina interna y cardiología: estudio CHARACTER-BETA. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:883-90.
182. Sanchez A, Silvestre C, Sauto R, Martínez C, Grandes G; PreDE research group. Feasibility and effectiveness of the implementation of a primary prevention programme for type 2 diabetes in routine primary care practice: a phase IV cluster randomised clinical trial. *BMC Fam Pract.* 2012;13:109.
183. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract.* 2012;66:289-98.
184. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
185. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria en type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
186. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
187. Parving HH, Lehner H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
188. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
189. Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J; En Nombre de Los Investigadores Del Registro Epices. Epidemiology of the subtypes of stroke in hospitalised patients attended by neurologists: results of the EPICES registry (I). *Rev Neurol.* 2012;54:385-93.
190. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.

191. Krumholz HM, Lin Z, Keenan PS, et al. Relationship between hospital readmission and mortality rates for patients hospitalized with acute myocardial infarction, heart failure, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:587-93.
192. Mant D, Del Mar C, Glasziou P, Knottnerus A, Wallace P, van Weel C. The state of primary-care research. *Lancet*. 2004; 364: 1004–1006.
193. Proceso de insuficiencia cardiaca. Área de referencia Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Edición bilingüe).2010 Edita: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela Depósito Legal: C 733-2010 Imprime: GRAFINOVA, S. A. - Santiago de Compostela.
194. Organización do proceso asistencial de cardiopatía isquémica crónica na área do complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Edición bilingüe) 2011. Edita: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela Depósito Legal: C 1482-2011 Imprime: GRAFINOVA, S. A. - Santiago de Compostela.





Capítulo 11

---

**APÉNDICES**





---

**APÉNDICE I (investigadores del Grupo Barbanza en cada estudio)****INVESTIGADORES DEL GRUPO BARBANZA-ESTUDIO DIABAR**

Germán Allut-Vidal, Jorge Alvear-García, Ricardo Besada-Gesto, Rubén Blanco-Rodríguez, Carmen Caneda-Villar, Paula de Blas Abad, Concepción de Frutos de Marcos, Rosa de la Fuente Mariño, Jerónimo Domínguez López, Jaime Dopico Pita, M<sup>a</sup> Jesús Eiris-Cambre, Antonio Fernández Seoane, José M<sup>a</sup> Fernández-Villaverde, José L. Gómez Vázquez, Genaro Gutiérrez-Fernández, Adoración Juiz Crespo, Ángel Lado-Llerena, Manuel Lado López, Javier Maestro-Saavedra, Augusto Nores-Lorenzo, Vicente Parga García, Carmen Pastor Benavent, Miguel Pérez-Llamas, Ana Ramos González, Esperanza Rodríguez Moldes, Manuel Sánchez-Loureiro, José A. Santos Rodríguez, Jorge Torres Colomer, Victorino Turrado Turrado, Leopoldo Vaamonde-Mosquera, Lucrecia Zugaza-Gurruchaga.

**INVESTIGADORES DEL GRUPO BARBANZA-ESTUDIO CIBAR**

Miguel Abad-Vila, Beatriz Aguado-Ortega, M<sup>a</sup> Luisa Alberte-Castiñeiras, Germán Allut-Vidal, Jorge Alvear-García, M<sup>a</sup> Jesús Arias-Gómez, M<sup>a</sup> Adela Balado-Carballido, Ricardo Besada-Gesto, M<sup>a</sup> Angélica Blanco-Iglesias, Rubén Blanco-Rodríguez, Concepción Blanco-Sánchez, Carmen Caneda-Villar, Ana Carvajal-de la Torre, Inmaculada Casado-Górriz, Jesús Combarro-Mato, Alberto del Alamo-Alonso, Paula de Blas-Abad, Concepción de Frutos-de Marcos, Rosa de la Fuente-Mariño, Manuel Devesa-Muñiz, Francisco Diz-Fernández, Jerónimo Domínguez-López, Jaime Dopico-Pita, M<sup>a</sup> Jesús Eiris-Cambre, Ramona Esteban Álvarez, Domingo Fabeiro-Romero, Antonio Fernández-Seoane, José M<sup>a</sup> Fernández-Villaverde, Benita García-Brión, M<sup>a</sup> Isabel Gómez-Fernández, José L. Gómez-Vázquez, Luis A. González-Rodríguez, Manuel González-Rodríguez, Genaro Gutiérrez-Fernández, Cristina Iglesias Díaz, Adoración Juiz-Crespo, Ángel Lado-Llerena, Manuel Lado-López, Ramón Lafuente-Taboada, José A. Lamelas-García, Rosa Liñares-Stolle, Francisco J. Maestro-Saavedra, Angélica Molina-Blanco, Augusto Nores-Lorenzo, Elena Outeiriño-López, Vicente Parga-García, M<sup>a</sup> Pilar Pascual-García, Carmen Pastor-Benavent, Concepción Pazo-Paniagua, Adolfo Pérez-Fernández, Miguel A. Pérez-Llamas, Pilar Ramos-Calviño, Ana Ramos-González, José M. Rodríguez-García, Esperanza Rodríguez-Moldes, Manuel Sánchez-Loureiro, José A. Santos-Rodríguez, Rogelio Seoane-Blanco, José M.

Solla-Camino, M<sup>a</sup> Mar Terceiro-Delgado, Jorge Torres-Colomer, Victorino Turrado-Turrado, Leopoldo Vaamonde-Mosquera, Luis A. Vázquez-Fernández, M<sup>a</sup> José Vázquez-López, José A. Vázquez-Mallo, Ana Veiga-Vázquez, Juan M. Vidal-Sampedro, Andrés Vizcaya-Ramos, Lucrecia Zugaza-Gurruchaga.

**INVESTIGADORES DEL GRUPO BARBANZA-ESTUDIO FABAR**

Germán Allut-Vidal, Jorge Alvear-García, Carmen Besada-Gesto, Ricardo Besada-Gesto, Rubén Blanco-Rodríguez, David Bouza-Álvarez, Carmen Caneda-Villar, Carmen Cerqueiras-Alcalde, Abel Coutado-Méndez, Paula de Blas-Abad, Concepción de Frutos-de Marcos, M<sup>a</sup> Jesús Eirís-Cambre, Ramona Esteban Álvarez, Mario Fandiño-Pazos, Juana Fernández-Moreno, José M<sup>a</sup> Fernández-Villaverde, José L. Gómez Vázquez, Genaro Gutiérrez-Fernández, Ángel Herrero-Suárez, Ángel Lado-Llerena, Manuel Lado López, Ramón Lafuente-Taboada, Rosa Liñares-Stolle, Javier Maestro-Saavedra, Virtudes Muiño-Vázquez, Augusto Nores-Lorenzo, Manuel Otero-Mata, Miguel Pérez-Llamas, José M. Rodríguez-García, Esperanza Rodríguez-Moldes, Manuel Sánchez-Loureiro, Victorino Turrado-Turrado, Leopoldo Vaamonde-Mosquera, M<sup>a</sup> José Vázquez-López, José A. Vázquez-Mallo, Javier Ventosa-Rial, Juan Vidal-Sampedro, Andrés Vizcaya-Ramos, Lucrecia Zugaza-Gurruchaga.

**INVESTIGADORES DEL GRUPO BARBANZA-ESTUDIO ICBAR**

Germán Allut-Vidal, Carmen Caneda-Villar, Carmen Cerqueiras-Alcalde, Alberto del Álamo-Alonso, Paula de Blas Abad, Jerónimo Domínguez.López, Jaime Dopico-Pita, M<sup>a</sup> Jesús Eirís-Cambre, Ramona Esteban-Álvarez, Domingo Fabeiro Romero, José M<sup>a</sup> Fernández-Villaverde, José L. Gómez-Vázquez, Genaro Gutiérrez- Fernández, Ángel Herrero-Suárez, Adoración Juiz-Crespo, Ángel Lado-Llerena, Manuel Lado-López, Rosa Liñares-Stolle, José M. López-Pérez, Javier Maestro-Saavedra, Virtudes Muiño-Vázquez, Manuel Otero-Mata, Carmen Pastor-Benavent, Concepción Pazo-Paniagua, Miguel A. Pérez-Llamas, José M. Rodríguez-García, Esperanza Rodríguez-Moldes, Manuel Sánchez-Loureiro, Victorino Turrado-Turrado, Leopoldo Vaamonde-Mosquera, María J. Vázquez- López, José A. Vázquez-Mallo, Javier Ventosa-Rial, Andrés Vizcaya-Ramos.

## APÉNDICE II (Artículos publicados)

### ARTÍCULO ORIGINAL

#### El sexo no condiciona diferencias en el pronóstico de pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes

Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Lilian Grigorian-Shamagian<sup>a</sup>, Vicente Parga-García<sup>c</sup>, María J. Eirís-Cambre<sup>d</sup>, Concepción de Frutos-de Marcos<sup>e</sup>, Carmen Caneda-Villar<sup>f</sup>, Rosa de la Fuente-Mariño<sup>g</sup>, Ana Ramos-González<sup>h</sup> y José R. González-Juanatey<sup>a</sup>, en representación del Grupo Barbanza

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial. SERGAS. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

<sup>c</sup>Centro de Salud. Ribeira. A Coruña. España.

<sup>d</sup>Centro de Salud. Muros. A Coruña. España.

<sup>e</sup>Centro de Salud. Padrón. A Coruña. España.

<sup>f</sup>Centro de Salud. Rois. A Coruña. España.

<sup>g</sup>Centro de Salud. Rianxo. A Coruña. España.

<sup>h</sup>Centro de Salud Federico Tapia. A Coruña. España.

ORIGINAL

#### Características clínicas y pronóstico de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica (estudio ICBAR)

Rafael Vidal-Pérez, Fernando Otero-Raviña, Jerónimo Domínguez-López, Domingo Fabeiro-Romero, José L. Gómez-Vázquez, Paula de Blas-Abad, María A. Juiz-Crespo, Carmen Pastor-Benavent, Esperanza Rodríguez-Moldes, José Castillo, José R. González-Juanatey, en representación de los investigadores del Grupo Barbanza

CARTA AL DIRECTOR

#### Definición y control de factores de riesgo en el superviviente a un ictus. Réplica

Rafael Vidal-Pérez<sup>a</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>c</sup>, Ángel Lado-Llerena<sup>d</sup>, Manuel Lado-López<sup>e</sup>, Victorino Turrado-Turrado<sup>f</sup>, Jaime Dopico-Pita<sup>g</sup>, José Castillo<sup>b</sup>, José R. González-Juanatey<sup>a</sup>; en representación del Grupo Barbanza

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. <sup>b</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. <sup>c</sup>Sección de Coordinación Asistencial. SERGAS. Santiago de Compostela. <sup>d</sup>Centro de Salud Outes. <sup>e</sup>Centro de Salud Vite-Santiago de Compostela. <sup>f</sup>Centro de Salud Concepción Arenal-Santiago de Compostela. <sup>g</sup>Centro de Salud Muros. A Coruña, España.

en las que se les hace un seguimiento de su ECV, por lo que estamos ante una población con ECV prevalente.

Aunque no se haya reflejado en el texto original de nuestro artículo, y para resolver las dudas que se pueden plantear tras la lectura de la carta, diremos que en nuestra cohorte, constituida por 473 pacientes crónicos con casi siete años de evolución desde el primer episodio cerebrovascular (ictus en el 68% de los casos), podemos distinguir un grupo de pacientes ( $n = 382$ ) que sólo tuvieron un episodio antes de la inclusión en el estudio y otro grupo ( $n = 91$ ) con recurrencias, en el cual 72 pacientes sufrieron dos episodios, 10 pacientes tuvieron tres, siete

la evaluación prospectiva de los pacientes en el ámbito de la atención primaria, que debe encaminarse a la evaluación periódica del control de los factores de riesgo vascular. Efectivamente, el control de la presión arterial resulta fundamental y, como se muestra en la discusión de ICBAR, el nivel de control de nuestros pacientes a la inclusión es ligeramente mejor que el de otros registros procedentes de atención primaria [2], sabiendo que existen múltiples razones para no alcanzar dicho control de forma eficaz [4].

Por último, y con respecto a la apreciación sobre la falta de precisión en la metodología utilizada para el control de la presión arterial en un período de ocho meses, queremos recordar

ARTICLE IN PRESS

IJCA-15898; No of Pages 7

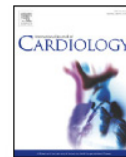
International Journal of Cardiology xxx (2013) xxx-xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: Long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study<sup>☆,☆☆</sup>

Rafael Vidal-Perez<sup>a,\*</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Manuel Lado-López<sup>c</sup>, Victorino Turrado-Turrado<sup>d</sup>, Esperanza Rodríguez-Moldes<sup>e</sup>, José L. Gómez-Vázquez<sup>f</sup>, Concepción de Frutos-de Marcos<sup>g</sup>, Paula de Blas-Abad<sup>h</sup>, Ricardo Besada-Gesto<sup>i</sup>, José Ramón Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup> and On behalf of the BARBANZA investigators

- <sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), SERGAS, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>b</sup> Dirección de Asistencia Sanitaria, SERGAS, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>c</sup> Centro de Saúde de Vite, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>d</sup> Centro de Saúde Concepción Arenal, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, SERGAS, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>e</sup> Centro de Saúde Os Mallos, Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña, SERGAS, A Coruña, Spain
- <sup>f</sup> Centro de Saúde de Ribeira, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Ribeira, Spain
- <sup>g</sup> Centro de Saúde de Padrón, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Padrón, Spain
- <sup>h</sup> Centro de Saúde de Porto do Son, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Porto do Son, Spain
- <sup>i</sup> Centro de Saúde de Rianxo, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Rianxo, Spain

ARTICLE IN PRESS

IJCA-14379; No of Pages 9

International Journal of Cardiology xxx (2012) xxx-xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study

Rafael Vidal-Perez<sup>a,\*</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Manuel Franco<sup>c</sup>, José M. Rodríguez García<sup>d</sup>, Rosa Liñares Stolle<sup>e</sup>, Ramona Esteban Álvarez<sup>f</sup>, Cristina Iglesias Díaz<sup>g</sup>, Elena Outeiriño López<sup>h</sup>, María José Vázquez López<sup>f</sup>, José Ramón Gonzalez-Juanatey<sup>a</sup> and on behalf of the BARBANZA investigators

- <sup>a</sup> Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>b</sup> Health Coordination Department, Galician Health Service, Spain
- <sup>c</sup> Department of Epidemiology, Atherothrombosis and Cardiovascular Imaging, National Center for Cardiovascular Research (CNC), Madrid, Spain
- <sup>d</sup> Pobra do Caramiñal Primary Care centre, Pobra do Caramiñal, Spain
- <sup>e</sup> Bertamirans Primary Care centre, Bertamirans, Spain
- <sup>f</sup> Rianxo Primary Care centre, Rianxo, Spain
- <sup>g</sup> Mera Primary Care centre, Oleiros, Spain
- <sup>h</sup> Novoa Santos Primary Care centre, Ourense, Spain

4. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:604-9.
5. Drozda Jr J, Messer JV, Spertus J, Abramowitz B, Alexander K, Beam CT, et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 performance measures for adults with coronary artery disease and hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association-Physician Consortium for Performance Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:316-36.
6. De la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, et al. Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:759-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.023>

### Cardiopatía isquémica en la mujer. Datos del estudio CIBAR

#### *Ischemic Heart Disease in Women. Data From BARIHD Study*

##### Sra. Editora:

La relación entre la cardiopatía isquémica y el sexo de los pacientes continúa estando vigente, dado que la estrategias de tratamiento y de prevención secundaria, así como sus resultados

en forma de pronóstico, siguen siendo diferentes para varones y mujeres, aunque sí podemos decir que se ha experimentado una mejora en la última década<sup>1-3</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es mostrar las diferencias en función del sexo en cuanto a características clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en una cohorte inicial de 1.108 pacientes con cardiopatía isquémica crónica procedentes de atención primaria (AP) y con una evolución mínima de 1 año tras el primer episodio.

### Cardiopatía isquémica y mujer: son necesarias más respuestas. Respuesta

#### *Ischemic Heart Disease and Women: More Answers Are Needed. Response*

##### Sra. Editora:

Agradecemos la carta de Escobar et al con relación a nuestros datos sobre la cardiopatía isquémica en la mujer<sup>1</sup>, aunque debemos hacer algunas matizaciones.

Efectivamente, en nuestro estudio se observa menor edad en el sexo femenino, lo que podría estar relacionado con el propio diseño del estudio, en el que se ha reclutado a pacientes con cardiopatía isquémica crónica, supervivientes a un síndrome coronario agudo y ya estabilizados, lo que excluye a pacientes más graves y con peor pronóstico, entre los que se encuentran las mujeres de más edad.

En nuestro artículo<sup>1</sup> ya indicamos que, debido al reducido número de mujeres en la muestra, es preciso valorar con cautela la ausencia de diferencias en el pronóstico, en lo cual podrían influir distintos aspectos, como la menor edad o la menor prevalencia de infarto de miocardio y enfermedad multivaso, así

como menos tiempo de evolución de la cardiopatía isquémica en las mujeres (8,0 ± 6,3 frente a 6,5 ± 5,2 años; p < 0,001). Asimismo, no podemos obviar la especial motivación de los médicos de atención primaria responsables del manejo de estos pacientes, que en otro estudio previo sobre insuficiencia cardiaca (GALICAP) se mostró como factor protector respecto a otros médicos<sup>2</sup>.

En cuanto a la realización de menos pruebas diagnósticas, concordamos en que podría explicarse por el perfil de presentación de la cardiopatía isquémica en las mujeres.

Aunque previamente ya habíamos publicado el grado de control de los factores de riesgo para la población total del estudio CIBAR<sup>3</sup>, mostramos los datos diferenciados por sexo en la figura, en la que se evidencian un peor control de la presión arterial, la obesidad y la colesterolemia en las mujeres.

Rafael Vidal-Pérez<sup>a,\*</sup>, Fernando Otero-Raviña<sup>b</sup>, Paula de Blas Abad<sup>c</sup> y José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup>, en representación de los componentes del grupo Barbanza

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Sección de Coordinación Asistencial, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>c</sup>Centro de Salud de Porto do Son, Porto do Son, A Coruña, España