

ORIGINAL

Mortalidad por cualquier causa e incidencia de enfermedad cardiovascular en hipertensos con perfil tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial en un ámbito poblacional español

Antoni Sicras-Mainar^{a,*}, Jaime Fernández de Bobadilla^b,
Ruth Navarro-Artieda^c y Javier Rejas-Gutiérrez^d

^aDirección de Planificación, Badalona Serveis Assistencials SA, Badalona, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^cServicio de Documentación e Información Médica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^dDepartamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Unidad Médica, Pfizer SA, Alcobendas, Madrid, España

Recibido el 8 de septiembre de 2009; aceptado el 25 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 8 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; Enfermedad cardiovascular; Riesgo; Mortalidad; España; Emplazamiento poblacional

Resumen

Objetivos: Las poblaciones mediterráneas se han asociado, tradicionalmente, con incidencias más bajas en enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, este dato no se puede homogeneizar para todo tipo de paciente. El objeto del estudio fue comparar la incidencia en ECV y la mortalidad por cualquier causa en pacientes hipertensos con perfil tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) con el resto de hipertensos.

Diseño: Análisis retrospectivo de una base de datos sanitaria. Pacientes hipertensos sin enfermedad cardiovascular conocida incluidos en el tratamiento antihipertensivo durante el año 2006 se siguieron durante 2 años consecutivos para comprobar la incidencia de muerte y los ECV. Los ECV incluían enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, angina, ictus, accidente isquémico transitorio y arteriopatía periférica. Los pacientes con el perfil tipo ASCOT y tipo ASCOT-Lipid Lowering Arm (LLA) se identificaron y se compararon con hipertensos sin estos perfiles.

Resultados: Se incluyó a un total de 11.104 sujetos en el análisis; edad media de $68,0 \pm 11,4$ años, el 41,6% varones. Más del 73% de los pacientes reunía criterios para considerarse con perfil tipo ASCOT. Los datos de mortalidad por cualquier causa fueron numéricamente más altos en los pacientes tipo ASCOT y ASCOT-LLA comparados con el resto; razón de tasas (intervalo de confianza del 95% = 1,3 [0,8–1,9] y 1,6 [0,9–2,8], respectivamente). Sin embargo, la incidencia de cualquier acontecimiento cardiovascular no mortal fue significativamente más alta tanto en tipo ASCOT como ASCOT-LLA (2,3 [1,8–2,8; $p < 0,001$] y 1,8 [1,3–2,4; $p < 0,001$], respectivamente).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asicras@bsa.cat (A. Sicras-Mainar).

KEYWORDS

Anglo-Scandinavian
Cardiac Outcomes
Trial study;
Cardiovascular
disease;
Risk;
Mortality;
Spain;
Population setting

Conclusiones: Los pacientes hipertensos en tratamiento tipo ASCOT presentan más probabilidades de tener cualquier ECV que los pacientes sin ese perfil en un contexto mediterráneo español.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

All-cause mortality and incidence of major cardiovascular events in hypertensive patients with ASCOT-type profile in a Spanish population setting

Abstract

Objectives: Mediterranean populations are traditionally considered to be associated with lower incidence of cardiovascular events (CVE). However, this might not be homogeneous throughout different patient strata. The goal was to compare the incidence of CVE and all-causes mortality in hypertensive patients with an ASCOT-type profile with that of the rest hypertensive subjects.

Methods: A retrospective analysis was carried out using a claim database. Hypertensive patients without known cardiovascular disease on antihypertensive therapy included during year 2006 were followed up for two consecutive years to ascertain the incidence of all-causes mortality and any CVE. CVE included any of the following: coronary heart disease, acute myocardial infarction (AMI), angina, stroke, transient ischemic attack (TIA) and peripheral artery disease. Patients with ASCOT and ASCOT-LLA type profiles were identified and compared with non-ASCOT-type profile hypertensive subjects.

Results: A total of 11,104 were included in the analysis; 68.0 ± 11.4 years, 41.6% males. More than 73% of subjects fulfilled criteria for ASCOT-type profile. All-causes mortality were numerically higher in ASCOT and ASCOT-LLA subjects compared with non-ASCOT-type; hazard ratio (95% CI) = 1.3 (0.8–1.9) and 1.6 (0.9–2.8), respectively. However, any-coronary event rate was significantly higher in ASCOT-type [2.3 (1.8–2.8), $p < 0.001$], as well as in ASCOT-LLA subjects [1.8 (1.3–2.4), $p < 0.001$].

Conclusions: Hypertensive patients on treatment with ASCOT-type profile are more likely to have any cardiovascular event than those hypertensive patients without ASCOT profile in a Mediterranean setting in Spain.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, y ocasionan un incremento en la utilización de los recursos sanitarios. Es conocido que la prevención cardiovascular se basa en la detección, el tratamiento y el adecuado control de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables: hipertensión arterial (HTA), diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad¹. En este aspecto, el aumento de la esperanza de vida está causando que la HTA sea uno de los principales factores de riesgo de las ECV, y constituye un importante problema de salud pública². En la población general adulta su prevalencia es de aproximadamente un 35%, y llega al 40% en edades medias y al 65% en las personas mayores de 60 años³. Diversos estudios de intervención farmacológica, incluso en las formas de HTA sistólica aislada, han demostrado un mayor beneficio en la reducción de los accidentes cerebrovasculares, y en menor medida en la cardiopatía isquémica (CI), debido a la naturaleza multifactorial de la aterosclerosis, sustrato anatomopatológico de esta enfermedad. Por tanto, las intervenciones sanitarias deben priorizarse sobre la base del conocimiento del impacto de cada posible intervención en el riesgo de la población, es decir, incidir no tanto en la necesidad de

controlar los FRCV sino en controlar el propio riesgo individual⁴⁻⁶.

Los estudios de incidencia llevados a cabo en población adulta española indican que la CI es una enfermedad frecuente. Las tasas anuales de infarto agudo de miocardio para personas de 25 a 74 años oscilan entre 135–210 casos por 100.000 personas-año en varones y entre 29–61 casos por 100.000 personas-año en mujeres. En la actualidad, la mayor incidencia puede observarse en el segmento de mayor edad, y la enfermedad constituye la primera causa específica de muerte de los ancianos de más de 65 años (el 15% de la mortalidad total)⁷⁻¹⁰. Otros estudios realizados en personas atendidas en centros de atención primaria (AP) mostraron que la incidencia de CI en población de alto riesgo cardiovascular era de más de 600/100.000, 4 veces superior a la de la población de bajo riesgo, y ambas superiores a las tasas en población general¹¹⁻¹³. Por otra parte, la enfermedad cerebrovascular, particularmente el ictus, supone una enorme carga global en nuestra sociedad, tanto en términos de pérdida de salud como económica¹⁴, y presenta una elevada morbilidad; en España es la segunda causa de muerte en los varones y la primera en las mujeres¹⁵. De lo anterior se deduce que el riesgo de desarrollar ECV, en cualquiera de sus variantes, aunque inferior en la población española en comparación con la de otros países de nuestro entorno sanitario, como pueden ser los del norte de

Europa^{1,16,17}, circunstancia que puede incidir tanto en la tasa de mortalidad de estos pacientes como en la incidencia de desarrollar ECV.

El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) fue un ensayo clínico aleatorio multicéntrico de carácter prospectivo, realizado en 19.257, pacientes hipertensos con edades entre 40 y 79 años que tenían al menos 3 factores de riesgo y sin historia de CI. Se comparó el efecto de 2 estrategias antihipertensivas iniciando el tratamiento con amlodipino o atenolol, sobre el desarrollo de enfermedad coronaria mortal y no mortal como variable primaria. Además, en aproximadamente la mitad de la muestra con niveles de colesterol total normales se evaluó el efecto de añadir atorvastatina a dosis de 10 mg/día sobre la variable primaria del estudio (ASCOT-Lipid Lowering Arm [LLA])^{18,19}. Cabe destacar, que mientras que en la prevención primaria de la ECV resulta imprescindible la consecución de los objetivos terapéuticos de control, la prevención secundaria debe tener como objetivo reducir el riesgo de un nuevo episodio y la muerte, además de mejorar la supervivencia de estos pacientes. En este aspecto, es notoria la falta de evidencias bibliográficas disponibles en la medida de la morbimortalidad del perfil de riesgo de los pacientes tipo ASCOT en nuestro país, información que sería relevante para evaluar la eficacia de planes específicos de prevención en poblaciones particulares. Además, la mayoría de los estudios epidemiológicos se han centrado en la población adulta de mediana edad, con escasa representación de los pacientes mayores.

El objetivo del estudio fue determinar las tasas de incidencia acumulada de mortalidad por cualquier causa y desarrollo de ECV en alguna de sus expresiones en una cohorte retrospectiva de sujetos españoles de 40 o más años durante un período de seguimiento de 2 años en un ámbito poblacional y en situación de práctica clínica habitual. Como objetivo secundario interesaba conocer si las tasas de mortalidad y ECV diferían en función de la presencia en los pacientes hipertensos del perfil tipo ASCOT y ASCOT-LLA con aquellas que presentaban los sujetos hipertensos sin ese perfil.

Material y métodos

Diseño general y población de estudio

Se realizó un estudio observacional y multicéntrico, naturalístico, a partir de la revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes seguidos en régimen ambulatorio incluidos en la base de datos sanitarios de Badalona Serveis Assistencials S.A. La población de estudio estuvo formada por personas de 6 centros reformados de AP (Apenins-Montigalà, Morera-Pomar, Montgat-Tiana, Nova Lloreda, La Riera y Martí Julià) gestionados por Badalona Serveis Assistencials S.A. que dan cobertura a una población urbana de unos 105.280 habitantes, de los que un 16,2% son mayores de 64 años. La población asignada fue en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, con predominio industrial. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes de 40 o más años, hipertensos en tratamiento farmacológico y en ausencia de enfermedad coronaria previa que demandaron asistencia durante el año 2006

(fig. 1). Se excluyó a los sujetos trasladados a otros centros, a los que no acudieron, a los desplazados o fuera de zona, a los que sólo se visitaron con los especialistas integrados y a los que fueron pérdidas durante el período de seguimiento (años 2007 y 2008).

Medida de la variable operacional y de la morbilidad

El paciente tipo ASCOT se definió como un sujeto con diagnóstico establecido de HTA, obtenido a partir de la Clasificación Internacional de la AP (CIAP-2), en el componente 7 de las enfermedades y los problemas de salud²⁰ (codificación: K86 y K87), en tratamiento farmacológico antihipertensivo y con al menos 3 FRCV y sin enfermedad coronaria conocida. Los factores de riesgo fueron: a) sexo (varones); b) edad mayor de 55 años; c) antecedente de diabetes mellitus (T90); d) fumador activo (P17); e) ictus o accidente isquémico transitorio previo (K90 y K91); f) arteriopatía periférica (todos los tipos); g) oligoalbuminuria; h) hipertrofia ventricular izquierda o alteraciones electrocardiográficas; i) antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, y j) cociente colesterol total/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad superior o igual a 6 U. Se estableció un promedio de FRCV tipo ASCOT por paciente. Como antecedentes personales o comorbilidades asociadas se consideraron las siguientes: obesidad (T82 o índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m²), alcoholismo (P15), todos los tipos de fallos orgánicos (insuficiencia cardíaca, hepática o renal), asma bronquial (R96), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (R95 u obstrucción crónica del flujo aéreo), demencia senil (P70), síndrome depresivo (P76), neoplasias malignas (todos los tipos) y fibromialgia (L18).

Durante el período de seguimiento (años 2007 y 2008), se contabilizó la mortalidad general por cualquier causa y los casos nuevos de ECV. Estos incluyeron la isquemia cardíaca (códigos: K74, K76; estable, inestable y otras) y el infarto agudo de miocardio (código: K75), según la definición de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud. Además, se registraron los casos nuevos de ictus o accidente isquémico transitorio y todos los tipos de arteriopatía periférica. El registro se obtuvo de los informes de alta procedentes de la atención especializada o a partir de la CIAP-2²⁰. La tasa de incidencia acumulada se definió como la proporción de individuos sanos que desarrollaron la enfermedad (número de casos nuevos que desarrollaron la enfermedad). La incidencia acumulada proporciona una estimación de la probabilidad o el riesgo de que un individuo libre de una determinada enfermedad la desarrolle durante un período específico de tiempo. La tasa de incidencia o densidad de incidencia se definió como el número de nuevos episodios entre el tiempo total de exposición de los pacientes, y se expresó en número de episodios por cada 1.000 pacientes/año. No se estandarizaron los resultados, puesto que la pirámide poblacional distribuida por edad y sexo de los pacientes estudiados fue similar a la de la población de Cataluña (Fuente: Instituto Nacional de Estadística). La carga de morbilidad general de cada paciente-año en el año 2006 se obtuvo a partir de: a) el índice de comorbilidad de Charlson²¹ (como una aproximación a la gravedad del paciente); b) el promedio de

diagnósticos/paciente/año, y c) los Adjusted Clinical Groups (ACG), un sistema de clasificación de pacientes por isoconsumo de recursos^{22,23}. Procedimiento: se realizó una conversión (*mapping*) de la CIAP a la Clasificación Internacional de Enfermedades 9 (CIE-9-MC). El algoritmo de funcionamiento del Grouper ACG[®] está constituido por una serie de pasos consecutivos hasta la obtención de los 106 ACG mutuamente excluyentes para cada paciente atendido. Para la construcción de un ACG se requiere la edad, el sexo y los diagnósticos codificados según la CIE-9-MC. El proceso de clasificación de CIE-9-MC en ACG consta de 4 etapas: las 2 primeras con el propósito de agrupar una serie de condiciones por similar consumo de recursos y las 2 últimas con el objetivo de combinar las agrupaciones más frecuentes; finalmente, cada paciente se asigna a un solo grupo. El aplicativo proporciona las bandas de utilización de recursos, con lo que cada paciente en función de su morbilidad queda agrupado en una de las 5 categorías mutuamente excluyentes (de 1=poca morbilidad a 5=elevada morbilidad).

Parámetros antropométricos, bioquímicos y uso de medicamentos

Los parámetros obtenidos fueron los siguientes: presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), índice de masa corporal (kg/m^2), glucemia basal (mg/dl), hemoglobina glucosilada (%), triglicéridos séricos, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (mg/dl), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (mg/dl) y creatinina sérica (mg/dl). Se siguieron los criterios de la National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III modificada²⁴. En todas las variables estudiadas se obtuvo el último valor registrado durante el período de estudio. En control óptimo de la HTA (objetivos terapéuticos de control) se estableció para niveles inferiores a 140/90 mmHg e inferiores a 130/80 mmHg en los pacientes diabéticos con enfermedad vascular previamente establecida o fallo renal, según los criterios de la ESH/ESC⁶. El uso de determinados medicamentos se obtuvo a partir de las recetas retiradas de la oficina de farmacia, según el aplicativo de seguimiento de la prescripción farmacéutica del CatSalut, y se seleccionaron determinados grupos terapéuticos o principios activos a partir de la clasificación ATC²⁵: a) hipolipemiantes (B04; atorvastatina, otras estatinas y fibratos); b) antihipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas del calcio, inhibidores del sistema reninaangiotensinaaldosterona y alfabloqueadores), en monoterapia o en combinación, y c) uso regular de ácido acetilsalicílico.

Grupos de estudio

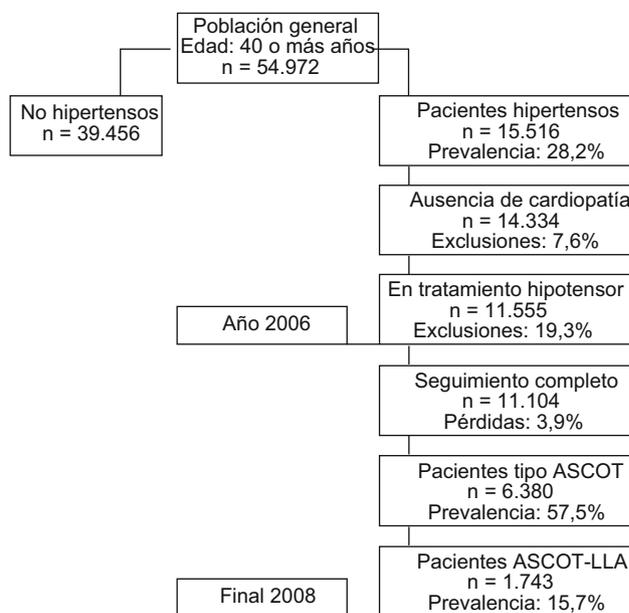
Se formaron 2 grupos de estudio en función de la presencia o la ausencia de los criterios de los pacientes tipo ASCOT^{18,19}. Este último constituyó el grupo de referencia. Los criterios ASCOT que se tuvieron en cuenta fueron los mencionados previamente. Se formó además un subgrupo de pacientes tipo ASCOT según cumplieran los criterios de la rama LLA (colesterol total inferior o igual a 250 mg/dl y sin tratamiento hipolipemiente, pero con el resto de criterios ASCOT), que se denominó grupo con perfil ASCOT-LLA.

Confidencialidad de los datos y análisis estadístico

Como paso previo al análisis, y en particular a la fuente de información perteneciente a las historias clínicas informatizadas (OMIAPWIN), se revisaron cuidadosamente los datos, se observaron sus distribuciones de frecuencia y se buscaron posibles errores de registro. En todos los casos se respetó la confidencialidad de los registros marcada por la ley (LO 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal), y se obtuvo una base de datos para el análisis estadístico que no contenía ningún dato que posibilitara la identificación de los pacientes.

Se efectuó un análisis estadístico descriptivounivariante con valores de porcentaje, media, desviación típica e intervalos de confianza (IC) del 95%. Se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis bivariante se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y t de Student o ANOVA o sus correspondientes pruebas no paramétricas cuando no se cumplían las condiciones de aplicación de las pruebas. Se calcularon las tasas acumuladas expresadas por 1.000 pacientes-año y las razones de tasas de incidencia para cada variable resultado analizada. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox sin variables de ajuste para valorar la intensidad de la asociación de las tasas de incidencia en cada grupo de estudio sobre el de referencia en cada una de las variables resultado analizadas.

Para las comparaciones de las tasas de incidencia de ECV en los pacientes con perfil ASCOT-LLA y los pacientes con este perfil en el estudio ASCOT-LLA original¹⁹, se utilizaron programas escritos de SPSS y se calculó la razón de tasas de incidencia con sus IC del 95% y el test de Mantel-Haenszel para obtener los valores de significación estadística. Se utilizó el programa SPSSWIN versión 17 y se estableció un nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$.



Esquema general del estudio: Seguimiento durante los años 2007 y 2008.

Resultados

De una selección inicial de 54.972 sujetos de 40 o más años asignados y atendidos en los 6 centros, se seleccionó a 15.516 pacientes hipertensos con una prevalencia de HTA

del 28,2% (IC del 95%: 27,5–28,9) (fig. 1). Finalmente, se seleccionó a 11.104 pacientes en tratamiento farmacológico antihipertensivo y sin enfermedad coronaria conocida. En la [tabla 1](#) se describen las características generales de la serie y las comorbilidades asociadas de los pacientes hipertensos

Tabla 1 Características generales de la serie estudiada. Comorbilidades y tratamiento de los pacientes hipertensos tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial y tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm en comparación con la población de referencia^a

Grupos de estudio	Población de referencia	Tipo ASCOT	Tipo ASCOT-LLA	Total
<i>Sujetos</i>	n = 4.724	n = 6.380	n = 1.743	n = 11.104
Edad media, años	66,3±12,5	69,3±10,4*	70,7±10,5*	68,0±11,4
Rangos de edad: 40-64 años	45,7	33,9	31,4	38,9
65-79 años	39,8	51,3	49,5	46,4
≥80 años	14,5	14,8*	19,0*	14,7
Promedio de episodios/año	6,8±3,9	7,7±4,0*	7,4±4,1**	7,3±4,0
Promedio del índice de Charlson	0,4±0,8	1,0±1,2*	1,0±1,1*	0,7±1,1
Promedio de BUR	2,8±0,6	3,0±0,6*	3,0±0,6*	2,9±0,6
<i>Factores de riesgo tipo ASCOT</i>				
Sexo, varones	21,4	56,6*	68,9*	41,6
Edad >55 años	78,8	93,0*	95,9*	87,0
Diabetes mellitus	3,8	43,0*	40,6*	26,3
Dislipidemia	27,8	65,7*	–	49,5
Fumadores activos	5,4	22,5*	26,3*	15,2
Ictus/AIT previos	1,2	9,3*	11,1*	5,9
Arteriopatía periférica	0,5	6,3*	6,9*	3,9
Oligoalbuminuria	5,6	36,5*	49,2*	22,1
HVI/alteraciones del ECG	9,7	43,6*	53,0*	29,2
Antecedentes familiares cardíacos	2,3	8,7*	9,2*	6,0
Promedio de FRCV tipo ASCOT	1,5±0,6	3,9±1,1*	3,8±1,2*	2,9±1,5
<i>Comorbilidades asociadas</i>				
Obesidad	46,4	49,0**	45,3	47,8
Alcoholismo	0,9	3,5*	3,5*	2,4
Insuficiencias orgánicas	9,6	16,2*	15,8*	13,4
Asma bronquial	5,5	4,5	4,1	4,9
Enfermedad pulmonar obstructiva	3,2	8,4*	10,7*	6,2
Demencias (todos los tipos)	2,2	2,6	3,1**	2,5
Síndrome depresivo	20,6	17,6	14,4*	18,9
Neoplasias malignas	7,3	7,7	9,3**	7,6
Fibromialgia	3,8	2,1	1,0	2,8
<i>Tratamiento farmacológico</i>				
Hipolipemiente	22,0	54,1*	–	40,4
Atorvastatina	20,2	21,9	–	21,5
Otros hipolipemientes	78,3	75,4	–	76,1
Combinaciones	1,5	2,7**	–	2,4
Antihipertensivo				
Monoterapia	43,5	33,4	34,2	37,7
Combinación de 2 fármacos	38,7	47,7	46,8	43,9
Combinación de 3 + fármacos	17,8	18,9*	19,0*	18,4
Promedio de fármacos	2,3±1,3	2,5±1,3*	2,5±1,3*	2,4±1,3
Uso de ácido acetilsalicílico	10,9	28,8*	25,6*	21,2

AIT: accidente isquémico transitorio; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; BUR: bandas de utilización de recursos; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

*p<0,001.

**p<0,05.

^aValores expresados en porcentaje o media±desviación estándar.

tipo ASCOT y ASCOT-LLA en comparación con la población de referencia. La prevalencia del paciente tipo ASCOT fue del 57,5% (IC del 95%: 56,6–58,4) y la del ASCOT-LLA fue del 15,7% (15,0–16,4). Los sujetos tipo ASCOT mostraron una media de edad superior (69,3 frente a 66,3 años; $p < 0,001$) y una mayor proporción de varones (el 56,6 frente al 21,4%; $p < 0,001$). La carga de morbilidad general fue mayor en los pacientes tipo ASCOT, tanto el promedio de episodios/año (7,7 frente a 6,8), de bandas de utilización de recursos/año (3,0 frente a 2,8) como del índice de Charlson (1,0 frente a 0,4) ($p < 0,001$). Estos pacientes mostraron mayor promedio de FRCV (3,9 frente a 1,5), tratamiento hipolipidemiante (el 54,1 frente al 22,0%) y fármacos antihipertensivos (2,5 frente a 2,3) ($p < 0,01$). Todas las comorbilidades cardiovasculares fueron superiores, entre las que destacan la dislipidemia (65,7%), la obesidad (49,0%) y la diabetes mellitus (43,0%) ($p < 0,001$). Diferencias semejantes se observaron al comparar los pacientes con subtipo ASCOT-LLA con el grupo de referencia (tabla 1).

La distribución de los parámetros clínicos de los pacientes tipo ASCOT (tabla 2) muestra un peor control en glucemia basal (116,4 frente a 97,9 mg/dl), pero sobre todo en el grado de control óptimo de la presión arterial (el 36,4 frente al 57,0%) ($p < 0,001$) o peor aún cuando se compara con el subgrupo ASCOT-LLA (el 33,5 frente al 57,0%) ($p < 0,001$). En general, se observan diferencias estadísticamente significativas, tanto en el grupo ASCOT como en el subtipo ASCOT-LLA, cuando se comparan los parámetros analíticos frente al grupo de referencia en línea con lo esperado según las variables de agrupación y los FRCV.

En las tablas 3 y 4 se detalla la incidencia acumulada de CI en los pacientes tipo ASCOT y ASCOT-LLA con respecto al grupo de referencia respectivamente. Las tasas de incidencia

de los ECV analizados fueron significativamente mayores en el grupo tipo ASCOT que en la población de referencia. Incluso la tasa de incidencia de fallecimientos por cualquier causa fue numéricamente más elevada en los pacientes con perfil ASCOT (4,54 frente a 3,54 fallecimientos por 1.000 sujetos/año), sin alcanzar significación estadística. Por la intensidad de la asociación (razón de tasas > 3), es de resaltar la tasa de incidencia significativamente mayor de angina estable y el infarto de miocardio y, en general, de la CI considerada globalmente en el paciente tipo ASCOT frente al grupo de referencia. Estos resultados se reprodujeron parcialmente cuando se compararon los pacientes del subgrupo ASCOT-LLA con el grupo de referencia. Aunque con menor tamaño muestral, que hizo que los IC del 95% fueran muy amplios, los pacientes con este subtipo de perfil mostraron una incidencia significativamente mayor de CI de forma global, enfermedad cerebrovascular en cualquier forma de presentación y, en general, una incidencia significativamente mayor de cualquier episodio cardiovascular: 25,57 frente a 13,30 ECV por 1.000 sujetos-año (tabla 4) ($p < 0,001$).

En la tabla 5 se muestran los resultados de la comparación de las tasas de incidencia de muerte por cualquier causa y ECV comparables entre los pacientes españoles con perfil ASCOT-LLA y la rama tratada con placebo del estudio ASCOT-LLA, en los que se muestra que las tasas de incidencia de ECV en la población española son semejantes a las observadas en los pacientes no tratados con hipolipidemiantes en el estudio ASCOT-LLA si exceptuamos las tasas de mortalidad por cualquier causa que fueron significativamente inferiores en la población española (un 56% en promedio; $p < 0,001$) (tabla 5) y las tasas de angina estable y arteriopatía periférica que fueron significativamente más altas en la población

Tabla 2 Distribución de los parámetros clínicos y grado de control de la hipertensión arterial de los pacientes tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial y Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm en comparación con la población de referencia^b

Grupos de estudio	Población de referencia	Tipo ASCOT	Tipo ASCOT-LLA	Total
<i>Sujetos</i>	n = 4.724	n = 6.380	n = 1.743	n = 11.104
PA sistólica, mmHg	136,1 ± 16,2	136,8 ± 16,1*	137,3 ± 16,0*	136,5 ± 16,2
PA diastólica, mmHg	79,0 ± 9,8	77,1 ± 10,0**	77,2 ± 10,2**	77,9 ± 10,0
Índice de masa corporal, kg/m ²	30,2 ± 5,2	30,0 ± 4,8*	29,5 ± 4,6**	30,1 ± 5,0
Glucemia basal, mg/dl	97,9 ± 17,8	116,4 ± 36,5**	115,2 ± 36,4**	108,8 ± 31,6
Hemoglobina glucosilada, %	5,5 ± 1,2	6,3 ± 1,4**	6,5 ± 1,5**	6,1 ± 1,4
Triglicéridos séricos, mg/dl	120,0 ± 61,8	144,8 ± 85,3**	117,0 ± 59,5	134,7 ± 77,5
Colesterol total, mg/dl	211,3 ± 34,8	200,4 ± 39,1**	195,4 ± 31,8**	204,9 ± 37,7
cHDL, mg/dl	62,5 ± 16,4	56,7 ± 15,5**	57,6 ± 15,5**	59,1 ± 16,1
cLDL, mg/dl	125,9 ± 31,0	116,2 ± 33,5**	115,3 ± 28,2**	120,1 ± 32,9
Creatinina sérica, mg/dl	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,5**	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5
Ratio CT/cHDL, mg/dl	3,6 ± 1,3	3,8 ± 1,2**	3,6 ± 1,3	3,7 ± 1,2
Ratio CT/cHDL, %	3,0	3,9*	2,3	3,5
Objetivos terapéuticos ^a , %	57,0	36,4**	33,5**	45,2

ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CT: colesterol total; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

^aControl óptimo de la PA según criterios de la ESH/ESC¹⁴.

^bValores expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 3 Tasa de incidencia y razón de tasas de fallecimientos por todas las causas y episodios de enfermedad cardiovascular por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de pacientes tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial y población de referencia

Grupos de estudio	Población de referencia (n = 4.724)		ASCOT (n = 6.380)		Razón de tasas (IC del 95%)
	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	
<i>Fallecimiento (todas las causas)</i>	33 (0,7)	3,54	56 (0,5)	4,54	1,3 (0,8–1,9)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	40 (0,8)	4,29	171 (1,8)	13,87	3,1 (2,2–4,4)*
Angina estable	28 (0,6)	3,00	120 (1,9)	9,73	3,2 (2,1–4,7)*
Otros tipos de angina	1 (0,1)	0,11	12 (0,2)	0,97	8,8 (1,1–9,9)**
IAM	11 (0,2)	1,18	49 (0,8)	3,97	3,3 (1,7–6,4)*
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	58 (1,2)	6,22	126 (2,0)	10,22	1,6 (1,2–2,2)**
AIT	12 (0,3)	1,29	33 (0,5)	2,68	2,1 (1,1–4,0)**
Ictus	46 (1,0)	4,94	93 (1,5)	7,54	1,5 (1,1–2,2)**
<i>Arteriopatía periférica</i>	35 (0,7)	3,75	111 (1,7)	9,00	2,4 (1,6–3,5)*
<i>Cualquier episodio cardiovascular no mortal</i>	124 (2,6)	13,30	371 (5,8)	30,09	2,3 (1,8–2,8)*

AIT: accidente isquémico transitorio; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; TI: tasa de incidencia.

*p<0,001.

**p<0,05.

Tabla 4 Tasa de incidencia y razón de tasas de fallecimientos por todas las causas y episodios de enfermedad cardiovascular por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de pacientes tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm y población de referencia

Grupos de estudio	Población de referencia (n = 4.724)		ASCOT-LLA (n = 1.743)		Razón de tasas (IC del 95%)
	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	
<i>Fallecimiento (todas las causas)</i>	33 (0,7)	3,54	19 (1,1)	5,58	1,6 (0,9–2,8)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	40 (0,8)	4,29	31 (1,8)	9,11	2,1 (1,3–3,4)*
Angina estable	28 (0,6)	3,00	23 (1,3)	6,76	2,2 (1,3–3,9)*
Otros tipos de angina	1 (0,1)	0,11	1 (0,1)	0,29	2,7 (0,8–9,8)
IAM	11 (0,2)	1,18	7 (0,4)	2,06	1,7 (0,7–4,5)
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	58 (1,2)	6,22	32 (1,8)	9,40	1,5 (1,1–2,3)*
AIT	12 (0,3)	1,29	12 (0,7)	3,53	2,7 (1,2–6,1)*
Ictus	46 (1,0)	4,94	20 (1,1)	5,88	1,2 (0,7–2,1)
<i>Arteriopatía periférica</i>	35 (0,7)	3,75	24 (1,4)	7,05	1,9 (1,1–3,1)*
<i>Cualquier episodio cardiovascular no mortal</i>	124 (2,6)	13,30	87 (5,0)	25,57	1,8 (1,3–2,4)**

AIT: accidente isquémico transitorio; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; TI: tasa de incidencia.

*p<0,05.

**p<0,001.

española (un 113 y un 184%, respectivamente, en promedio; p<0,001 en ambos casos) (tabla 5).

Discusión

La principal aportación de nuestro estudio indica que los sujetos con perfil tipo ASCOT en situación de práctica

clínica habitual representan un grupo de pacientes hipertensos frecuente, que se atienden en nuestras consultas a diario, y que, como era de esperar, presentan una tasa de incidencia de ECV significativamente superior que el resto de pacientes hipertensos sin el mencionado perfil de riesgo. Esta elevada tasa de incidencia de ECV se mantiene incluso en el subtipo de pacientes con perfil ASCOT-LLA, es decir,

Tabla 5 Tasa de incidencia y razón de tasas de fallecimientos por todas las causas y episodios de enfermedad cardiovascular por cada 1.000 pacientes-año en el grupo de pacientes tipo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm de la población de Badalona comparado con los pacientes de la rama Lipid Lowering Arm del estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial original sin tratamiento hipolipidemiante

Grupos de estudio	ASCOT-LLA (estudio original) (n = 5.137)		ASCOT-LLA (Badalona) (n = 1.743)		Razón de tasas (IC del 95%)
	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	Episodios, n (%)	TI por 1.000 personas/año	
Fallecimiento (todas las causas)	212 (4,1)	12,8	19 (1,1)	5,6	0,44 (0,27–0,70)***
Cardiopatía isquémica ^a	154 (3,0)	9,4	31 (1,8)	9,1	0,96 (0,65–1,41)
Angina estable	56 (1,1)	3,2	23 (1,3)	6,8	2,13 (1,31–3,45)**
Otros tipos de angina ^b	24 (0,5)	1,4	1 (0,1)	0,3	0,21 (0,03–1,58)*
IAM ^c	74 (1,4)	4,6	7 (0,4)	2,1	0,62 (0,28–1,36)
Ictus	121 (2,4)	7,4	20 (1,1)	5,9	0,80 (0,50–1,28)
Arteriopatía periférica	41 (0,8)	2,5	24 (0,7)	7,1	2,84 (1,72–4,70)***
Cualquier episodio cardiovascular no mortal ^d	486 (9,5)	30,6	87 (5,0)	25,6	0,84 (0,67–1,05)

ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; BSA: Badalona Serveis Assistencials S.A.; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; TI: tasa de incidencia.

*p < 0,1.

**p < 0,01.

***p < 0,001 (test de Mantel-Haenszel). Razón de tasas estimadas con programas escritos en SPSS a partir de los datos originales extraídos del estudio ASCOT y base de datos de BSA.

^aAngina estable+angina inestable+IAM mortal y no mortal en el estudio ASCOT original.

^bIncluye angina inestable sólo en el estudio ASCOT original.

^cIncluye también infarto mortal en el estudio ASCOT original.

^dIncluye también procedimientos cardiovasculares en el estudio ASCOT original.

con niveles de colesterol total en el límite de la normalidad o normales, si bien algo menos firme que el perfil ASCOT debido al menor número de efectivos evaluados que amplían excesivamente los IC del 95% de las mencionadas tasas de incidencia. De hecho, tanto en el caso del ictus como del infarto agudo de miocardio, las tasas de incidencia en el subgrupo ASCOT-LLA no alcanzaron la significación estadística dado el escaso número de episodios observados. El estudio incluye una amplia serie numérica de personas hipertensas en tratamiento farmacológico (n = 11.104), y de estas, una importante representación de pacientes octogenarios (el 14,7%; pacientes que se tienden a excluir de los estudios experimentales), aspecto que puede realzar la consistencia de los resultados. Además, se incluyen tasas de incidencia acumulada de angina, circunstancia menos cuantificada habitualmente en los estudios revisados. Otra aportación importante es el ajuste de la morbilidad a partir de un sistema de clasificación de pacientes, como son los ACG^{22,23}.

En algunas poblaciones específicas las cifras observadas de episodios cardiovasculares fueron superiores. Así, en la cohorte de Manresa⁸, constituida por trabajadores varones con elevada proporción de fumadores activos y de mayor promedio de edad, la incidencia de CI fue aproximadamente de 5/1.000 pacientes-año. De igual forma, el estudio DRECE²⁶, realizado con pacientes pertenecientes a diversos centros de AP de toda España, encontró que la incidencia de CI en población de alto riesgo cardiovascular era de 6,9/1.000 pacientes-año, 4 veces superior a la de la población de bajo riesgo. El estudio ZACARIS²⁷, de diseño

similar, obtuvo resultados de 6,4/1.000 pacientes-año en hombres y de 4/1.000 pacientes-año en mujeres. En la parte española del estudio REACH, recientemente publicado²⁸, también se observó un aumento de la incidencia de mortalidad anual por cualquier causa y de episodios cardiovasculares asociado al número de territorios vasculares afectados por la enfermedad aterotrombótica o por la presencia de FRCV. Asimismo, y salvando los aspectos de diseño metodológico y temporal, las tasas de incidencia de nuestro estudio en pacientes tipo ASCOT son similares a las descritas en otros clásicos estudios de cohortes realizados en Europa^{29,30} y Norteamérica^{31,32}. En el estudio de Róterdam²⁹, por ejemplo, las tasas de incidencia fueron de 12/1.000 personas-año en varones y de 7/1.000 personas-año en mujeres. En el Cardiovascular Health Study³¹ la incidencia fue de 2,1/1.000 personas-año en varones y de 7,9/1.000 personas-año en mujeres. La incidencia estaba también intensamente asociada a la edad, y aumentaba de 7,8 en los individuos de 65–69 años a 26,0 en los de edad superior o igual a 85 años. Dado que los ancianos españoles, como los adultos de mediana edad, muestran elevada prevalencia de FRCV, es probable que la paradoja de una baja incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en el sur de Europa, a pesar de la elevada prevalencia de FRCV, se dé también en edades avanzadas^{29–33}. En este sentido, y aún a pesar de las limitaciones que supone la comparación indirecta de 2 aproximaciones de investigación tan diferentes, en nuestro estudio hemos observado que los pacientes españoles hipertensos con perfil tipo ASCOT-LLA (colesterol total inferior o igual a 250 mg/dl) presentan tasas de incidencia

de ECV similares o incluso superiores para el caso de la angina y la arteriopatía periférica (el 113 y el 184%, respectivamente, más elevado) que los pacientes con ese mismo perfil incluidos en la rama LLA del estudio ASCOT original¹⁹, si bien esta comparación debería tomarse con cautela dado que la comparabilidad de estas 2 poblaciones es difícil de establecer debido a los diseños de los estudios (ensayo clínico frente a estudio de cohortes retrospectivo), a la duración del seguimiento (3,3 frente a 2 años) y al cómputo de ECV (muerte cardiovascular por CI incluida en el estudio ASCOT original).

Es indudable que la prevención primaria farmacológica de la HTA debe acompañarse de cambios en el estilo de vida e integrarse en el conjunto de iniciativas terapéuticas destinadas a reducir el riesgo cardiovascular general de la población. Las intervenciones, en línea con las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, deben ajustarse al riesgo basal de los pacientes con objetivos de control que difieren en relación con este riesgo. Diversos estudios han señalado la potenciación recíproca de la eficacia del tratamiento farmacológico de la HTA y la dislipidemia. Los datos obtenidos al analizar la evolución de los marcadores de daño orgánico subclínico (hipertrofia ventricular izquierda y espesor de íntima-media carotídea) en diabéticos son un buen ejemplo de la necesidad de intervención multifactorial en relación con el riesgo, circunstancia muy relacionada con los pacientes hipertensos tipo ASCOT^{13,14}.

En nuestro estudio los valores de control óptimo de la HTA son sensiblemente más altos que en otras series publicadas. A modo de ejemplo, en los últimos años se situaba en torno al 30–36%, y era menor en los pacientes diabéticos. En este colectivo de pacientes el objetivo para alcanzar por la estrategia terapéutica es también inferior al de la población general hipertensa y, por tanto, más difícil de conseguir. No sólo porque las cifras sean más bajas, sino porque también tenemos que considerar la lesión estructural del vaso arterial: remodelado hipertrófico, rigidez y mayor lesión endotelial. Aspectos que repercuten en una mayor dificultad en el propio descenso de presión arterial, tal como han demostrado diferentes estudios de prevención de morbimortalidad^{34,35}.

Merece la pena señalar por separado los resultados de las tasas de mortalidad por cualquier causa halladas en nuestro estudio. En este sentido, aunque las tasas de incidencia fueron numéricamente más elevadas en los pacientes con perfil ASCOT, no llegaron a alcanzar el nivel de significación como podría esperarse a priori por la agregación de los FRCV, ni en el perfil ASCOT global ni en el subtipo LLA. La explicación para este hallazgo cabe buscarla, en primer lugar, en que en nuestra base de datos no es posible extraer la causa de la muerte del sujeto, por lo que no podemos saber si se trata de una muerte cardiovascular, y, en segundo lugar, porque dado el tipo de estudio no se puede descartar una posible pérdida de información o una falta de registro del fallecimiento de individuos cubiertos por este proveedor sanitario. Finalmente, porque el tamaño de los efectivos analizados es pequeño, circunstancia que hace que los IC sean demasiado amplios. Es posible que un seguimiento más prolongado de los pacientes que hubiera permitido aumentar el número de episodios registrados pudiera haber dado lugar a que se observaran diferencias más firmes. Estas mismas consideraciones son aplicables a la comparación con

el estudio ASCOT original, en el que se observó una tasa de muertes por cualquier causa sensiblemente menor. Además, también cabe resaltar el diferente método seguido para recabar la información; mientras que en los ensayos clínicos existe un sesgo de sobrestimación por el elevado grado de registro de los datos concernientes a los pacientes, los estudios de cohortes retrospectivos adolecen del problema de infrarregistro y pérdida de información.

Las posibles limitaciones del análisis que se presentan en este trabajo, además de las señaladas, inciden en la categorización de la enfermedad y en la medida de las variables, atribuibles al sistema de información desarrollado. Por tanto, en el artículo se muestran las limitaciones propias de los estudios retrospectivos: el infrarregistro de la enfermedad o la posible variabilidad de los profesionales en la utilización habitual de las diferentes medidas de cribado clínico, por citar algunos ejemplos. Futuras investigaciones hacen necesario disponer de estudios de coste/efectividad y de demora diagnóstica y de tratamiento, tanto de la HTA como de la CI. El éxito de la atención a los pacientes con enfermedades crónicas, como debería basarse en intervenciones de equipos pluridisciplinarios que promuevan intervenciones efectivas en las que los pacientes estén altamente comprometidos en su autocuidado. En general, será necesario disponer de mayor información sobre el grado de control de la HTA en condiciones reales de práctica clínica. Además, deberemos considerar prioritariamente a la población de alto riesgo de presentar una ECV.

Lo conocido sobre el tema

- Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son frecuentes en los países occidentales y se relacionan con factores de riesgo, algunos modificables, como el tabaquismo o la hipertensión arterial, y otros no modificables, como la edad o el sexo.
- Se cree que la incidencia de ECV y mortalidad por esta causa se considera más baja en los países mediterráneos en todos los grupos de riesgo considerados.
- El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial demostró que la reducción del colesterol en pacientes hipertensos con 3 o más factores de riesgo cardiovascular y colesterol normal se beneficiaban de una reducción del riesgo de episodios cardiovasculares.

Qué aporta este estudio

- Los resultados encontrados en este estudio muestran que el riesgo de episodio cardiovascular se relaciona estrechamente con el número de factores de riesgo cardiovascular presentes en el paciente.
- Mientras que de forma general el riesgo de un episodio cardiovascular puede ser inferior en población mediterránea con relación a la del norte de Europa, este estudio indica que este riesgo no difiere mucho entre países con pacientes de riesgo elevado de episodio cardiovascular (perfil de paciente tipo estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).

En conclusión, los pacientes españoles hipertensos que acumulan FRCV hasta alcanzar el llamado perfil tipo ASCOT presentan una elevada tasa de incidencia de episodios cardiovasculares, significativamente superior a la que muestran los sujetos hipertensos sin ese perfil en nuestro medio sanitario. Con las limitaciones mencionadas, las tasas de incidencia de ECV encontradas en nuestros pacientes tipo ASCOT con niveles de colesterol total normal y, por tanto, sin recibir tratamiento hipolipemiante no parecen ser diferentes de las observadas en este mismo tipo de paciente incluido en el estudio ASCOT original que tampoco recibió tratamiento hipolipemiante.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer las aportaciones realizadas por Cristina Sánchez-Maestre y Silvia Fernández por su colaboración en el diseño del estudio y por sus valiosos comentarios en la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Este trabajo recibió una ayuda no condicionada de Pfizer S.A. Javier Rejas es empleado de Pfizer S.A. Los otros autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con Pfizer.

Bibliografía

- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:675-87.
- Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramirez 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.
- Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353-62.
- Roca-Cusachs A. Control de la hipertensión arterial: la asignatura pendiente. *Hipertensión*. 2007;24:1-3.
- Brotos C. Control de los factores de riesgo cardiovascular en Atención Primaria. ¿Controlamos los factores o controlamos el riesgo? *Med Clin (Barc)*. 2005;124:415-6.
- Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 968. e1-e94.
- Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monerde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: The MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.
- Marrugat J, Elosua 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.
- Tomàs L, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintro 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.
- Novella B, Alonso M, Rodríguez-Salvanés F, Susi R, Reviriego B, Escalante L, et al. Incidencia a diez años de infarto de miocardio fatal y no fatal en la población anciana de Madrid. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1140-9.
- Marrugat J, Medrano MJ, Tresserras R. La cardiopatía isquémica como causa principal de muerte en España: realidad epidemiológica, necesidades asistenciales y de investigación. *Clin Invest Arterioscl*. 2001;13:262-70.
- Marín A, Bárcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, González JS, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica en un país mediterráneo. *Clin Drug Invest*. 2002;22:241-51.
- García J, Elosúa R, Tormo MJ, Audicana C, Zurriaga O, Segura A, et al. Mortalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:606-12.
- Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología del ictus en España, y factores de riesgo relacionados. *Hipertensión*. 2005;22:5-13.
- Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Foz-Saal M, Mantilla T, Serra LL, Moreno B, et al. y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.
- Kokkinos P, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. Dietary influences on blood pressure: The effect of the Mediterranean diet on the prevalence of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:165-70.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Sever PS, Dahof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes IM (eds). *The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- The Johns Hopkins ACG[®] Case-mix System version 7.0-April, 2005 Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore, 2005.
- Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, Mumford LM. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care*. 1991;29:452-72.
- National Cholesterol Education Program-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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 final report. *Circulation*. 2002;106:3143-1.
- Anónimo. Guidelines for ATC classification. Oslo: Nordic Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1991.
- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.

27. Marín A, Bárcena M, Fustero MV, Tisaire J, Cucalón JM, González JS, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica en un país mediterráneo. *Clin Drug Invest*. 2002;22:241–51.
28. Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, et al. en representación de los investigadores del registro REACH España. Cardiovascular complications at 1-year of follow-up in patients with atherothrombosis. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:537–44.
29. De Torbal A, Boersma E, Kors JA, Van Herpen G, Deckers JW, Van der Kuip DA, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006;27:729–36.
30. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart*. 1998;80:40–4.
31. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Bild DE, Rautaharju PM, Polar JF, et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:1339–47.
32. Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, Tepper D, Greenberg S, Guzik H, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years and older: The Bronx Aging Study. *Am J Cardiol*. 1990;66:533–7.
33. Rodríguez GC, Artigao LM, Llisterri JL, Alonso FJ, Banegas JR, Lou S, et al. en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del estudio PRESCAP. Control de la hipertensión arterial en la población española ≥ 65 años asistida en Atención Primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:359–66.
34. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, División JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165–71.
35. Coca A. Grado de control de la hipertensión arterial en España: ¿dónde estamos? *Hipertensión*. 2004;21:385–7.