



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de  
Toxicologia**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Programa de Doctorat en Farmacologia**

**Efectivitat dels Inhibidors de l'Enzima Renina-Angiotensina  
en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 i hipertensió  
arterial a CATalunya. Estudi de cohorts IERACAT**

Memòria presentada per Rosa Morros Pedrós

per optar al títol de doctora en Farmacologia

per la Universitat Autònoma de Barcelona

**Barcelona, Juliol 2017**



**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de  
Toxicologia**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Programa de Doctorat en Farmacologia**

**Efectivitat dels Inhibidors de l'Enzima Renina-Angiotensina  
en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 i hipertensió  
arterial a CATalunya. Estudi de cohorts IERACAT**

Memòria presentada per Rosa Morros Pedrós per optar al títol de doctora en  
Farmacologia per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors:

Dr Josep Torrent Farnell

Dr Xavier Badia Llach

Tutota:

Dra. Rosa Antonijoan Arbos

Doctoranda:

Rosa Morros Pedrós

**Barcelona, Juliol 2017**



## 1 RESUM

**Objectius:** avaluar la morbiditat i mortalitat dels pacients diabètics hipertensos tractats amb un inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i / o un antagonista del receptor d'angiotensina II (ARAI) a Catalunya.

**Mètodes:** Estudi de cohorts amb seguiment de fins a 5 anys en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2) i hipertensió arterial que van iniciar el tractament amb un IECA o un ARA-II entre 2006 i 2007, excloent els pacients amb antecedents de malalties cardiovasculars i renals. Les dades provenien de la base de dades SIDIAP i els informes d'alta hospitalària i les variables recollides foren: dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular, característiques de la DM2 i HTA, tractament farmacològic, esdeveniments cardiovasculars i renals durant el seguiment i mortalitat.

**Resultats:** Es van incloure 8.371 pacients (5.081 amb ACEI, 2.457 amb ARB i 833 amb tots dos). La meitat eren homes, mitjana 66,6 anys (11 anys) i 32% fumadors. La durada de la DM2 va ser de 4 (4,8) anys, 56% amb HbA1c <7% i 51% amb IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>. La durada de l'HTA va ser de 3,5 (4,7) anys i només el 25% presentaven TA controlada. En l'anàlisi, segons la inclusió, ajustat a per edat, sexe i característiques basals de les malalties, es destaca un augment del risc amb ARA-II respecte als IECA (HR, IC del 95%) d'atac isquèmic transitori (1,67, 1,17 a 2,38) i diàlisi (3, 1,09 a 8,36), però sense diferències quan es mirava la suma de la morbimortalitat cardiovascular o renal. Els resultats van ser superiors en la suma d'esdeveniments cardiovasculars (1,38, 1,18-1,60), en els renals (1,71, 1,42-2,05) i en mortalitat global (1,31, 1,07-1,60).

**Conclusions:** Les cohorts eren diferents en les característiques basals. El major risc de complicacions i mortalitat que s'observa amb els ARAII en el model cru, desapareix al ajustar-se per les diferències basals entre les cohorts de IECA i ARAII. La cohort de pacients tractats amb teràpia dual presenta un major risc cardiovascular i renal basal que li confereix una major incidència d'esdeveniments i mortalitat, tot i el tractament

**Objectives:** to evaluate the morbidity and mortality in hypertensive diabetics treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and/or with an angiotensin II receptor antagonist (ARB) in Catalonia.

**Methods:** Cohort study with a five-year follow up in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension that started treatment between 2006 and 2007. Those with history of cardiovascular and renal diseases were excluded. Data were obtained from SIDIAP database and hospital discharge reports. Variables: demographic characteristics, cardiovascular risk factors, T2DM and hypertension features, drug therapy, cardiovascular and renal events during follow-up and mortality.

**Results:** We included 8,371 patients (5,081 with ACEI, 2,457 with ARB and 833 with both). Half were men, mean age 66.6 years (11) years and 32% smokers. The T2DM duration was 4 (4.8) years, 56% with HbA1c <7% and 51% with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. The hypertension duration was 3.5 (4.7) years and only 25% had a controlled blood pressure. The analysis was performed by inclusion treatment, adjusted for age, sex and baseline disease characteristics. An increased risk for transient ischemic attack (HR 1.67, 95%CI 1,17 to 2,38) and dialysis (3, 1,09 to 8,36) is observed with ARBs, in comparison to ACEIs, but no differences were found when looking at the sum of cardiovascular or renal morbimortality. The results were superior in the sum of cardiovascular events (1,38, 1,18-1,60), renal events (1,71, 1,42-2,05) and global mortality (1,31, 1,07-1,60).

**Conclusions:** Cohorts were different in baseline characteristics. The higher risk of complications and mortality for ARBs observed in the unadjusted model disappears when adjusting for baseline differences between the ACEIs and ARBs cohorts. The patient cohort treated with the dual therapy has a basal cardiovascular and renal higher risk, which confers a higher incidence of events and mortality, although the treatment.





## 2 AGRAÏMENTS



### 3 ÍNDEX

#### 3.1 TAULA DE CONTINGUTS

1	Resum.....	5
2	Agraïments.....	8
3	Índex.....	10
3.1	Taula de continguts.....	10
3.2	Index de taules i figures.....	14
3.3	Abreviatures.....	17
4	Introducció.....	18
4.1	Diabetis Mellitus, hipertensió i malaltia vascular.....	18
4.1.1	Diabetis mellitus.....	18
4.1.2	Diabetis i hipertensió.....	19
4.2	Tractament del pacient diabètic hipertens.....	23
4.2.1	Tractament preventiu de la afectació vascular: Antagonisme de la angiotensina.....	25
4.2.2	Inhibidors de l'enzim convertidor de la angiotensina.....	26
4.2.3	Antagonistes dels receptors de la angiotensina de tipus II.....	28
4.3	Evidències que recolzen la utilització del bloqueig de la angiotensina..	30
4.3.1	Assaigs clínics en hipertensió arterial.....	30
4.3.2	Síntesi dels resultats en hipertensió arterial.....	41

4.3.3	Assaigs clínics en risc cardiovascular elevat i prevenció secundària	41
4.3.4	Síntesi dels resultats en prevenció cardiovascular .....	48
4.3.5	Assaigs clínics en nefropatia diabètica .....	50
4.3.6	Síntesi dels resultats en nefropatia diabètica .....	58
4.4	Avaluació de l'efectivitat en condicions de pràctica clínica.....	60
4.4.1	Efectivitat dels tractaments.....	60
4.4.2	Aspectes metodològics.....	61
4.4.3	Estudis de cohorts .....	62
4.5	Justificació del projecte .....	64
5	Hipòtesi i Objectius.....	66
5.1	Hipòtesi .....	66
5.2	Objectius .....	66
5.2.1	Objectiu primari .....	66
5.2.2	Objectius secundaris .....	66
6	Mètode .....	68
6.1	Disseny general.....	68
6.2	Origen de les dades .....	68
6.3	Selecció dels subjectes .....	69
6.4	Criteris d'inclusió .....	70
6.5	Criteris d'exclusió .....	71

6.6	Variables estudiades .....	72
6.6.1	Fase d'inclusió .....	72
6.6.2	Fase de seguiment .....	74
6.6.3	Definició de resultats en salut.....	74
6.7	Validació de dades i verificació de criteris.....	75
6.8	Anàlisi de les dades .....	77
6.8.1	Poblacions d'anàlisi .....	77
6.8.2	Comparabilitat de les cohorts .....	77
6.8.3	Anàlisi de resultats en salut.....	79
6.8.4	Anàlisi de sensibilitat.....	80
6.8.5	Anàlisi de subgrups.....	81
6.8.6	Programari.....	82
6.9	Aspectes ètics .....	82
6.9.1	Autoritzacions .....	82
6.9.2	Confidencialitat .....	82
6.9.3	Finançament.....	83
7	Resultats .....	84
7.1	Descripció general de les cohorts estudiades .....	84
7.1.1	Selecció de pacients.....	84
7.1.2	Característiques basals i comorbiditats de la població estudiada.	85
7.1.3	Utilització de fàrmacs.....	93

7.1.4	Seguiment longitudinal dels subjectes.....	99
7.2	Descripció de resultats en salut.....	100
7.2.1	Morbiditat cardiovascular i renal.....	100
7.2.2	Mortalitat global.....	103
7.2.3	Morbiditat i mortalitat.....	106
7.2.4	Anàlisi restringida a la població % per protocol+.....	111
7.2.5	Anàlisi de subgrups: funció renal.....	117
7.2.6	Anàlisis de sensibilitat.....	117
8	Discussió.....	121
8.1	Síntesi de les evidències disponibles.....	122
8.2	Característiques basals i comorbiditats de la població estudiada.....	125
8.3	Utilització de fàrmacs.....	128
8.4	Seguiment longitudinal dels subjectes.....	132
8.5	Descripció de resultats en salut.....	133
8.5.1	Incidències i resultats de la cohort mixta.....	134
8.5.2	Comparació entre les cohorts de ECAs i ARA-II.....	138
8.5.3	Anàlisi restringida a la població % per protocol+.....	140
8.5.4	Anàlisi de subgrups: funció renal.....	142
8.5.5	Anàlisis de sensibilitat.....	144
9	Conclusions.....	146
10	Referències.....	148

### 3.2 INDEX DE TAULES I FIGURES

Taula 1. Xifres de pressió arterial recomanades per al control del pacient diabètic hipertens.....	24
Taula 2. Característiques farmacològiques dels IECAs.....	27
Taula 3. Indicacions autoritzades dels IECA .....	28
Taula 4. Característiques farmacològiques dels ARA-II .....	29
Taula 5. Indicacions dels ARA II .....	30
Taula 6. Assaigs clínics en hipertensió arterial.....	31
Taula 7. Assaigs clínics en prevenció cardiovascular.....	41
Taula 8. Assaigs clínics en nefropatia diabètica.....	50
Taula 9. Codis diagnòstics per a la identificació d'esdeveniments .....	75
Taula 10. Validació de dades.....	76
Taula 11. Distribució basal de la mostra. ....	84
Figura 12. Distribució de la cohort.....	85
Taula 13. Distribució de les cohort segons territori.....	86
Taula 14. Distribució de les cohort segons territori.....	86
Taula 15. Característiques demogràfiques i hàbits tòxics.....	88
Taula 16. Característiques de les comorbiditats basals.....	89
Taula 17. Dades analítiques i risc cardiovascular basals .....	90
Taula 18. Descripció dels tractaments farmacològics basals .....	94
Taula 19. IECAs i ARA-II més utilitzats .....	95
Taula 20. Descripció dels tractaments antihipertensius combinats.....	96

Taula 21. Descripció dels tractaments hipoglicèmians .....	97
Taula 22. Descripció d'altres tractaments per a prevenció cardiovascular .....	98
Taula 23. Descripció del temps de seguiment longitudinal dels subjectes seleccionats .....	99
Taula 24. Morbiditat: anàlisi crua .....	100
Taula 25. Morbiditat: incidència crua d'esdeveniments .....	101
Taula 26. Morbiditat: Raó de riscos instantanis per a esdeveniments, model cru.....	102
Taula 27. Morbiditat: Raó de riscos instantanis, model ajustat* .....	103
Taula 28. Mortalitat: anàlisi crua .....	103
Taula 29. Mortalitat, model cru.....	104
Taula 30. Mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru .....	104
Taula 31. Mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat* .....	105
Figura 32. Mortalitat.....	105
Taula 33. Morbi-mortalitat: anàlisi crua .....	106
Taula 34. Morbi-mortalitat: incidència, model cru .....	107
Taula 35. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru .....	107
Taula 36. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat* .....	108
Figura 37. Esdeveniments cardiovasculars.....	109
Figura 38. Esdeveniments renals.....	109
Figura 39. Infart de miocardi, accident cerebrovascular o mort.....	110
Figura 40. Mort o esdeveniment cardiovascular o renal .....	110
Figura 41. Infart de miocardi, accident cerebrovascular o mort.....	111



Taula 42. Persistència del tractament durant el seguiment .....	112
Taula 43. Morbiditat cardiovascular i renal: anàlisi crua .....	112
Taula 44. Mortalitat i variables combinades: anàlisi crua .....	113
Taula 45. Morbiditat: incidència crua d'esdeveniments .....	113
Taula 46. Mortalitat i variables combinades: incidència crua d'esdeveniments .....	114
Taula 47. Morbiditat: Raó de riscos instantanis, model ajustat* .....	115
Taula 48. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat.....	115
Figura 49. Esdeveniments cardiovasculars, renals i mortalitat .....	116
Figura 50. Variable principal: mortalitat global, IAM o AVC .....	116
Taula 51. Subgrup funció renal: disminució del MDRD de més del 15%** .....	117
Taula 52. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat inicial N=4722* .....	118
Taula 53. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat ampliat N=4722*.....	118
Taula 54. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat ampliat N=6728*.....	119
Taula 55. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru, emparellat per propensió.....	120
Taula 56. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat*, emparellat per propensió.....	120

### 3.3 ABREVIATURES

AIT	Accident cerebral isquèmic transitori
ARA-II	Antagonistes del receptor de l'angiotensina tipus II
AVC	Accident vascular cerebral o ictus
CIM	Classificació Internacional de malalties
CV	Cardiovascular
DE	Desviació estàndard
DM	Diabetis Mellitus
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	<i>Hazard ratio</i> o raó de riscos instantanis
HTA	Hipertensió arterial
IAM	Infart Agut de Miocardi
IC95%	Interval e confiança del 95%
IECA	Inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
RR	Risc relatiu
TAD	Tensió arterial diastòlica
TAS	Tensió arterial sistòlica

## 4 INTRODUCCIÓ

### 4.1 DIABETIS MELLITUS, HIPERTENSIÓ I MALALTIA VASCULAR

#### 4.1.1 Diabetis mellitus

La diabetis mellitus (DM) és un grup de trastorns metabòlics que comparteixen com a denominador comú la hiperglucèmia; els diversos trastorns diabètics són causats per una interacció complexa de genètica i factors ambientals. Segons l'etiologia de la DM, els factors que contribueixen a la hiperglucèmia inclouen la disminució de la secreció d'insulina, la disminució de la utilització de la glucosa i l'augment de la producció de glucosa. (*Powers AC et al, 2014*).

La diabetis mellitus és una malaltia crònica que condiciona una reducció de l'esperança de vida: s'estima que un pacient adult amb diabetis tindrà 6 anys menys de vida que un pacient no diabètic, i que l'increment de la mortalitat es produeix tant per causes vasculares com no vasculares. Les causes principals tenen origen en la desregulació metabòlica associada a la DM, que causa alteracions fisiopatològiques secundàries en múltiples sistemes i òrgans, mediades per lesions de tipus micro i macrovascular que afecten principalment el ronyó, el cor, els ulls, els nervis i la vasculatura perifèrica. Així parlem de nefropatia, cardiopatia, retinopatia, neuropatia i vasculopatia diabètiques. (*Powers AC et al, 2014*). Els mecanismes fisiopatològics inclouen la ateroesclerosi coronària difusa, la cardiomiopatia diabètica, la neuropatia autonòmica, un increment de la freqüència cardíaca, un estat de trombogènesi augmentada, o una funció fibrinolítica reduïda (*Malmberg K et al, 2005*). La malaltia

cardiovascular és quantitativament la causa de morbi-mortalitat més important en els pacients diabètics, sobretot en els pacients que presenten nefropatia diabètica (*Emerging Risk Factors Collaboration, 2011*).

Com a resultat de aquestes alteracions, els pacients amb diabetis mellitus són pacients d'alt risc per a presentar morbiditat i mortalitat cardiovascular, gairebé comparable als pacients no diabètics que han patit un infart de miocardi (*Schramm TK et al, 2008*). En una metanàlisi de 102 estudis prospectius que van incloure 698.782 individus amb un seguiment total de 8.49 milions d'anys-pacient va concloure que patir diabetes mellitus representa un increment de risc de dos vegades per a patir malaltia coronària, un accident vascular cerebral major o per a morir per altres causes de tipus vascular (*Sarwar N et al, 2010*).

### 4.1.2 Diabetis i hipertensió

El risc de malaltia cardiovascular si coexisteixen diabetis i hipertensió arterial augmenta fins a 4 cops més que en els pacients no diabètics i no hipertensos (*Stamler J et al, 1993*) (*Hu G et al, 2007*).

D'altra banda, els pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2) tenen una prevalença de hipertensió arterial (HTA) 1,5-2 vegades superior que en els pacients no diabètics. També els pacients hipertensos tenen un risc 2,5 vegades superior de desenvolupar una DM2 (*Sowers JR et al, 2001*). Així, els pacients diabètics pateixen HTA en una proporció superior al 50%, proporció que s'incrementa amb l'edat i amb la presència de nefropatia (*Garcia Vallejo O et al, 2003*)

Tant la HTA com la DM2 s'associen a un increment de la morbiditat cardiovascular (CV), sent aquesta la primera causa de mortalitat en aquesta

població. La HTA actua com un factor de risc addicional per a desenvolupar complicacions diabètiques, tant macrovasculars (cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, malaltia cerebrovascular i arteriopatia perifèrica) com microvasculars (nefropatia, retinopatia i neuropatia). Així, es considera que el 75% de les complicacions macrovasculars en la DM2 son degudes a la HTA (*Sowers JR et al, 2001*), i es considera també que la HTA és el determinant més important associat al desenvolupament i progressió de la nefropatia.

Entre els mecanismes fisiopatològics més rellevants que condicionen el risc cardiovascular del pacient diabètic s'inclouen la hiperglucèmia, l'excés d'alliberament d'àcids grassos lliures, la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia. Aquestes anormalitats exerceixen un impacte patològic en la funció endotelial afectant la funció vasomotora, potenciant l'apoptosi endotelial, estimulants l'activació de l'endoteli i la adherència endotelial-monocitària, promovent una resposta aterogènica i la supressió de la funció de barrera endotelial, entre d'altres. En la mediació dels efectes tòxics de la hiperglucèmia en l'endoteli s'han implicat diverses vies de senyalització, que inclouen radicals lliures derivats d'oxigen, la proteïna quinasa C i els productes no enzimàtics derivats de la glucosa i l'albumina, anomenats productes finals de glicació avançada (*Creager MA et al, 2003*). Mentre la insulina manté l'equilibri normal per l'alliberament de diversos factors amb propietats vasoactives, la senyalització anormal de la insulina a l'endoteli afecta la resposta endotelial i accelera l'aterosclerosi. Per la seva banda, les concentracions excessives d'àcids grassos lliures modifiquen la resposta a la insulina, afavorint l'aparició de resistència a la insulina i per tant d'hiperinsulinisme i d'hiperglicèmia. Els àcids grassos lliures, d'altra banda, indueixen estrès oxidatiu endotelial,

resposta inflamatòria i apoptosi endotelial, i inhibeixen la senyalització de la insulina. Encara que la hiperglicèmia, la resistència a la insulina, la hiperinsulinèmia i la dislipidèmia contribueixen de forma independent a la disfunció endotelial a través de diversos mecanismes diferents, les interaccions mútues poden accelerar sinèrgicament els seus efectes adversos. Així, l'estrès oxidatiu i la inflamació poden desencadenar la senyalització descendent d'altres factors associats a la progressió de la disfunció endotelial. (*Zhang H et al, 2012*). Així, per exemple, una major expressió de molècula d'adhesió vascular, un augment de l'estrès oxidatiu, la inflamació i la disminució de l'òxid nítric biodisponible vascular redueixen la relaxació vascular endotelial i promou la rigidesa vascular, afavorint la hipertensió. L'obesitat i la resistència a la insulina, a partir de senyalitzacions originades al teixit adipós, s'associen de manera independent a una activació excessiva de l'eix renina-angiotensina-aldosterona i del sistema nerviós simpàtic, ambdues implicades en la progressió de la malaltia cardiovascular. Tanmateix, s'ha descrit que l'angiotensina II i l'aldosterona inhibeixen la senyalització metabòlica de la insulina en els seus teixits diana, la qual cosa d'una banda empitjora la situació metabòlica del control glicèmic, i d'altra probablement està implicada en la afectació de la relaxació endotelial i la progressió de la hipertensió. (*Sowers JR et al, 2013*).

Les conseqüències d'aquestes alteracions endotelials inclouen una malaltia ateromatosa macrovascular accelerada, amb complicacions trombòtiques més freqüents i més greus en els pacients diabètics, i també la afectació de vasos sanguinis petits o microangiopatia, un tret distintiu de la diabetis mellitus que afecta especialment la retina, els nervis perifèrics i, especialment, el ronyó. De

fet, la diabetis mellitus és actualment la causa més freqüent d'insuficiència renal crònica. La afectació progressiva de la funció renal potencia les alteracions de l'eix renina-angiotensina-aldosterona i del sistema nerviós simpàtic, augmentant el potencial dany tissular (*Sowers JR et al, 2013*).

L'augment de l'associació entre la hipertensió i la diabetis es pot explicar, en part, per la presència en la fisiopatologia de ambdues condicions d'una interacció maladaptiva de factors de risc, com l'excés d'ingesta calòrica, la reducció en l'activitat física, i la resistència a la insulina associada, i les seves conseqüències sobre l'activació crònica del sistema renina-angiotensina-aldosterona i del sistema nerviós simpàtic, i les alteracions de la immunitat innata, la inflamació i l'estrès oxidatiu. L'epidèmia de l'obesitat i el sedentarisme i l'envelliment de les poblacions a tot el món han contribuït a l'alta prevalença actual de diabetis i hipertensió. (*Sowers JR et al, 2013*).

La coexistència de diabetis mellitus i hipertensió afavoreix la lesió renal progressiva; contràriament, el tractament de la hipertensió disminueix la progressió de la nefropatia diabètica i redueix el risc d'infart de miocardi. (*Sowers JR et al, 2013*).

Per tant, el tractament del pacient diabètic hipertens esdevé prioritari, i el seu objectiu clau és reduir el risc vascular global, intentant endarrerir i evitar les complicacions cardiovasculars. Per això l'enfoc terapèutic no sols va dirigit a tractar la HTA, sinó que ha de tenir un enfoc multifactorial de tots els factors que tenen un paper en la patogènia de les complicacions.

## 4.2 TRACTAMENT DEL PACIENT DIABÈTIC HIPERTENS

El tractament del pacient diabètic hipertens ha de ser multifactorial i intensiu i actuar no només sobre la glicèmia i la pressió arterial, sinó sobre tots els factors de risc cardiovascular associats.

Resulta obvi que la combinació del control del pes i l'increment de l'exercici físic, juntament amb l'eliminació d'hàbits tòxics com el tabac i l'alcohol, són intervencions bàsiques destinades a les causes fonamentals de les alteracions.

S'ha descrit que mesures higiènic-diètiques poden endarrerir diversos anys el desenvolupament de diabetis mellitus en pacients amb símptomes inicials de resistència a la insulina, i de hipertensió en pacients amb xifres limítrofes de pressió arterial. Quan s'aconsegueix el seu compliment, les mesures no farmacològiques són més eficaces que algunes mesures farmacològiques.

Així, el Diabetes Prevention Program va demostrar que, amb una estricta modificació del seu estil de vida, un grup de pacients en situació de pre diabetis pot retardar el desenvolupament de DM2 d'un 58% (*Knowler WC et al, 2002*), i l'estudi Dietary Approaches to Stop Hypertension va mostrar que modificacions de l'estil de vida que inclouen exercici físic regular, una dieta baixa en sodi, colesterol i greixos saturats, i rica en potassi, fibra, calci i fruita, disminueixen la pressió arterial (*Moore TJ et al, 2001*).

No obstant, el compliment de les mesures higiènic-dietètiques és pobre, i sovint cal recórrer a tractaments farmacològics.

El control de les xifres elevades de tensió arterial (TA) es una de les intervencions terapèutiques de major rellevància en la reducció de les complicacions cardiovasculars i mortalitat del pacient diabètic, essent el seu



impacte superior al de mantenir un apropiat control de les xifres de la glucèmia o del colesterol. L'estudi UKPDS 36 (*Adler Al et al, 2000*) va demostrar que mínims descensos en la TA sistòlica comportaven majors beneficis sobre les complicacions cardíques, vasculars i renals que el control aïllat de la glucèmia, i a mes aquests beneficis es detectaven abans.

Encara existeix controvèrsia sobre quines han de ser les xifres de control òptim de la TA en els pacients diabètics. Tenint en compte que la relació entre les xifres de TA i les complicacions es continua, moltes recomanacions les han situat en un nivell inferior als pacients no diabètics (TA < 130/80 mmHg o 135/85 mmHg segons recomanacions), i encara mes estrictes quan el pacient diabètic presenta nefropatia (TA < 125/75 mmHg). L'evidència sobre el benefici dels diferents objectius terapèutics que recomanen les guies de practica clínica es escassa donada la dificultat en aconseguir-los i mantenir-los en els diferents assaigs clínics (*Eguchi K et al, 2015*) (*Grossman A et al, 2017*). A la taula següent es mostra com han canviat les recomanacions en el control de les xifres de TA segons les diferents versions de les recomanacions i guies.

**Taula 1. Xifres de pressió arterial recomanades pel control del pacient diabètic hipertens**

Organization	Clinic BP (mmHg)	
JSH (Japan)	JSH 2009	<130/80
	JSH 2014	<130/80
JNC (U.S.)	JNC7 2003	<130/80
	JNC8 2014	<140/90
ADA (U.S.)	ADA 2012	<130/80
	ADA 2014	SBP <140/80 (young <130)
ESH (Europe)	ESH-ESC2007	<130/80
	ESH-ESC2013	<140/85
	ESH/ESC Diabetes Guideline 2007	<130/80
	ESH/ESC Diabetes Guideline 2013	<140/85
NICE (England)		<140/80, but if retinopathy, cerebrovascular disease, or microalbuminuria is present, <130/80
	NICE CG66 2008	

D'altra banda, considerant els mecanismes fisiopatològics subjacents a la malaltia diabètica, s'ha centrat l'atenció en els possibles efectes diferencials el tipus d'antihipertensius emprats per al control de la pressió arterial dels pacients diabètics. Així, la influència dels diferents grups de fàrmacs o fàrmacs concrets en els paràmetres metabòlics, especialment sobre el metabolisme de la glucosa i sobre els sistemes angiotensina-aldosterona i adrenèrgic.

En aquest sentit, s'ha considerat que els diürètics tiazídics i els blocants betaadrenèrgics convencionals poden empitjorar la sensibilitat a la insulina i la tolerància a la glucosa, especialment en pacients obesos (*Cooper-DeHoff RM et al, 2010*). També s'ha descrit que la administració de diürètics tiazídics podria associar-se a una sobre activació dels sistemes angiotensina-aldosterona i adrenèrgic, que es veuria atenuada en administrar un antagonista del receptor de mineralcorticoides (*Raheja P et al, 2012*).

Des d'un punt de vista fisiopatològic, per tant, hi ha arguments que afavoreixen la utilització d'antihipertensius destinats a blocar l'activació induïda per angiotensina.

### **4.2.1 Tractament preventiu de l'afectació vascular: Antagonisme de l'angiotensina**

En els pacients diabètics amb HTA, els diferents grups farmacològics antihipertensius redueixen de manera similar els esdeveniments CV i la mortalitat, però als bloquejadors del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se'ls hi atribueix un benefici addicional al disminuir l'albuminúria i endarrerir la progressió de la nefropatia. Per tant, actualment, en el tractament

de la HTA en el pacient diabètic es recomana la utilització de IECA o ARAII com la primera línia de tractament.

El SRAA és una complexa cascada enzimàtica, que constitueix el eix neurohumoral per excel·lència de control de la circulació sanguínia, actua sobre els mecanismes de regulació homeostàtica de la pressió arterial, la perfusió tissular, el volum extracel·lular i el balanç electrolític de Na i K. La activació del SRAA comporta la formació de angiotensina II, que produeix vasoconstricció a nivell vascular i secreció d'aldosterona i augment en la retenció d'aigua i sodi a nivell renal. Els IECA i els ARA II són dos grups de fàrmacs que actuen bloquejant aquest sistema.

### 4.2.2 Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina

Els IECA, inhibeixen l'enzim convertidor de l'angiotensina I a angiotensina II, reduint la concentració d'angiotensina II, aldosterona, vasopressina, augmentant els nivells de bradicinina i disminuint l'activitat nerviosa simpàtica. La reducció dels nivells d'angiotensina no només produeixen una vasodilatació i una disminució de la pressió arterial, sinó que a més redueixen els efectes potencialment adversos a nivell estructural de l'angiotensina II sobre el miocardi, els vasos i el ronyó. Els IECA, a més, eviten la degradació de la bradiquinina, i per tant ne augmenten les concentracions, la qual cosa pot tenir efectes vasodilatadors addicionals, especialment a nivell renal, i també efectes de tipus advers, com la tos o l'angioedema.

Tot i que els efectes dels IECA contribueixen a tot el grup farmacològic en conjunt, hi ha diferències entre principis actius en la especificitat d'unió a la ECA dels teixits i en les propietats farmacocinètiques, que poden comportar diferències

substancials en les concentracions tissulars i en els efectes clínics. No obstant, es desconeix la rellevància que poden tenir aquestes diferències. A la següent taula es presenta un resum de aquestes característiques principals (*Lorenzo P et al, 2008*).

**Taula 2. Característiques farmacològiques dels IECAs**

	Semivida (hores)	Excreció renal	Tmax (hores)	Dosi antihipertensiva (mg/dia)
Benazepril	11	85%	2-4	2,5-20
Captopril	2	95%	1-2	100-150
Cilazapril	10	80%	2	2,5-5
Delapril	4-8	55%	0,5-2	30-90
Enalapril	11	88%	4-8	20-40
Fosinipril	12	50%	3	10-40
Imidapril	7-9	50%	7	2,5-10
Lisinopril	12	70%	6	20-80
Perindopril	>24	75%	1-2	4-8
Quinapril	2-4	75%	1	20-40
Ramipril	8-14	85%	1	2,5-5
Trandolapril	16-24	15%	6	2-4

Els diferents principis actius disponibles dins la classe terapèutica tenen indicacions autoritzades diferents, en base a les sol·licituds de autorització que han presentat i les indicacions que s'han atorgat en base a les dades i evidències pesentades com a part de la sol·licitud. A la taula següent es presenta un resum de les indicacions autoritzades al nostre país per als inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina.

**Taula 3. Indicacions autoritzades dels IECA**

	HTA	ICC	IAM	ND	IRC
Benazepril	X	X			X
Captopril	X	X	X	X	
Cilazapril	X	X			
Delapril	X				
Enalapril	X	X			
Fosinipril	X	X			
Imidapril	X				
Lisinopril	X	X	X	X	
Perindopril	X	X	X <sup>1</sup>		
Quinapril	X	X			
Ramipril <sup>2</sup>	X	X	X	X	X
Trandolapril	X		X		

<sup>1</sup>Malaltia coronària estable <sup>2</sup>Prevenió cardiovascular en malaltia aterotrombòtica i en diabètics amb almenys un factor de risc adicional

#### 4.2.3 Antagonistes dels receptors de l'angiotensina de tipus II

Els antagonistes dels receptors AT1 de l'angiotensina II (ARA-II) són un grup de fàrmacs que antagonitzen la interacció de l'angiotensina II amb el receptor de tipus 1 de l'angiotensina, de manera que indueixen vasodilatació per bloqueig de l'efecte constrictor de l'angiotensina, però no modifiquen les concentracions de bradiquinina ni d'altres pèptids vasoactius. En presència d'un ARA-II, l'angiotensina II només estimula els receptors AT2, que són de tipus inhibidor i

tenen la funció de contrarestar l'acció vasoconstrictora i estimulador de l'eix renina-angiotensina aldosterona a nivell sistèmic dels receptors AT1. Per tant, els ARA-II tenen un efecte vasodilatador i hipotensor que és més intens en els pacients amb una activació augmentada del sistema renina-angiotensina aldosterona, i escàs en pacients normotensos. *(Tamargo J et al, 2006).*

Entre els diferents ARA-II hi ha diferències en l'estructura química, l'afinitat receptiva i les propietats farmacodinàmiques i farmacocinètiques, tot i que no s'ha determinat quina rellevància clínica tenen aquestes diferències. A la següent taula es presenta un resum de les principals característiques d'aquests productes *(Tamargo J et al, 2006).*

**Taula 4. Característiques farmacològiques dels ARA-II**

	Semivida (hores)	Excreció renal	Tmax (hores)	Vd (L/kg)	Dosi antihipertensiva (mg/dia)
Candesartan	9	30%	3-4	0,1	4-32
Eprosartan	5-7	7%	1-2	0,18	600
Irbesartan	12-17	20%	1,5-2	0,7-1,2	75-300
Losartan	0,5-2	30%	0,5-2	0,5	12,5-100
Olmesartan	14	35-50%	1,5-2,5	0,3	10-40
Telmisartan	24	2%	2-3	7	40-80
Valsartan	6-9	15%	1-2	0,25	80-160

Els diferents principis actius disponibles dins la classe terapèutica tenen indicacions autoritzades diferents, en base a les sol·licituds d'autorització que han presentat i les indicacions que s'han atorgat en base a les dades i evidències presentades com a part de la sol·licitud. A la taula següent es presenta un resum de les indicacions autoritzades al nostre país per a antagonistes dels receptors de l'angiotensina II.

**Taula 5. Indicacions dels ARA II**

	HTA	ICC	IAM	ND	IRC
Candesartan	X	X			
Eprosartan	X				
Irbesartan	X			X	
Losartan <sup>1</sup>	X	X		X	
Olmesartan	X				
Telmisartan <sup>2</sup>	X				
Valsartan	X	X	X		

<sup>1</sup>Reducció d'AVC en pacients hipertensos amb hipertrofia ventricular esquerra <sup>2</sup>Prevenió cardiovascular en malaltia aterotrombòtica i diabètics amb afectació d'òrgans diana

### 4.3 EVIDÈNCIES QUE RECOLZEN LA UTILITZACIÓ DEL BLOQUEIG DE L'ANGIOTENSINA

Al llarg de les darreres dues dècades s'han fet nombrosos assaigs clínics que han avaluat l'eficàcia i la seguretat de la utilització d'inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina i dels antagonistes del receptor de l'angiotensina II en el tractament de la hipertensió i per a la prevenció de les complicacions cardiovasculars i renals. A continuació es descriuen els principals assaigs.

#### 4.3.1 Assaigs clínics en hipertensió arterial

La taula següent recull els principals assaigs clínics d'IECAs/ARA-II en hipertensió arterial, i a continuació s'inclou un breu resum de cada assaig

**Taula 6. Assaigs clínics en hipertensió arterial**

	IECA / ARAlI	comparadors
ABCD ( <i>Estacio RO et al, 1998</i> )	Enalapril	Nisoldipina
FACET ( <i>Tatti P et al, 1998</i> )	Fosinopril	Amlodipino
UKPDS 39 ( <i>UKPDS Group, 1998</i> )	Captopril	Atenolol
STOP-2 ( <i>Hansson L et al, 1999 (1)</i> )	IECA calci antagonista	Betabloquejador o HCTZ + amilorida
CAPP ( <i>Hansson L et al, 1999 (2)</i> )	Captopril	Diürètics o betabloquejadors
ALLHAT ( <i>ALLHAT Collaborative Research Group, 2002</i> )	Lisinopril	Clortalidona, amlodipino o doxazosina
ANBP-2 ( <i>Wing LMH et al, 2003</i> )	Enalapril	Hidroclorotiazida
INVEST ( <i>Pepine CJ et al, 2003</i> )	Verapamil ± Trandolapril ± HCTZ	Atenolol ± Trandolapril ± HCTZ
ASCOT-BPLA ( <i>Dahlöf B et al, 2005</i> )	Amlodipina ± Perindopril	Atenolol ± Bendroflumetiazida
ACOMPLISH ( <i>Jamerson K et al, 2008</i> )	Benazepril + Amlodipina	Benazepril + HCTZ
LIFE ( <i>Dahlöf B et al, 2002</i> )	Losartan	Atenolol
SCOPE ( <i>Gayet JL et al, 2003</i> )	Candesartan	Placebo
VALUE ( <i>Julius S et al, 2004</i> )	Valsartan	Amlodipino



#### **4.3.1.1 *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD)***

Assaig clínic que compara el control estàndard de la TAD (80-89 mmHg) amb un control més intensiu (m 75 mmHg) per avaluar la progressió de les complicacions de la DM2 en dos cohorts de pacients, amb HTA i sense HTA. També es va comparar nisoldipino i enalapril com a primera línia de tractament. Es van incloure 470 pacients hipertensos i als 5 anys de seguiment el grup de nisoldipino va mostrar una major incidència de IAM fatals i no fatals respecte al enalapril sense que hi hagués diferències en el control de la TA ([Estacio RO et al, 1998](#)).

#### **4.3.1.2 *Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET)***

Assaig clínic en 370 pacients diagnosticats de DM2 i HTA que compara l'amlodipino amb el fosinopril amb l'objectiu de avaluar el control de les xifres de glucosa i de colesterol al 3,5 anys de seguiment. Com a objectiu secundari s'avaluava la incidència de esdeveniments cardiovasculars. No varen detectar-se diferències en el control de la TA, ni del colesterol ni del paràmetres de control de la hiperglucèmia, però els pacients tractats amb fosinopril varen presentar una menor risc de presentar la combinació de IAM, AVC i hospitalització per angina ([Tatti P et al, 1998](#)).

#### **4.3.1.3 *UK Prospective Diabetes Study Group 39 (UKPDS 39)***

1148 pacients hipertensos amb DM2 foren aleatoritzats a prendre captopril o atenolol amb uns objectius de control de la Tas < 150mmHg i TAD < 85 mmHg. No es varen trobar diferències en el control de la TA ni en la incidència de

complicacions diabètiques entre els dos grups de tractament (*UKPDS Group, 1998*).

#### **4.3.1.4 Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study (STOP-2)**

Assaig clínic que comparava els antihipertensius clàssics (betabloquejador o HCTZ + amilorida) amb un IECA (enalpril o lisinopril) o un calciantagonista (felodipina o isradipina) en pacients hipertensos ancians. Es van aleatoritzar 6.614 hipertensos entre 70-84 anys amb xifres de TAD >180 mm Hg i/o TAD >105 mm Hg (10% eren diabètics). La TA va reduir de forma similar en els 3 grups i no es varen observar diferències en mortalitat cardiovascular ni en la variable que combinava mortalitat cardiovascular, IAM no fatal i AVC no fatal (*Hansson L et al, 1999*).

#### **4.3.1.5 Captopril Prevention Project randomised trial (CAPP)**

Assaig clínic obert en 10.985 pacients hipertensos (TAD > 100 mmHg) que s'assignaven a rebre captopril o els antihipertensius clàssics (betabloquejadors o diürètics). La variable principal era la suma dels IAM, AVC i mortalitat cardiovascular i no fou diferent entre els dos grups. El captopril va presentar un major risc de presentar AVC però es va atribuir al millor control en les xifres tensionals del grup comparador. En un anàlisi de subgrups dels 572 pacients diabètics els resultats foren favorables al captopril (RR=0,59; IC 95% 0,38-0,91) (*Hansson L et al, 1999*).

#### **4.3.1.6 The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)**

Assaig clínic dut a terme amb l'objectiu de determinar si un IECA (lisinopril), un calciantagonista (amlodipina) o un alfabloquejador (doxazosina) serien més efectius que un diürètic tiazídic (clortalidona) com a fàrmacs de primera línia en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars en pacients hipertensos amb un factor de risc o malaltia coronària. Es van incloure 42.418 pacients amb HTA lleu (TAS/TAD 140-159/90-99 mmHg) i moderada (TAS/TAD 160-179/100-109 mmHg), majors de 55 anys (mitjana 67 anys) i amb al menys dos factors de risc: fumador, colesterol HDL < 35 mg/dl, hipertrofia ventricular esquerra, DM2, IAM o AVC previs. Es van excloure els pacients amb insuficiència cardíaca (ICC) o si presentaven una fracció d'ejecció < 35%. La mitjana de seguiment fou de 4,9 anys i la variable principal va ser la suma d'IAM fatal i no fatal i mortalitat per malaltia coronària. Altres variables secundàries foren la mortalitat per qualsevol causa, AVC (fatal i no fatal), malaltia coronària, revascularització, hospitalització per angina, ICC, i una variable combinada que era la suma de les anteriors més malaltia arterial perifèrica (*ALLHAT Collaborative Research Group, 2002*).

El grup dels pacients tractats amb doxazosina es va aturar 2 anys abans de finalitzar-se per que presentaven més esdeveniments cardiovasculars i ICC que el grup control de clortalidona. En la variable principal dels resultats (IAM mortal i no mortal) no es van observar diferències entre els tres grups restants, ni tampoc en la mortalitat total. La incidència d'ICC i d'AVC va ser inferior en el grup de clortalidona respecte als altres grups. La reducció de la TAS va ser

superior en el grup de la clortalidona, mentre que la reducció de la TAD fou superior amb lamlodipina (*ALLHAT Collaborative Research Group, 2002*).

#### **4.3.1.7 Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)**

Assaig clínic en 6.083 pacients amb HTA sistòlica aïllada (TAS > 160 mmHg) entre 65 i 85 anys sense esdeveniments cardiovasculars en els 6 mesos previs. Es recomanava iniciar el tractament amb enalapril o HCTZ (dosi elegida pel metge de família) i afegir beta-bloquejadors, antagonistes del calci i alfa bloquejadors en ambdós grups per aconseguir mantenir la TAS per sota de 140 mmHg. El 83% de cada grup varen iniciar el tractament assignat i al final de l'estudi continuaven amb IECA el 58% i amb diürètic el 62% dels assignats. Dels pacients tractats amb IECA el 65% estaven en monoteràpia i el 6% rebien 3 o més fàrmacs, i dels tractats amb diürètics al 67% i el 5% respectivament. La durada de l'estudi fou de 5 anys i la variable principal fou la suma de tots els esdeveniments cardiovasculars (qualsevol esdeveniment coronari o cerebrovascular, insuficiència cardíaca, oclusions arterials i aneurismes) i morts de qualsevol causa. Les diferències en la variable principal foren molt petites però estadísticament significatives (56,1 esdeveniments per 1000 pacients-any amb IECA i 59,8 amb diürètics;  $p=0,05$ ), sense observar-se diferències en la mortalitat total. Les diferències en la variable principal no s'observaren en les dones tot i ser el 50% de la mostra. No varen detectar-se diferències en el control de la PA entre grups ni entre sexes (*Wing LMH et al, 2003*).

#### **4.3.1.8 The International Verapamil -Trandolapril Study (INVEST)**

Assaig clínic amb 22.576 pacients majors de 50 anys, hipertensos tractats i amb malaltia coronària (32% havien patit un IAM i el 52% eren dones) on es

retirava la medicació antihipertensiva prèvia i es comparava verapamil associat a trandolapril i HCTZ si calia amb atenolol associat a HCTZ i trandolapril si calia. No varen detectar-se diferències en el control de la TA entre ambdós grups que precisaren monoteràpia el 17,5%, combinació de dos fàrmacs el 35% i combinació de 3 fàrmacs el 34%. La variable principal era la suma de mortalitat de qualsevol causa, IAM no fatal i ictus no fatal i no varen detectar-se diferències entre ambdós grups després de 2 anys de seguiment (36 esdeveniments per 1000 pacients-any amb verapamil versus 37 amb atenolol;  $p=0,57$ ) (*Pepine CJ et al, 2003*).

#### **4.3.1.9 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm. (ASCOT-BPLA)**

Estudi que inclou 19.257 pacients hipertensos, amb edats compreses entre 40 i 79 anys, que presentaven com a mínim altres tres factors de risc cardiovascular: hipertrofia ventricular esquerra, DM2, microalbuminúria o proteïnúria, arteriopatia perifèrica, malaltia vascular cerebral, ser home, tenir més de 55 anys o ser fumador. Es van excloure els antecedents d'IAM, AVC recent o angina en tractament. Els pacients van aleatoritzar-se a amlodipina afegint-hi perindopril si es requeria o a atenolol afegint-hi bendroflumetiazida si era necessari. En ambdós grups es podia afegir posteriorment doxazosina si calia. La variable principal combinava el IAM no fatal (inclouent l'infart silent) i malaltia coronària fatal. No varen trobar-se diferències significatives per a la variable principal, tot i que descriuen una tendència favorable a la branca de tractament amb amlodipina respecte de l'atenolol, i una menor incidència de

nous casos de diabetis en el grup de amlodipina (RR=0,70; IC 0,63-0,78) (*Dahlöf B et al, 2005*).

El estudi de fet compara dos combinacions ja que només el 15% rebia amlodipina en monoteràpia i el 9% atenolol en monoteràpia, i el grup que iniciava amb atenolol no podia rebre ni IECA ni ARAII ja que estava prohibit per protocol i segurament alguns dels pacients amb elevat risc cardiovascular segurament podrien haver beneficiat. A més, la branca de tractament amb amlodipina va assolir reduccions superiors de les xifres tensionals (diferències de TAS/TAD de 2,7/1,9 mmHg) que podrien explicar en part les diferències obtingudes en els resultats (*Dahlöf B et al, 2005*).

#### **4.3.1.10 Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial (ACCOMPLISH)**

Assaig que compara benazepril combinat amb HCTZ o amb amlodipina en 11.506 pacients amb hipertensió i risc cardiovascular alt: 36% de pacients amb antecedents de revascularització coronària, 23% de pacients amb antecedents de IAM, 60% de diabetis mellitus, 6% insuficiència renal i 18% presentaven un filtrat glomerular < 60 mg/mL, i el 75% ja rebien prèviament tractament amb dos o més antihipertensius. La combinació del IECA amb amlodipina va ser superior a la combinació amb HCTZ en la variable principal combinada que incloïa mortalitat cardiovascular, IAM, AVC, hospitalització per angina i revascularització coronària (reducció de risc absolut del 2,2%). Cal tenir en compte que les dos últimes variables poden estar influïdes per l'ús d'un calciantagonista amb propietats antianginoses i la

revascularització fou el mes freqüent en la variable combinada. (*Jamerson K et al, 2008*).

#### **4.3.1.11 Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE)**

Estudi que compara l'eficàcia del losartan amb l'atenolol reduint la morbimortalitat en pacients hipertensos amb hipertrofia ventricular esquerra. En aquest estudi varen participar 9.193 pacients amb HTA tractada o no amb hipertrofia ventricular documentada amb ECG amb una mitjana de TA de 174/98 mmHg, mitjana d'edat de 67 anys (55-80 anys) i 13% eren diabetics. Es van excloure els pacients amb HTA secundària, IAM o AVC en els darrers 6 mesos, angina, ICC o FE <40%. La mitjana de seguiment dels pacients va ser de 4,8 anys i la variable principal incloïa la mortalitat cardiovascular, AVC i IAM (*Dahlöf B et al, 2002*).

Els resultats principals varen mostrar una reducció del 2% en la incidència d'AVC i del 2% en la variable combinada en el grup del losartan. No es varen trobar diferències entre els dos grups en la incidència d'IAM, mortalitat cardiovascular i global. En un anàlisi posterior en el subgrup de pacients diabètics es va trobar una reducció d'un 4% en la mortalitat cardiovascular i d'un 6% en la mortalitat global pel losartan. En canvi en els pacients no diabètics només es va observar una reducció significativa en la incidència d'AVC d'un 1% a favor del losartan (*Dahlöf B et al, 2002*).

La principal crítica a aquest estudi fou sobre l'elecció de l'atenolol com a comparador i sobre l'aplicabilitat en la pràctica clínica per la tècnica aplicada per determinar la hipertrofia ventricular. A més, la proporció de pacients tractats

amb monoteràpia fou baix per atribuir tot el benefici al losartan (11%), i en els grup de atenolol només el 12% estaven en monoteràpia i la resta no va poder rebre cap tractament amb un IECA o ARAII (*Dahlöf B et al, 2002*).

#### **4.3.1.12 Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)**

Assaig clínic en 4.964 pacients hipertensos moderats (TAS entre 160 y 179 mmHg i/o TAD entre 90 i 99 mmHg) entre 70 i 89 anys i Mini Mental State Examination (MMSE)  $\geq 24$  on es compara candesartan (16%) amb placebo afegits a la medicació antihipertensiva sense emascarar. La variable principal fou la suma de morts d'origen cardiovascular, infart de miocardi no fatal i ictus no fatal. Durant el estudi va incrementar-se el numero de pacients i el període de seguiment ja que la incidència d'esdeveniments fou inferior a l'esperada. La durada mitjana del seguiment fou de 3,7 anys. El 84% del grup control va rebre tractament antihipertensiu addicional i el 75% del grup candesartan. Les diferències entre grups en el control de la PA foren de 3 mmHg en TAS (IC95% 1,9 . 4,4) i de 1,6 en TAD (IC95% 0,9 . 2,2). No varen observar-se diferències en la variable principal (26,7 esdeveniments per 1.000 pacients-any amb candesartan i 30,0 amb placebo). Tot i trobar diferències significatives en els ictus no fatals, no es varen trobar en la variable d'ictus totals (mortals i no mortals). Entre les variables secundàries no es varen veure diferències en la incidència de demència, la puntuació del MMSE ni en la aparició de diabetis mellitus (*Gayet JL et al, 2003*).



#### **4.3.1.13 Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (VALUE)**

Assaig clínic amb 15.245 pacients hipertensos tractats o no, majors de 50 anys amb algun factor de risc cardiovascular on es compara valsartan (80 o 160 mg) amb amlodipina (5 o 10 mg) associats o no a HCTZ (12,5 o 25 mg) i si cal es podia afegir altres antihipertensius per mantenir les xifres de control de TA < 140/90 mmHg. El 23% de pacients amb valsartan i HCTZ varen precisar altres antihipertensius i el 16,8% dels pacients amb amlodipina i HCTZ, i varen aconseguir el control de la PA en el 56% del grup valsartan i en el 62% del grup amlodipina. La variable principal de l'estudi fou el temps fins el primer esdeveniment cardíac (mort cardiovascular, insuficiència cardíaca, IAM no fatal i procediments quirúrgics coronaris) amb una hipòtesi de superioritat del valsartan. La mitjana de seguiment fou de 4,2 anys i no varen detectar-se diferències entre els dos grups en la variable principal de morbi-mortalitat cardíaca. Pel que fa a variables secundàries la incidència d'IAM fatal i no fatal fou superior amb valsartan (11,4 vs 9,6 casos per 1000 pacients-any;  $p=0,02$ ) i la de ictus fatal i no fatal també presentava pitjors resultats amb el valsartan (10 vs 8,7 casos per 1000 pacients-any;  $p=0,08$ ) (*Julius S et al, 2004*).

L'article ens mostra diferències significatives en l'aparició de nous casos de diabetis mellitus, no obstant l'anàlisi es va fer a posteriori i presenta importants defectes metodològics en la selecció de la mostra i l'avaluació de la variable (*Julius S et al, 2004*).

### 4.3.2 Síntesi dels resultats en hipertensió arterial

En la HTA els IECA (captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril i perindopril) han mostrat reduir la morbimortalitat de pacients amb HTA, però en general es comporten de forma similar a els altres grups d'antihipertensius en població hipertensa general.

Pels ARA II, disposem de menys dades comparatives amb els altres antihipertensius i cap estudi on es comparin directament amb els IECA. Només un assaig clínic que comparava losartan front a atenolol va mostrar una superioritat en la reducció de la morbimortalitat en població hipertensa i de dades avançada. Aquest estudi ha estat àmpliament criticat, bàsicament, per haver seleccionat com a comparador un betabloquejador, que no seria el indicat en població anciana, i perquè no es varen trobar avantatges amb el candesartan afegit al tractament antihipertensiu o amb el valsartan respecte a l'amlopidipina.

### 4.3.3 Assaigs clínics en risc cardiovascular elevat i prevenció secundària

La taula següent recull els principals assaigs clínics d'IECA/ARA-II en risc cardiovascular elevat i prevenció secundària.

**Taula 7. Assaigs clínics en prevenció cardiovascular**

	IECA / ARAII	comparadors
QUIET ( <i>Pitt B et al, 2001</i> )	Quinapril	placebo
HOPE ( <i>Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000</i> ) (1))	Ramipril	placebo
PROGRESS ( <i>PROGRESS Collaborative Group, 2002</i> )	Perindopril ± Indapamida	placebo

	IECA / ARAlI	comparadors
EUROPA ( <i>Fox KM et al, 2003</i> )	Perindopril	placebo
PEACE ( <i>Braunwald E et al, 2004</i> )	Trandolapril	placebo
CAMELOT ( <i>Nissen SE et al, 2004</i> )	Enalapril	Amlodipino i placebo
MOSES ( <i>Schrader J et al, 2005</i> )	Eprosartan	Nitrendipino
TRANSCEND ( <i>TRANSCEND Investigators, 2008</i> )	Telmisartan	placebo
ONTARGET ( <i>ONTARGET Investigators, 2008</i> )	Telmisartan ± Ramipril	Ramipril

A continuació s'inclou un breu resum de cada assaig

#### 4.3.3.1 **The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET)**

L'objectiu de l'estudi era prevenir els esdeveniments isquèmics i la progressió de l'aterosclerosi coronària en pacients amb malaltia coronària diagnosticada per angiografia sense disfunció ventricular sistòlica esquerra. Es varen incloure 1.750 pacients a rebre quinapril o placebo amb un seguiment mig de 27 mesos. La incidència de esdeveniments isquèmics cardíacs mortals i no mortals fou del 38% en ambdós grups sense observar diferències (*Pitt B et al, 2001*).

#### 4.3.3.2 **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)**

Assaig clínic en 9.297 pacients amb un elevat risc cardiovascular (55 anys o més amb malaltia cardiovascular o diabetis mes un altre factor de risc) i que no es tingui constància d'una fracció d'ejecció baixa o símptomes d'ICC, es van

aleatoritzar a rebre ramipril (10 mg diaris) o placebo durant 5 anys (inicialment s'havia planificat 3,5 anys). El 80% dels pacients tenien antecedents de malaltia coronària, el 47% eren hipertensos, el 38,5% eren diabètics i el 20% presentava microproteïnúria. La variable principal era la combinació de IAM, AVC i mort cardiovascular i es va produir en el 14% del pacients que rebien captopril i en el 17,8 % dels que rebien placebo (RR 0,78, IC95% 0,70-0,86), i també es varen trobar diferències estadísticament significatives per cada un dels components de la variable principal (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000*).

Les xifres de TA varen ser inferiors en el grup del ramipril i es varen produir més abandonaments per hipertensió no controlada en el grup del placebo. La no determinació de la fracció d'ejecció a la inclusió fou una de les principals limitacions ja que en el grup placebo es van incloure pacients que s'haurien de tractar amb un IECA (també els que presentaven microproteïnúria), i de fet la incidència de ICC fou superior amb el placebo (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000*).

#### **4.3.3.3 The perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS)**

Assaig clínic en 6.105 pacients amb antecedent de AVC o AIT en els 5 anys previs i sense tractament amb IECA (70% homes, 16% amb malaltia coronària i 49% hipertensos) on es compara perindopril sol (4 mg) o associat a indapamina (2,5 mg) amb placebo afegit al tractament de base (la decisió d'un o dos fàrmacs era del metge). La mitjana de seguiment va ser de 3,9 anys. La variable principal va ser la reincidència d'accidents cerebrovasculars (mortals i

no mortals) i també es van mesurar els esdeveniments vasculars majors (AVC, IAM i mortalitat cardiovascular) i la mortalitat global (*PROGRESS Collaborative Group, 2002*).

El perindopril en monoteràpia no va ser més efectiu que el placebo per reduir la incidència d'AVC i dels esdeveniments cardiovasculars. En canvi, l'IECA amb el diürètic va ser més efectiu que el placebo en l'AVC (8,5% vs 14%) i en els esdeveniments cardiovasculars (13% vs 21%). La mortalitat global va ser similar en els dos grups, tractament actiu i placebo (*PROGRESS Collaborative Group, 2002*).

La reducció del risc relatiu del 28% solament es produïa en el grup que rebia la combinació amb el diürètic, i que coincidia amb les majors reduccions de la TA (disminució mitjana del TA 9/4 mmHg) (*PROGRESS Collaborative Group, 2002*).

#### **4.3.3.4 European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA)**

Assaig clínic en 12.218 pacients diagnosticats de malaltia coronària sense signes clínics de insuficiència cardíaca (85% homes, 65% havien patit un IAM i el 27% eren hipertensos) on es compara perindopril (4 o 8 mg) amb placebo afegit al tractament de base (92% antiagregants, 62% beta-bloquejadors i 58% hipolipemians). La variable principal fou la suma de mortalitat cardiovascular, IAM no fatal i parada cardíaca recuperada. Després d'un seguiment de 4,2 anys la incidència de la variable principal fou inferior en el grup del perindopril (8% vs 9,9%;  $p < 0,05$ ). Cal tenir en compte que la TA durant l'estudi fou 5/2

mmHg superior en el grup placebo i les majors diferències varen observar-se en els homes i en els pacients amb antecedent d'IAM (Fox KM et al, 2003).

#### **4.3.3.5 Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study (CAMELOT)**

Assaig clínic amb 1997 pacients amb malaltia coronària i TAD<100 mmHg (38% havien patit un IAM i el 60% eren hipertensos) on es compara amlodipina (10mg), enalapril (20mg) o placebo afegit al tractament de base (95% aspirina, 83% estatines, 76% beta-bloquejadors). La variable principal incloïa la mortalitat cardiovascular, IAM no fatal, parada cardíaca recuperada, revascularització coronària, hospitalització per angina o per insuficiència cardíaca, ictus no fatal i arteriopatia perifèrica. La durada del seguiment fou de 2 anys i la suma d'esdeveniments inclosos en la variable principal fou més elevada amb placebo que amb amlodipina (23,1% vs 16,6%;  $p<0,05$ ) sense trobar diferències estadísticament significatives amb enalapril (20,2%;  $p=16$  vs placebo). L'amlodipina va ser superior al placebo i a l'enalapril en els ingressos per angina. Es va fer un anàlisi post hoc de la variable principal sumant sols mortalitat de qualsevol causa, IAM no fatal i ictus no fatal sense trobar-se diferències estadísticament significatives (3,3% amb amlodipina, 4,7% amb placebo i 3,4% amb enalapril) (Nissen SE et al, 2004).

#### **4.3.3.6 Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial (PEACE)**

Assaig clínic en 8.290 pacients majors de 50 anys amb malaltia coronària i FE > 40% (55% havien patit un IAM, 82% homes i 45% hipertensos) on es compara trandolapril i placebo afegit al tractament de base (60% beta-

bloquejadors, 35% antagonistes del calci, 90% aspirina i 70% hipolipemiants). La variable principal incloïa mortalitat cardiovascular, IAM no fatal i intervencions quirúrgiques coronàries. La durada mitjana de l'estudi fou de 4,8 anys i no varen detectar-se diferències en la variable principal. Es va fer un anàlisi post hoc de la variable principal sumant mortalitat cardiovascular, IAM no fatal i ictus no fatal sense trobar-se diferències estadísticament significatives (9,5% amb trandolapril i 10,2% amb placebo;  $p=0,32$ ). També es va analitzar post hoc la incidència d'insuficiència cardíaca (incloent mortalitat i hospitalització) i de diabetis mellitus trobant-se diferències significatives a favor del trandolapril, no obstant s'ha de tenir en compte que no s'havia previst a priori i desconeixem com es varen recollir les dades (*Braunwald E et al, 2004*).

#### ***4.3.3.7 Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention Study (MOSES)***

Estudi en 1.405 pacients hipertensos de risc alt amb l'antecedent d'un accident vascular cerebral en els 2 anys previs. Es comparava eprosartan amb nitrendipina i el seguiment fou de 2,5 anys de mitjana. La variable principal engloba la suma de mortalitat per qualsevol causa, esdeveniments cardiovasculars i vasculars cerebrals, incloent-hi tots els esdeveniments recurrents. El 84% dels pacients rebien tractament antihipertensiu previ a la inclusió (55% IECA, 35% betabloquejadors, 30% calciantagonistes, 14% diürètics i 14% ARAII), el 37% eren diabètics i el 34% tenien antecedents de cardiopatia isquèmica (*Schrader J et al, 2005*).

Quan es va analitzar la variable principal els resultats van ser favorables a eprosartan (206 esdeveniments vs 255 esdeveniments,  $p=0,014$ ), però

són cloïen els casos recurrents que habitualment no són clouen en la variable combinada del primer esdeveniment. Quan s'analitzen les variables per separat i sols pel primer esdeveniment, no hi van haver diferències en la mortalitat global ni en el primer esdeveniment vascular cerebral, i sols es va mostrar pitjor la nitrendipina en la incidència de nous esdeveniments cardiovasculars (60 vs 84;  $p=0,031$ ) sense repercussions en la mortalitat (*Schrader J et al, 2005*).

Als pacients se'ls retirava la medicació i iniciaven de nou el tractament antihipertensiu en un ordre prefixat (primer diürètics, segon betabloquejadors, tercer alfabloquejadors i quart IECA, ARAII i calciantagonistes) i s'ha de tenir en compte que el 37% dels pacients eren diabètics i el 34% tenien antecedents de cardiopatia isquèmica. El grup de nitrendipina sols rebia un inhibidor de l'angiotensina quan necessitava més de 3 fàrmacs antihipertensius (*Schrader J et al, 2005*).

#### **4.3.3.8 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND)**

Estudi que inclou pacients intolerants als IECA amb antecedents de malaltia cardiovascular o diabetis amb afectació d'òrgans diana. La variable principal era la combinació de mort cardiovascular, IAM, AVC i hospitalització per ICC. Es van aleatoritzar 5.926 pacients a rebre telmisartan (80 mg) o placebo durant una mitjana de 4,5 anys. Les xifres de TA foren inferiors en el grup del tractament actiu però no es varen trobar diferències en la variable principal (15,7% amb telmisartan vs 17,0% amb placebo,  $p=0,216$ ) (*TRANSCEND Investigators, 2008*).



#### **4.3.3.9 The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)**

Assaig clínic en pacients amb risc cardiovascular elevat (malaltia coronària, vascular cerebral o arteriopatia perifèrica o diabetis amb lesions en òrgans diana) i amb una durada de 56 setmanes on es comparava la no inferioritat de telmisartan vs ramipril i la superioritat de la combinació de telmisartan amb ramipril vs ramipril. La variable principal era una combinació de mortalitat cardiovascular, IAM, AVC i hospitalització per ICC (*ONTARGET Investigators, 2008*).

El telmisartan va assolir la no inferioritat respecte al ramipril en la variable principal o en les secundàries amb una menor incidència de tos i angioedema que el ramipril, però va presentar més episodis d'hipotensió. La combinació de telmisartan i ramipril no va ser superior al ramipril en monoteràpia en cap de les variables d'eficàcia i es va associar a un risc superior d'insuficiència renal, hiperpotassèmia i hipotensió (*ONTARGET Investigators, 2008*).

#### **4.3.4 Síntesi dels resultats en prevenció cardiovascular**

La majoria de estudis es varen plantejar per a veure l'efecte beneficiós d'afegir un IECA O ARAII al tractament de base, i ens mostren resultats dispars però que són més positius a mesura que la població inclosa es de més risc, però en general el grup control està pitjor tractat i/o en el grup on s'afegeix el fàrmac que es vol estudiar s'assoleixen xifres de TA menors. Així, per exemple en l'estudi CAMELOT (*Nissen SE et al, 2004*) afegir laamlodipina o l'enalapril no aporta cap benefici al tractament de base, i el mateix passa amb el trandolapril en l'estudi PEACE (*Braunwald E et al, 2004*).

En els estudis PROGRESS (*PROGRESS Collaborative Group, 2002*) i EUROPA (*Fox KM et al, 2003*) s'observa un efecte beneficiós en el grup que s'afegeix el perindopril al tractament de base, però s'ha de tenir en compte que les xifres de TA promig són més altes en el grup placebo i el subgrup que més es beneficia del tractament són els pacients que ja han patit prèviament un IAM (d'aquest alguns haurien d'estar tractats amb un IECA).

En l'estudi HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000 (1)*) on es va veure que afegir el ramipril aportava certs beneficis s'ha de tenir en compte que pel risc elevat de la població inclosa (80% de la mostra tenien malaltia coronària i 53% havien patit un IAM previ, 38% diabètics) estaven poc tractats (76% antiagregants, 40% beta-bloquejadors i 29% hipolipemians).

Hi ha menys assaigs clínics que avaluin aquest efecte amb els ARAII però no aporten millors resultats que els IECA, ni en la comparació directa entre ells a l'estudi ONTARGET (*ONTARGET Investigators, 2008*).

Per tant, sembla que no comporta un gran benefici afegir un determinat fàrmac a un correcte tractament de la malaltia de base i dels diferents factors de risc, en especial pels pacients que presentin disfunció sistòlica i/o antecedents d'IAM, però a la vista de tots els resultats els IECA es posicionen com els fàrmacs antihipertensius de elecció en pacients de elevat risc cardiovascular.

La combinació de un IECA i un ARA II no aportava cap benefici addicional, i empitjorava la seguretat al presentar un major risc de hipotensió, insuficiència renal aguda i hiperpotassèmia greu (*ONTARGET investigators, 2008*). (*Makani H, et al 2013*).

#### 4.3.5 Assaigs clínics en nefropatia diabètica

La taula següent recull els principals assaigs clínics d'IECAs/ARA-II en nefropatia diabètica, en tots els seus estadiatges.

**Taula 8. Assaigs clínics en nefropatia diabètica**

	IECA / ARAII	comparadors
EUCLID ( <i>EUCLID study group, 1997</i> )	Lisinopril	placebo
ATLANTIS ( <i>O'Hare P et al, 2000</i> )	Ramipril	placebo
MICRO-HOPE ( <i>Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000 (2)</i> )	Ramipril	placebo
DIABHYCAR ( <i>Marre M et al, 2004</i> )	Ramipril	placebo
BENEDICT ( <i>Ruggenenti P et al, 2004</i> )	Trandolapril	Verapamil
IDNT ( <i>Lewis EJ et al, 2001</i> )	Irbesartan	Amlodipino o placebo
IRMA-2 ( <i>Parving HH, et al 2001</i> )	Irbesartan 300 mg Irbesartan 150 mg	Placebo
RENAAL ( <i>Brenner BM et al, 2001</i> )	Losartan	Placebo
MARVAL ( <i>Viberti G et al, 2002</i> )	Valsartan	Amlodipino
DETAIL ( <i>Barnett AH et al, 2004</i> )	Telmisartan	Enalapril
DIRECT ( <i>Bilous R et al, 2009</i> )	Candesartan	Placebo

	IECA / ARAlI	comparadors
TRANSCEND renal ( <i>Mann JF et al, 2009</i> )	Telmisartan	Placebo
ROADMAP ( <i>Haller H et al, 2011</i> )	Olmesartan	Placebo
ONTARGET renal ( <i>Mann JF et al, 2008</i> )	Telmisartan ± Ramipril	Ramipril
(VA NEPHRON-D) ( <i>Fried LF et al, 2013</i> )	Losartan + Lisinopril	Lisinopril

A continuació s'inclou un breu resum de cada assaig

#### **4.3.5.1 EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes (EUCLID)**

Assaig clínic en 530 pacients diabètics insulíndependents no hipertensos que compara lisinopril amb placebo i troba una reducció en la progressió de la microproteïnúria (*EUCLID study group, 1997*).

#### **4.3.5.2 Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study (ATLANTIS)**

140 pacients amb DM1, normotensos i amb microproteïnúria es varen aleatoritzar a tractar-se durant 2 anys amb ramipril a dosis baixes (1,25 mg/dia), ramipril a dosis estàndard (5 mg/ dia) o placebo. Amb el ramipril es va reduir la progressió a macroproteïnúria sense assolir diferències estadísticament significatives. El 11% dels pacients varen retrocedir a normoalbuminúria amb la dosis baixa, el 20% amb la dosis estàndard i el 4%

amb placebo ( $p=0,053$ ). La TA es va reduir de forma similar amb ambdues dosis de ramipril (*O'Hare P et al, 2000*).

#### **4.3.5.3 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (MICRO È HOPE)**

Entre les variables secundaries de l'estudi HOPE s'avaluava el quocient albúmina/creatinina en orina i es considerava nefropatia establerta quan l'albuminúria era  $\geq 300$  mg diaris. Es varen incloure 3.577 pacients diabètics amb al menys un factor de risc (HTA, hipercolesterolèmia, concentracions baixes de colesterol HDL, hàbit tabàquic o microalbuminúria) o amb antecedents de malaltia cardiovascular (60% dels pacients) i es varen aleatoritzar a rebre ramipril (10 mg diaris) o placebo durant 4,5 anys. Després d'ajustar pels canvis en les xifres de TAS (2,4 mm Hg) i TAD (1,0 mm Hg) el ramipril va reduir el risc de nefropatia establerta en un 24% respecte al placebo (IC95% 3-40) (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000 (2)*).

#### **4.3.5.4 The noninsulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril Study (DIABHYCAR)**

Assaig clínic que compara el Ramipril a dosis baixes (1,25 mg/dia) amb placebo en 4.912 pacients amb DM2 i proteïnúria (74 % microproteïnúria i 26% macroproteïnúria) i xifres de creatinina  $<1,7$  mg/dL, per avaluar la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i renals als 3 anys de tractament. La variable principal combinava la mort cardiovascular, IAM, AVC, hospitalització per ICC i insuficiència renal terminal (hemodiàlisi o trasplantament renal). El ramipril va reduir de forma significativa les xifres de TA i la regressió de la proteïnúria, però

no va trobar diferències en la incidència de desveniments cardiovasculars o renals (*Marre M et al, 2004*).

#### **4.3.5.5 Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT)**

Assaig clínic en 1.204 pacients hipertensos amb DM 2 sense microalbuminúria on es compara trandolapril (2mg) associat amb verapamil (180 mg), trandolapril sol (2mg), verapamil sol (240mg) i placebo afegit al tractament antihipertensiu de base. L'objectiu del tractament era mantenir la TA per sota de 120/80 mmHg i la variable principal fou el temps fins a l'aparició de la microalbuminúria. La durada mitjana de l'estudi fou de 3,6 anys i la incidència de microalbuminúria fou de 5,7% amb trandolapril associat a verapamil, 6% amb trandolapril, 11,9% amb verapamil i 10% amb placebo. Les xifres de TA foren superiors en el grup de placebo i els tractaments antihipertensius afegits foren menors en el grup de l'associació. En conclusió tot el benefici es pot atribuir al IECA (*Ruggenenti P et al, 2004*).

#### **4.3.5.6 Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)**

Assaig clínic amb 1715 pacients hipertensos amb nefropatia per DM2 (proteïnúria  $\geq$  900 mg diaris i concentracions de creatinina  $<$  3 mg/dL) que es varen aleatoritzar a rebre irbesartan (300 mg/dia), amlodipina (10 mg/dia) o placebo amb l'objectiu de control de la TA  $<$ 135/85 mmHg durant uns mitjana de 2,6 anys. La variable principal era la combinació de doblar les xifres de creatinina, la insuficiència renal terminal (diàlisi, transplantament renal o assolir xifres de creatinina  $\geq$  6mg/dL) i la mortalitat de qualsevol causa. El risc de presentar la variable principal fou un 20% inferior al placebo i un 23% inferior a l'amlodipina, diferències que es varen incrementar en la variable de doblar les

xifres de creatinina fins al 33% i 37% respectivament. La incidència de insuficiència renal terminal fou menor amb el irbesartan que amb els grups comparadors sense assolir diferències estadísticament significatives en el model ajustat. No es va veure cap diferència en mortalitat ni en la variable secundària que agrupava els esdeveniments cardiovasculars (mort cardiovascular, IAM, hospitalització per ICC, AVC i amputacions) (*Lewis EJ et al, 2001*).

La principal crítica a aquest estudi es la falta d'un IECA com a comparador ja que la majoria de pacients se'n hi va retirar per incloure's en l'estudi i això podria afavorir la mala resposta en els grups comparadors. També fou discutida la variable principal ja que no tots els components tenien la mateixa rellevància, en especial el doblar les xifres de creatinina i la inclusió en la variable de insuficiència renal terminal assolir una xifra de creatinina de 6 mg/dL.

#### ***4.3.5.7 The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes (IRMA 2)***

590 pacients hipertensos amb DM2 i microproteïnúria foren aleatoritzats a irbesartan a dosi de 150 mg diaris, irbesartan a dosi de 300 mg diaris o placebo amb un seguiment de 2 anys. La variable principal fou el temps fins a presentar nefropatia diabètica definida com una taxa de excreció urinària >200µg/min o al menys un 30% d'increment respecte al valor basal, i fou de 5,2% amb la dosi de 300mg/dia, 9,7% amb la dosi de 150 mg/dia i 14,9% amb el placebo assolint només la significació estadística amb la dosi alta respecte el placebo. Les xifres de TAS també foren menors en els grups d'irbesartan que en el placebo (*Parving HH et al, 2001*).

#### **4.3.5.8 Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL)**

Assaig clínic que compara losartan i placebo en 1.513 pacients hipertensos amb DM2 i nefropatia (proteïnúria  $\geq$  300 mg diaris i concentracions de creatinina  $<$  3 mg/dL). La variable principal era la combinació de doblar les xifres de creatinina, la insuficiència renal terminal (diàlisi o transplantament renal) i la mortalitat de qualsevol causa i coma variable secundària la combinació d'esdeveniments cardiovasculars (IAM, AVC, hospitalització per ICC o angina inestable, revascularització coronària o perifèrica i mort cardiovascular). El losartan va obtenir reduccions estadísticament significatives del 16% en la variable principal respecte al placebo, 25% en doblar les xifres de creatinina i 28% en la insuficiència renal terminal però sense diferències en la mortalitat global ni en la variable combinada cardiovascular. El losartan va reduir de forma estadísticament significativa la hospitalització per ICC en un 32% i les concentracions de proteïnúria en un 35% (*Brenner BM et al, 2001*).

Aquest estudi comparteix les mateixes limitacions que el d'irbesartan respecte a la falta d'IECA com a comparador i al possible efecte deleteri al retirar els tractaments previs amb IECA.

#### **4.3.5.9 MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan Study (MARVAL)**

Assaig clínic que aleatoritza a 332 pacients amb DM2 i microproteinúria amb o sense HTA (65% eren hipertensos) a rebre valsartan (80 mg/dia) o amlodipina (5 mg/dia) durant 24 setmanes. Amb l'objectiu de assolir una TA  $<$  135/85 mmHg es podia doblar la dosi i afegir posteriorment bendroflumetiazida i doxazosina. La variable principal fou el percentatge de canvi en l'excreció urinària de microalbuminúria respecte al basal que es va assolir en el 44% dels



pacients tractats amb valsartan respecte al 8% del pacients amb placebo. Aquesta reducció fou similar en el grup d'hipertensos que en els normotensos. Com a variable secundària es va mesurar el percentatge de pacients que regressaven a la normoalbuminúria i fou superior pel valsartan (29,9% vs 14,5%;  $P < 0.001$ ) (*Viberti G et al, 2002*).

#### **4.3.5.10 Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT)**

Conjunt de 3 assaigs clínics amb 3326 pacients amb DM1 i 1905 amb DM2, normotensos i sense albuminúria on es comparava candesartan amb placebo durant uns 4,7 anys de mitjana sense que es trobessin diferències en la incidència de microalbuminúria. Els autors varen atribuir la falta d'efecte al baix risc vascular dels pacients inclosos (*Bilous R et al, 2009*).

#### **4.3.5.11 Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND renal)**

5.927 pacients amb malaltia cardiovascular o diabetis amb afectació d'òrgans diana sense macro proteïnúria ni ICC que no toleraven els IECA aleatoritzats a telmisartan o placebo. Com a variables renals es va mesurar la variable combinada de diàlisi i doblar la creatinina, els canvis en el filtrat glomerular i en l'albuminúria. No es varen trobar diferències entre els grups per la variable combinada, tot i que menys pacients varen doblar les xifres de creatinina amb telmisartan respecte a placebo (HR 1,59, IC95% 1,04-2,41). L'albuminúria també va incrementar menys amb telmisartan i el canvi en el filtrat glomerular fou menor (*Mann JF et al, 2009*).

#### **4.3.5.12 Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention trial (ROADMAP)**

Assaig clínic en 4.447 pacients amb DM2 amb normoalbuminúria que aleatoritza a rebre olmesartan (40 mg/dia) o placebo durant una mitjana de 3,2 anys. L'objectiu de control de la TA era  $< 130/80$  mmHg amb fàrmacs hipotensors excepte els IECA o ARAII. La variable principal era el temps fins a presentar microalbuminuria i com a variables secundaries s'avaluaven els esdeveniments renals i cardiovasculars. L'olmesartan va mostrar una reducció del risc de microproteïnúria del 23% (HR 0,77, IC95% 0,63-0,94). Cap pacient va entrar en insuficiència renal terminal, i no es varen trobar diferències entre els dos braços en doblar les xifres de creatinina ([Haller H et al, 2011](#)).

No es va trobar diferències en la variable que combinava mortalitat esdeveniments cardiovasculars però el numero de morts per causa cardiovascular fou superior amb olmesartan que amb placebo (15 vs 3,  $p=0,01$ ), destacant l'IAM i la mort sobtada ([Haller H et al, 2011](#)).

#### **4.3.5.13 Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study (DETAIL)**

Assaig clínic amb 250 pacients amb DM tipus 2 i nefropatia lleu (albuminúria menor de 4 gram i creatinina  $< 1,6$  mg/dl i filtració glomerular  $> 70$ ml/min per  $1,73m^2$ ), sols el 18% de la mostra presentava macroalbuminúria a la inclusió. Es comparava telmisartan (80 mg/dia) amb enalapril (20 mg/dia). La variable principal fou el canvi en la filtració glomerular al cap de 5 anys i no es varen trobar diferències. Tampoc es varen trobar diferències en les xifres de creatinina i l'excreció urinària d'albúmina als 5 anys ([Barnett AH et al, 2004](#)).

#### **4.3.5.14 The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial È renal outcomes (ONTARGET renal)**

Estudi que avalua la funció renal i la proteïnúria en els 25.620 pacients que foren aleatoritzats a ramipril (10mg/dia), telmisartan (80 mg/dia) o la combinació d'ambdós amb un seguiment de 4,5 anys. La variable principal incloïa diàlisi, transplantament renal, doblar les xifres de creatinina i mort, i fou similar pel telmisartan (13,4%) i el ramipril (13,5%) però superior per la combinació (14,5%) (HR 1.09, IC95% 1,01. 1,18) ([Mann JF et al, 2008](#)).

El filtrat glomerular es va reduir menys amb ramipril que amb telmisartan sol o combinat, i l'excreció d'albúmina fou menor amb telmisartan sol o combinat que amb ramipril. La teràpia combinada reduïa la proteïnúria de forma significativa però era pitjor en la incidència de desdeveniments renals ([Mann JF et al, 2008](#)).

#### **4.3.5.15 Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes study (VA NEPHRON-D)**

L'estudi va incloure pacients amb DM2 tractats amb losartan (100 mg/dia) amb un filtrat glomerular entre 30 i 90 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> i macroproteïnúria mesurada pel quocient albúmina/creatinina que foren aleatoritzats a rebre lisinopril (dosis entre 10 i 40 mg diaris) o placebo. L'estudi es va haver d'aturar quan portava 1448 pacients amb un seguiment de 2,2 anys per problemes de seguretat ([Fried LF et al, 2013](#)).

#### **4.3.6 Síntesi dels resultats en nefropatia diabètica**

Els IECA han demostrat el seu efecte en retardar la progressió de la nefropatia diabètica en qualsevol moment de la malaltia, de normoproteïnúria a

microproteïnúria, de microproteïnúria a macroproteïnúria, i de macroproteïnúria al deterior de la funció renal. Inicialment es varen estudiar els pacients amb diabetis insulíndependent i progressivament es varen incorporar pacients amb DM2 en els diferents assaigs clínics. (*Strippoli GF et al, 2004*).

Els ARA II es varen centrar en l'estudi de la nefropatia diabètica de la DM2 sense comparar-se directament amb els IECA. Basant-se en l'absència d'una evidència clara de l'efecte dels IECA en aquesta població, es varen comparar amb placebo o antagonistes dels canals del calç, obtenint un efecte superior en reduir la progressió de l'afectació renal. Arran d'això algunes societats científiques varen prioritzar la utilització dels ARAII en els pacients amb DM2 com a tractament de primera línia, al atribuir a aquest grup una major eficàcia en les variables renals.

Respecte de les dades comparatives entre IECA i ARA-II, en una metaanàlisi que avaluava variables de mortalitat i variables renals dels assaigs clínics que comparaven un IECA (36 assaigs clínics) o un ARA-II (4 assaigs clínics) enfront de placebo, o entre ells (3 assaigs clínics d'IECA enfront de ARAII) en pacients diabètics (tipus 1 i 2) amb afectació renal (microalbuminúria o macroalbuminúria) es conclou que en els pacients amb DM2, els IECA (comparats amb placebo o no tractament), redueixen la mortalitat per qualsevol causa d'un 21% (IC 95% ; 0,63-0,99), resultats que no es van observar amb els ARAII (RR = 0,99; IC 95% 0,85-1,17). Per a tots dos grups de fàrmacs es va observar un efecte protector sobre les variables de doblar la creatinina o d'evolució a insuficiència renal terminal de manera similar. (*Strippoli GF et al, 2004*)

S'han publicat noves dades en contra de l'ús combinat d'un IECA i un ARA-II per tal d'incrementar-ne l'efecte renoprotector; l'assaig clínic VA-NEPHRON-D (*Fried LF et al, 2013*), que comparava lisinopril mes losartan per reduir la proteïnúria es va aturar prematurament ja que empitjorava de forma inadmissible l'aparició d'insuficiència renal aguda en els pacients tractats amb la teràpia dual, i per tant obliga a replantejar-se de forma definitiva aquesta opció de tractament. (*Makani H, et al 2013*).

## **4.4 AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT EN CONDICIONS DE PRÀCTICA CLÍNICA**

Sovint s'ha fet èmfasi en que la prioritat per a la recerca és assolir una elevada validesa interna dels estudis (*Calder BJ et al, 1983*). No obstant, i essent la medicina una disciplina aplicada que els seu objectiu final és millorar la salut pública, la validesa externa dels avenços en recerca esdevé també crítica, ja que no es tracta de establir l'eficàcia atribuïble a una intervenció determinada, sinó també si resultarà viable i efectiva en altres entorns i poblacions (*Victoria CG et al, 2004*).

### **4.4.1 Efectivitat dels tractaments**

Hi ha una gran varietat de factors que, en la vida real, modulen l'eficàcia dels tractaments, com ara el compliment dels pacients de les instruccions que reben sobre la utilització dels medicaments, l'efecte de les comorbiditats i els tractaments concomitants sobre els nous tractaments, l'accés a l'atenció mèdica i supervisió clínica propera, l'estímul per a un apropiat compliment que representa el saber que se'n fa una mesura repetida i freqüent, la força de la comunicació metge-cuidador, l'aparició dels efectes adversos, els factors

d'organització socioeconòmics i d'altres tipus. Aquests sovint estan estretament controlats en els assaigs clínics, i per tant se'n desconeix la influència sobre els resultats finals del tractament en el moment de autoritzar la comercialització d'un nou medicament (*Berger ML et al, 2012*).

Per tant, es reconeix cada vegada més que les conclusions extretes dels estudis clínics clàssics no sempre són una ajuda útil per a la presa de decisions, i que cal complementar l'avaluació del valor d'un medicament o tecnologia amb una comprensió del seu impacte en un entorn pràctic, en la vida real (*Annemans L et al, 2007*).

La investigació en el món real pot utilitzar dissenys d'assaigs clínics o de tipus observacional per complementar l'eficàcia descrita a partir d'assaigs clínics controlats aleatoritzats amb alta validesa interna, fent èmfasi en la validesa externa (*Berger ML et al, 2012*).

Els estudis del món real pertanyen a dues categories principals: els assajos pragmàtics i els estudis observacionals, que al seu torn poden ser prospectius o retrospectius. El concepte bàsic és que el grau d'intervenció determinat per la realització de l'estudi és mínim (en el primer cas) o gairebé nul (en el segon cas), ja que el protocol fonamentalment determina la recollida de la informació sobre les conseqüències de la utilització dels medicaments en les condicions normals de la pràctica clínica (*Mullins CD et al, 2010*).

### **4.4.2 Aspectes metodològics**

Centrant-se en els estudis observacionals que empren bases de dades, el procés destinat a garantir la qualitat de la recerca observacional es pot dividir en tres parts: la preparació del protocol, l'anàlisi i generació d'informes, i la

discussió dels resultats. Es consideren punts clau en aquest tipus de recerca la planificació a priori de la recollida de dades i de l'anàlisi, amb registre de l'estudi i el compromís de publicar-ne els resultats, la identificació de la font de les dades (o base de dades) més escaient, la definició de precisa de la mesura de resultats, la minimització de biaixos mitjançant el disseny (per exemple fent emparellaments o mostreigs per densitat de població) i els ajustament de les anàlisis per potencials factors de confusió, així com la realització d'anàlisis de sensibilitat que permetin estimar la robustesa dels resultats en diferents escenaris i aproximacions metodològiques. Quan es compleixen aquestes condicions, els estudis observacionals de bases de dades poden arribar a un nivell suficient de evidència per a servir com a suport en la presa de decisions clíniques i de regulació (*Cox E et al, 2009*) (*Berger ML et al, 2009*) (*Johnson ML et al, 2009*) (*McGhan WF et al, 2009*) (*Dreyer NA et al, 2014*) (*Berger ML et al, 2012*).

A més de l'èmfasi en la qualitat del disseny i de les anàlisis de les dades observacionals o procedents de registres de pràctica clínica habitual, la recerca en aquest entorn té la peculiaritat que sovint pot emprar dades que no han estat generades per a un ús investigacional. En aquest context, a mesura que els beneficis de les dades del món real es fan més evidents també ho fan les qüestions relatives a la seva adequada recollida, i la fiabilitat de aquestes dades (*Annemans L et al, 2007*) (*Roche N et al, 2014*) (*Cook JA et al, 2015*).

### **4.4.3 Estudis de cohorts**

En els estudis de cohorts, es defineixen grups d'estudi en base a l'exposició a factors potencialment causals dels efectes que es volen observar. Aquestes

exposicions poden ser medicaments, i les seves conseqüències sobre la salut, poden ser tant efectes beneficiosos com adversos. Els subjectes inclosos a les cohorts són observats al llarg del temps per a comparar la incidència dels efectes o esdeveniments d'interès en cada grup. Per tant, en els estudis de cohorts, tots els casos potencials es classifiquen d'acord a la seva exposició i, en general, se segueixen prospectivament per a observar la aparició d'esdeveniments al llarg del temps. En ocasions, la identificació es pot fer a partir d'una població ja exposada i la selecció d'una població similar que difereixi en l'exposició, per tal d'establir comparacions recuperant la informació de manera retrospectiva, per exemple, a partir de bases de dades administratives (*Beaglehole R et al, 2006*).

En general, els estudis de cohorts prospectius tenen menys problemes de biaixos d'informació que els estudis de casos i controls, gràcies a la recollida estandarditzada de les dades. Són especialment útils per estudiar múltiples possibles efectes d'una mateixa exposició. Finalment, es poden obtenir directament taxes d'incidència o prevalença específiques per a cada exposició. La principal limitació d'aquest tipus d'estudi és la durada del seguiment i la mida de la mostra elevats quan se estudien prospectivament malalties amb un perllongat temps de latència o d'incidència petita. També la recollida d'informació prolongada en el temps pot esdevenir costosa, i sensible a la manca de compliment del seguiment i/o pèrdues de seguiment dels pacients que poden abandonar l'estudi prematurament. Tanmateix, poden esdevenir limitacions les diferències basals entre subjectes per a factors desconeguts no mesurats, que poden condicionar biaixos per als quals no sigui possible fer ajustaments d'anàlisi. (*Beaglehole R et al, 2006*). (*Grisso JA et al, 1993*)



Un altre problema és la inconstància de les exposicions al llarg del temps de seguiment; sovint, per establir el càlcul de les persones en risc durant un període determinat, s'han de realitzar una sèrie de suposicions que poden resultar en una simplificació excessiva de la definició d'exposició. També representa una complicació, i potencial limitació a l'anàlisi i interpretació dels resultats, el possible encreuament de subjectes entre cohorts, quan aquests tenen al llarg del temps exposicions diferents a aquelles que han determinat inicialment la seva inclusió a l'estudi. De forma similar, l'ajustament per potencials factors de confusió coneguts pot ser complex, ja que la presència d'aquests també poden variar al llarg del temps. (*Jick H et al, 1998*)

### 4.5 JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE

La prevalença de la diabetis mellitus en la població general és molt elevada, per la qual cosa esdevé un problema de salut de primer ordre que requereix una atenció prioritària. Això resulta encara més important quan la diabetis mellitus s'associa a altres factors de risc de complicacions vasculars i renals, com és la hipertensió arterial. L'associació entre diabetis mellitus i hipertensió arterial té una elevada prevalença al nostre medi, i l'empitjorament pronòstic que representa en termes de morbi-mortalitat i risc cardiovascular que un pacient diabètic tingui hipertensió arterial mal controlada justifica fer un èmfasi especial en l'abordatge terapèutic del tractament antihipertensiu i preventiu en el pacient diabètic hipertens.

A més d'indicar la importància de les mesures higiènico dietètiques destinades a modificar les alteracions fonamentals de la diabetis mellitus i la hipertensió, les dades de assaigs clínics publicats suggereixen l'adequació de tractar els

pacients diabètics hipertensos amb fàrmacs que actuïn blocant la hiperactivació del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ja sigui amb inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina o amb antagonistes els receptors tipus 1 de l'angiotensina II. Malgrat tots dos tipus de productes han mostrat efectes beneficiosos, és possible que els seus mecanismes d'acció i les característiques farmacològiques de cada tipus de fàrmacs determini perfils d'eficàcia diferencials.

Tanmateix, és possible que els resultats obtinguts en assaigs clínics no siguin representatius dels resultats que es poden obtenir en la pràctica clínica habitual en el nostre medi, ja que els assaigs clínics s'han fet majoritàriament en altres països, en pacients amb perfils de risc i hàbits alimentaris, d'activitat i forma de vida diferents, i proporcionen informació obtinguda en un entorn experimental i controlat. D'altra banda, hi ha una manca de comparacions directes entre els fàrmacs que permeti establir quina és la millor opció en termes de resultats per a tractar la hipertensió en pacients diabètics.

Per tant, esdevé rellevant descriure quina utilització es fa en el nostre medi d'aquests medicaments, i comparar-ne, en termes de resultats en salut, la efectivitat en condicions de pràctica clínica habitual.

L'estudi de cohorts que hem fet en pacients amb DM tipus 2 i HTA tractats amb IECAs o amb ARAII ens permetrà avaluar, en un entorn de pràctica clínica assistencial, si hi ha diferències rellevants entre ells en variables de morbimortalitat cardiovascular i renal.

## 5 HIPÒTESI I OBJECTIUS

### 5.1 HIPÒTESI

- En el tractament dels pacients diabètics tipus 2 amb hipertensió, l'efectivitat dels IECA és similar o superior als ARAll, en termes de morbimortalitat cardiovascular i renal en condicions de pràctica clínica habitual a Catalunya i per tant la seva eficiència per al sistema sanitari és també més gran.

### 5.2 OBJECTIUS

#### 5.2.1 Objectiu primari

- Comparar la incidència de mortalitat total, d'infart de miocardi (IAM) no mortal i d'accident vascular cerebral (AVC) no mortal en pacients amb DM2 i HTA de Catalunya tractats amb un IECA o ARAll.

#### 5.2.2 Objectius secundaris

- Descriure la morbiditat en la cohort de pacients diabètics tipus 2 amb hipertensió de Catalunya tractats amb IECA o ARAll, i en particular, la incidència de:
  - Infart agut de miocardi mortal i no mortal
  - Accident vascular cerebral mortal i no mortal
  - Macroproteinúria
  - Insuficiència renal crònica o diàlisi
  - Retinopatia diabètica
  - Insuficiència cardíaca congestiva

- Angina i arteriopatia perifèrica
- Descriure els tractaments antihipertensius de la cohort, i el grau de control de la pressió arterial.
- Descriure els tractaments hipoglucemians de la cohort, i el grau de control de la diabetis
- Descriure la utilització d'altres tractaments preventius cardiovasculars a la cohort, en concret hipolipemians i antiagregants.
- Comparar la morbiditat en pacients diabètics tipus 2 amb hipertensió de Catalunya tractats amb IECA o ARAII en funció del tractament rebut, i en concret en termes d'incidència de:
  - Infart agut de miocardi mortal i no mortal
  - Accident vascular cerebral mortal i no mortal
  - Macroproteinúria
  - Insuficiència renal crònica o diàlisi
  - Retinopatia diabètica
  - Insuficiència cardíaca congestiva
  - Angina i arteriopatia perifèrica

## 6 MÈTODE

### 6.1 DISSENY GENERAL

Es va dissenyar un estudi observacional de cohorts retrospectiu, de base poblacional, emprant les dades provinents de la història clínica informatitzada d'atenció primària. Es van identificar tres cohorts de subjectes diagnosticats de DM2 i HTA sense antecedents d'esdeveniments cardiovasculars o renals, amb una primera exposició crònica a inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (cohòrt IECA), a antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (cohòrt ARA-II) o a l'associació de tots dos. Les mesures de resultats en salut es va basar en l'aparició d'un primer esdeveniment cardiovascular o renal o la mort.

### 6.2 ORIGEN DE LES DADES

Catalunya disposa d'un sistema nacional de salut propi. L'atenció Primària s'organitza en 370 Equips d'atenció Primària (EAP) formats per un nombre variable de metges de família, infermeres, pediatres, assistents socials, odontòlegs i personal de suport. Cada ciutadà resident a Catalunya té assignat un metge i una infermera en un d'aquests EAP. El 2015 el 76% de la població es va visitar almenys una vegada en el seu EAP ([SIDIAP \[internet\], 2017](#))

L'Institut Català de la Salut (ICS) és el principal proveïdor de serveis sanitaris de Catalunya. L'ICS gestiona, entre altres, 287 EAP que tenen assignats 5.564.292 milions de ciutadans, aproximadament el 74% de la població catalana. Els més de 9.175 professionals d'atenció Primària de l'ICS (més de

3.384 metges de família) utilitzen el mateix programa d'història clínica informatitzada anomenat "Estació Clínica d'Atenció Primària" (eCAP®). La implantació del programa va començar l'any 1998 en alguns EAP, i des de l'any 2005 el seu ús és general a totes les visites que es realitzen en tots els EAP de l'ICS (*SIDIAP [internet], 2017*).

La base de dades SIDIAP conté informació clínica provinent de la història clínica d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut (ICS), principal proveïdor de serveis sanitaris a Catalunya. La informació disponible a SIDIAP inclou el registre longitudinal d'aquestes dades, incloent característiques sociodemogràfiques, problemes de salut codificats mitjançant la Classificació Internacional de Malalties (CIE-10) (*Organización Panamericana de la Salud [internet]; 2008*), resultats de laboratori i dades de prescripció mitjançant recepta electrònica. A més, permet la vinculació amb altres bases de dades de Catalunya per proporcionar, entre d'altres, dades de facturació de farmàcia a càrrec del Servei Català de la Salut, o diagnòstics a l'alta hospitalària procedents de la facturació de serveis del Servei Català de la Salut (*SIDIAP [internet], 2017*).

### **6.3 SELECCIÓ DELS SUBJECTES**

Es van definir uns criteris detallats d'inclusió i exclusió de les cohorts en base a una sèrie de característiques dels pacients.

Els criteris generals van ser subjectes diagnosticats de DM2 i HTA sense antecedents d'esdeveniments cardiovasculars o renals, tractats per primer cop amb un IECA i / o un ARAII en els anys 2006 o 2007, atesos en qualsevol centre públic d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut (ICS) on estigués

implementada la gestió informatitzada de la història clínica (HC) mitjançant el programa e-CAP.

Els criteris detallats van ser els següents:

## 6.4 CRITERIS D'INCLUSIÓ

1. Pacients majors de 18 anys d'ambdós sexes assignats a metges de família de IdCS, i que havien realitzat, com a mínim, dues visites anuals al seu centre de salut.
2. Pacients amb diagnòstic de DM2 i d'HTA en l'e-CAP, definits en base als següents codis de la 10<sup>a</sup> classificació internacional de malalties (CIM-10) (*Organización Panamericana de la Salud [internet]; 2008*)
  - a. E11: Diabetis mellitus no insulíndependent, i totes les seves subcategories
  - b. I10: Hipertensió (primària) essencial, i totes les seves subcategories
3. Pacients que havien iniciat tractament antihipertensiu amb un IECA i / o un ARAll durant 2006 i 2007. Es van distingir tres cohorts:
  - a. Cohort IECA: subjectes consumidors per primer cop d'un IECA en el període entre Id de gener del 2006 i el 31 de desembre del 2007, i que no havien consumit mai abans un ARAll.
  - b. Cohort ARAll: consumidors per primer cop d'un ARAll en el període entre Id de gener del 2006 i el 31 de desembre del 2007, i que no havien consumit mai abans un IECA.

- c. Cohort Mixta: consumidors d'un IECA o ARA II, que en el període entre l'1 de gener del 2006 i el 31 de desembre del 2007 inicien el fàrmac de l'altre grup terapèutic.

## 6.5 CRITERIS D'EXCLUSIÓ

1. Antecedents cardiovasculars: registre previ documentat clínicament de alguna de les següents patologies:
  - a. Infart agut de miocardi
  - b. Angina
  - c. Accident vascular cerebral
  - d. Accident cerebral isquèmic transitori
  - e. Arteriopatia perifèrica
  - f. Insuficiència cardíaca
2. Antecedents renals: registre previ de alguna de les següents alteracions, confirmada clínicament:
  - a. Macroproteinúria
  - b. Diagnòstic d'insuficiència renal
  - c. Pacients en diàlisi
3. Farmacològics: registre de tractament previ a l'1 de gener del 2006 amb un IECA o ARAII en les cohorts de monoteràpia. També es van excloure els pacients amb una sola recepta.
4. Administratius: Es van excloure els subjectes que van causar baixa del sistema, exceptuant les defuncions, per exemple per trasllat. Es van excloure aquells subjectes que la seva identificació no es corresponia a



un CIP definitiu, aquells que no figuraven a la població registrada com a usuària de lqCS i els que apareixien alhora a diferents sectors territorials.

## 6.6 VARIABLES ESTUDIADES

Es van recollir aquelles variables necessàries per a poder definir lqlegibilitat dels subjectes i caracteritzar les exposicions estudiades, les requerides per a poder establir la comparabilitat dels subjectes i per a controlar els possibles factors de confusió i biaixos, i finalment, aquelles necessàries per a lqvaluació de resultats en salut. En funció de la fase de lqanàlisi, es van emprar unes o altres variables.

### 6.6.1 Fase d'inclusió

Es van recollir les característiques relacionades amb lqlegibilitat dels subjectes:

- Dades demogràfiques
- Antecedents patològics, segons codis CIE-10 (*Organización Panamericana de la Salud [internet]; 2008*)
- Altres factors de risc cardiovascular:
  - Tabaquisme,
  - Hipercolesterolèmia,
  - Índex de massa corporal
  - Valors registrats per al càlcul del risc coronari segons REGICOR (*Marrugat J et al, 2003*)
- Característiques de la DM2
  - Anys d'evolució
  - Grau de control de la glicèmia segons hemoglobina glicosilada (menor de 7%, entre 7 i 10%, i superior a 10%)

- Presència de complicacions microangiopàtiques (neuropatia i retinopatia)
- Paràmetres analítics renals
  - Creatinina
  - Aclariment de creatinina segons la fórmula MDRD ([Levey AS et al, 1999](#))
  - Albuminúria
- Presència d'HTA
  - Anys d'evolució
  - Presència d'hipertrofia ventricular esquerra
  - Grau de control de la tensió arterial, emprant dos punts de tall diferents: 140/90 mmHg i 130/80 mmHg.

Es va recollir la utilització de medicaments en el moment d'entrada a la cohort, en concret dels següents tractaments:

- Ús de hipotensors
  - Ús en monoteràpia, biteràpia, triteràpia i més de 3 fàrmacs simultanis
- Ús de hipoglucemiants
  - Hipoglucemiants orals i/o insulines
  - Nombre de fàrmacs simultanis
- Ús de lipolipemiant
- Ús de antiagregants

### 6.6.2 Fase de seguiment

Per tal de garantir per a tots els subjectes estudiats un mínim de dos anys de seguiment, es van avaluar a data de final de desembre 2009 la mortalitat, la morbiditat definida segons els esdeveniments inclosos en els objectius secundaris de l'estudi, i els canvis respecte del moment d'entrada en la cohort respecte del tractament farmacològic determinant de la pertinença a la cohort,

### 6.6.3 Definició de resultats en salut

Com a resultats en salut es van avaluar els següents paràmetres:

- Aparició d'esdeveniments cardiovasculars i altres complicacions de la diabetis
  - Infart agut de miocardi mortal i no mortal
  - Accident vascular cerebral mortal i no mortal
- Aparició d'altres complicacions de la diabetis mellitus
  - Angina
  - Arteriopatia perifèrica
  - Macro proteïnúria
  - Elevació de creatinina > 2,3 gr/ ml
  - Insuficiència renal crònica o diàlisi
  - Retinopatia diabètica
  - Insuficiència cardíaca congestiva

Els esdeveniments es van identificar a partir de qualsevol de les dues següents fonts d'informació:

- Nous codis CIE-10 (*Organización Panamericana de la Salud [internet]; 2008*) de patologies registrats a e-CAP amb data posterior a la d'entrada del subjecte en la cohort, o bé
- Codis CIE-9 (*Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, 2014*) corresponents a nous diagnòstics en el conjunt mínim bàsic de dades a l'alta hospitalària (CMBD) (*Consejo Interterritorial de Sanidad, 1987*) del subjecte amb posterioritat a la seva entrada a la cohort.

En funció de l'origen de la dada, es van cercar els següents codis CIE-10 i CIE-9, respectivament:

**Taula 9. Codis diagnòstics per a la identificació d'esdeveniments**

Esdeveniments	Codis ICD-9 (CMBD)	Codis ICD-10 (e-CAP)
IAM	410	I21, I22
Angina pectoris	411, 412, 413, 414, 429	I20, I23, I24, I25
Ictus	433, 434, 437.0/1/9	I63, I64
AIT	435, 436	G45, G46
Malalties arterials	440.0/2/9, 443.1/8/9	I70, I73
Insuficiència cardíaca	398.91, 402.01/11/91, 404.01/11/91, 428, 429.9	I11.0, I13.0/2, I50
Insuficiència renal	403, 584, 585, 586	I12, N17, N18, N19
Diàlisi	585.5, V45.1, V56.0, V56.8	Z49, Z99.2
Proteinúria	791,0	N39.1, R80

## 6.7 VALIDACIÓ DE DADES I VERIFICACIÓ DE CRITERIS

Sobre la població inicial seleccionada, i aplicant els criteris de selecció als registres electrònics, es va fer una verificació manual d'una sèrie de paràmetres rellevants per a la definició de les poblacions i validació de variables d'estudi (veure taula). També es varen corregir dades incongruents.

Taula 10. Validació de dades.

Trasllats	Revisió manual per a excloure subjectes no residents a Catalunya i territorialment fora de la cobertura de IdCS
Morts	Revisió manual per a confirmació de l'esdeveniment i la data de la mort
Tabac	Revisió a partir dels codis ICD fumador, no fumador i exfumador. Si codis absents, revisió de la quantitat de cigarretes/any. Si no registrades, revisió a l'història clínica de l'e-CAP
Dades de l'anàlisi	Dades de l'albumina confirmades amb analítica, no en diagnòstics. Aclariment de creatinina: dades del MDRD i recàlcul amb fórmula de Cockcroft i Gault quan sigui possible.
Revisió de dades clíniques	Pes: recuperació de dades, vàlides fins dos anys previs. Càlcul de l'IMC quan sigui viable. TAS i TAD: recuperar el promig de totes les preses en el darrer any. Categorització en pacients amb TA per sota de 140 / 90 mmHg i de 130 / 85 mmHg Risc CV: si absent, revisió de totes les dades necessàries per a fer el càlcul segons fórmula de Regicor. Considerar que no es calcula a partir de 75 anys i tampoc si ja prenen estatines. Verificació de l'any de diagnòstic. Recuperació de l'hiperlipidèmia, proteïnúria i insuficiència renal només a partir de les dades analítiques Cercar registres de l'hipertrofia ventricular esquerra i incloure com a variable diagnòstica: miocardiopatia hipertensiva.
Revisió dels esdeveniments	Verificació dels criteris per a cada esdeveniment i data. Exclusió de tots els esdeveniments que apareguin entre 1 i 3 mesos de la inclusió del pacient a la cohort.

Atès que l'any 2006 va coincidir amb la fase final de la informatització total del sistema d'història clínica electrònica de IdCS (e-CAP) en molts centres de salut, es va fer una verificació addicional de les dates de diagnòstic, per tal de comprovar que els pacients amb data inicial d'hipertensió o diabetis de l'any 2006 corresponien realment a nous diagnòstics, i no a diagnòstics previs entrats per primer cop al sistema en l'any 2006.

Entre el 16 de febrer i el 24 d'octubre del 2010 es va fer una revisió manual per part de 14 revisors d'un total de 7.507 històries clíniques per tal de completar i

verificar els paràmetres esmentats. Les correccions a les dades derivades de la revisió es van implementar en els apartats corresponents, resultants d'aplicar els criteris de selecció, variables d'estudi i resultats.

## **6.8 ANÀLISI DE LES DADES**

### **6.8.1 Poblacions d'anàlisis**

Per a la descripció general de les característiques de la població estudiada es va emprar la mostra completa, identificada en base a les tres exposicions considerades, i independentment de si hi havia encreuament de subjectes entre cohorts en base a noves exposicions a fàrmacs determinants de la pertinença a altres cohorts, i de si les exposicions tenien la durada mínima requerida.

Aquesta població es va emprar també per a les descripcions principals de la mortalitat i de les incidències d'esdeveniments i complicacions, en models crus i en models ajustats per característiques basals (edat, sexe, fàrmacs antidiabètics, antihipertensius, hipolipemians i antiagregants, i temps des del diagnòstic d'HTA i de DM).

Com a anàlisi addicional, es va definir una població  $\%_{\text{per protocol}}$ , restringida a les dues cohorts principals i exclouent aquells pacients que durant el període de seguiment haguessin iniciat exposicions a fàrmacs determinants de la pertinença a altres cohorts (creuament de cohorts), i aquells que no haguessin tingut una exposició mínima (en termes de facturació, aquells que van tenir dispensacions de fàrmac inferior a 21 DDD/mes).

### **6.8.2 Comparabilitat de les cohorts**

Per valorar la comparabilitat de les característiques basals, es van descriure els següents paràmetres:

- Paràmetres demogràfics
- Hàbits tòxics,
- Temps des del diagnòstic de diabetis fins a la inclusió en la cohort,
- Temps des del diagnòstic de hipertensió fins a la inclusió en la cohort,
- Grau de control de la glicèmia a l'entrada a la cohort,
- Grau de control de la tensió arterial a l'entrada a la cohort,
- Complicacions microangiopàtiques de la diabetis,
- Funció renal,
- Valors de les determinacions de lípids,
- Valors dels estimadors de risc cardiovascular,
- Nombre, tipus i durada dels següents tractaments
  - antihipertensius,
  - hipoglucemiants,
  - hipolipemiants,
  - antiagregants.

Es van comparar les característiques de les tres cohorts i també les dues cohorts principals, excloent-ne la mixta.

Per a les comparacions es van aplicar les següents proves estadístiques:

- Prova d'exacta de Fisher per a les comparacions de variables nominals,
- Prova de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, segons fossin 2 o 3 les cohorts a anàlisi, per a comparar les variables contínues i ordinals.

### 6.8.3 Anàlisi de resultats en salut

Es van analitzar les incidències dels esdeveniments individuals, segons la definició de la taula de codis mostrada a l'apartat anterior.

Es va analitzar separatament la mortalitat.

Es van crear variables combinades per a la descripció de:

- Qualsevol esdeveniment de tipus renal, incloent:
  - insuficiència renal, i/o
  - proteïnúria, i/o
  - diàlisi
- Qualsevol esdeveniment de tipus cardiovascular, incloent:
  - infart de miocardi, i/o
  - angina pectoris, i/o
  - accident vascular cerebral isquèmic i/o transitori, i/o
  - insuficiència cardíaca, i/o
  - malaltia arterial perifèrica
- Es va crear una variable composta d'esdeveniment cardiovascular major, incloent
  - mort, i/o
  - infart de miocardi, i/o
  - accident isquèmic cerebrovascular.

Per a l'anàlisi d'esdeveniments es van aplicar models de regressió de Poisson per estimació de les taxes d'incidències i riscos, utilitzant com a *òfset* el valor obtingut de persones-temps.

Es va aplicar la prova de log-rank per a la comparació de supervivències.



Es van fer models de regressió de proporcionalitat de riscos de Cox.

Es van fer models crus (sense ajustament per cap variable), i ajustats. Els models ajustats van emprar les estimacions pels factors basals de tipus demogràfic (edat i sexe) i factors predictius de risc per a cada variable dependent (tractaments hipotensors, hipoglucemiants, hipolipemiants i antiagregants de base, i durada de la diabetis i la hipertensió des del diagnòstic a l'entrada en la cohort).

#### **6.8.4 Anàlisis de sensibilitat**

Es van preveure dues anàlisis de sensibilitat.

##### **6.8.4.1 Ajustaments addicionals**

Es va fer una anàlisi ajustada on a més dels factors de edat, sexe, temps es de diagnòstic i tractaments concomitants es van afegir altres factors de risc, incloent característiques addicionals en el moment de l'entrada a la cohort: hàbit tabàquic, índex de massa corporal, funció renal, i si hi havia un bon control de la pressió arterial i un bon control de l'hemoglobina glicosilada a l'entrada a la cohort.

##### **6.8.4.2 Anàlisi emparellada per propensió**

També es va preveure una anàlisi en el que es va seleccionar una mostra dels pacients de la cohort IECA en base a la seva similitud als pacients de la cohort ARA-II, en base a un càlcul de puntuacions de propensió de prescripció d'ARA-II, basat en el mètode de kernel (*Silverman BW et al, 1986.*).

En resum, a cada pacient de la cohort d'ARAII se li aparella el pacient "més semblant" de la cohort d'IECA en base a un puntatge de propensió construït a

partir de les variables basals de dades, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, temps amb DM/HTA, hiperlipèmia, neuropatia, retinopatia, complicacions diabètiques, pressió arterial sistòlica, pressió arterial diastòlica, hemoglobina glicosilada, glucèmia, colesterol (total, HDL, LDL), triglicèrids, MDRD, tabac i índex de massa corporal. Per garantir una semblança mínima, només se comparellen els pacients que la seva diferència màxima entre el valor del paràmetre de propensió va ser menor de 0.25.

En la població resultant es van analitzar les diferències en paràmetres basals per avaluar la bondat de l'aparellament, i a continuació es van repetir les anàlisis principals.

#### **6.8.5 Anàlisis de subgrups**

Es va definir un subgrup d'anàlisi consistent en els pacients que disposaven de dades de funció renal basal i en el període de seguiment.

Per a aquest subgrup es van descriure els valors de l'MDRD i la proporció de subjectes amb una disminució de la funció renal, definida com un canvi en el MDRD del 15% o superior durant el seguiment, sempre que el valor post-basal considerat fos inferior a 60 mg/mL/1,73m<sup>2</sup>.

Es van fer models ajustats addicionals ajustats pels mateixos paràmetres que l'anàlisi principal, incloent-hi addicionalment:

- a) el valor basal de l'MDRD, i
- b) el valor basal de l'MDRD i la presència d'una reducció en l'MDRD d'un 15% o superior respecte del valor basal, sempre que el valor post-basal considerat fos inferior a 60 mg/mL/1,73m<sup>2</sup>.

Aquesta anàlisi es va restringir a les dues cohorts definides en base a l'exposició als tractaments amb IECAs o ARA-II.

### **6.8.6 Programari**

L'anàlisi estadística es va fer emprant Stata versió 9 o superior (Stata Corp, Collage Station, TX, AS Institute Inc., Cary, NC, USA.).

## **6.9 ASPECTES ÈTICS**

### **6.9.1 Autoritzacions**

El projecte va obtenir l'autorització del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gorina.

Per les característiques del projecte, que únicament obtenia dades a partir de registres, no es va requerir que es sol·licités consentiment informat individual als pacients.

El projecte es va presentar a l'Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios per a classificació. Es va classificar com a Estudi Post-Autorització de Seguiment Prospectiu, i se'n va rebre l'autorització corresponent a nivell nacional i autonòmic.

### **6.9.2 Confidencialitat**

Es va protegir la identitat dels subjectes mitjançant l'aplicació de codis dissociats que van permetre mantenir la traçabilitat dels tractaments en les dades analitzades, en els programes de maneig i anàlisi i en els resultats, en absència de dades personals que permetessin identificar els subjectes estudiats. Per tant en tot moment es va mantenir la confidencialitat de les

dades dels pacients inclosos i dels professionals participants, de forma similar i amb el mateix nivell de protecció que s'aplica a l'e-CAP.

Només es van utilitzar dades agregades, garantint l'anonimat de les dades en la presentació de resultats.

### **6.9.3 Finançament**

El estudi es va finançar mitjançant un ajut públic competitiu atorgat per l'*Instituto de Salud Carlos III* dins el *Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano, en el marco de Plan Nacional de I+D+I 2004-2007* (Proyecto EC07/90010).

## 7 RESULTATS

### 7.1 DESCRIPCIÓ GENERAL DE LES COHORTS ESTUDIADES

#### 7.1.1 Selecció de pacients

Entre el gener del 2006 i el desembre del 2007, dins la cohort de subjectes majors de 18 anys per als quals es tenien registres de cap, un total de 3.824.553 subjectes van rebre alguna recepta. D'aquests, a 781.412 subjectes (20,4%) se'ls va receptar un IECA o un ARA-II al menys en una ocasió en el període definit.

Aplicant els criteris d'exclusió, es van excloure diferents poblacions, fins a identificar un total de 11.999 subjectes diabètics i hipertensos que complien els criteris, amb una distribució del consum de IECA, ARA-II i d'ambdós conforme a les definicions dels criteris de selecció, d'un 71,0% de pacients en la cohort d'IECAs, un 22,2% en la cohort d'ARA-II i un 6,8% en la cohort mixta. Els motius d'exclusió de subjectes es resumeixen en la taula següent.

**Taula 11. Distribució basal de la mostra.**

Criteris d'exclusió aplicats	Subjectes exclosos
Consum d'IECAs i/o ARA-II previ a gener del 2006	534.650
Només una recepta en el període 2006-2007 (consum esporàdic) o discrepàncies entre receptes i facturació	24.060
Individus amb trasllat o que no figuren a la població assegurada de l'ICS.	19.401
Menys de 2 visites en el període 2006-2007	10.896
Sense diagnòstic simultani d'hipertensió i diabetis mellitus	170.072
Patologia exclosa (IAM, angor, AVC, AIT, IC, AP, IR, diàlisi, macroproteinúria)	10.165
Casos prevalents de patologia exclosa segons CMBD	169
<b>Pacients sense criteris d'exclusió</b>	<b>11.999</b>

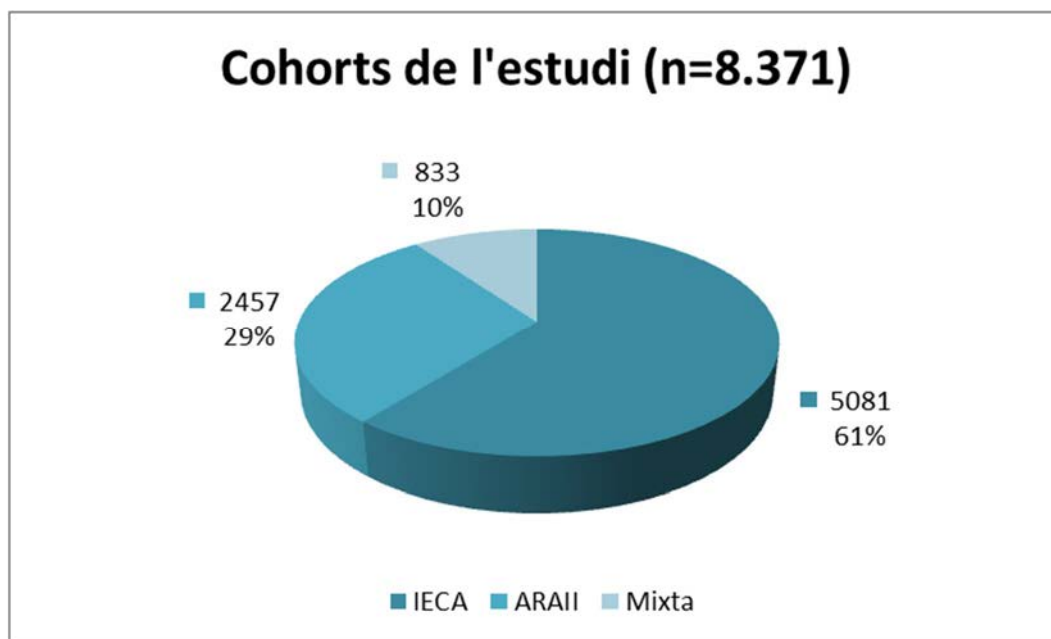
Sobre la selecció inicial en base als criteris d'exclusió, es va excloure a l'atzar un conjunt de pacients exposats a IECAs de 3.628 subjectes per tal de reduir la mostra i fer-ne una distribució més equilibrada entre cohorts, amb una raó aproximada 2:1 per a usuaris d'IECA i d'ARA-II, respectivament.

La mostra final després d'aquesta reducció va ser de **8.371 subjectes**, dels quals 4.529 (54,1%) va correspondre a subjectes identificats el 2006 i 3842 (45,9%) a subjectes identificats el 2007.

### 7.1.2 Característiques basals i comorbiditats de la població estudiada

La distribució per tipus d'exposició es mostra a la següent figura.

Figura 12. Distribució de la cohort



La mostra va correspondre de manera predominant a l'àrea metropolitana de Barcelona, proporcionalment al seu pes demogràfic com es pot veure a la taula següent.

**Taula 13. Distribució de les cohort segons territori**

Zona	n	%
Lleida	678	8,1%
Tarragona	483	5,8%
Terres de l'Ebre	462	5,5%
Girona	609	7,3%
Metropolitana Sud	1853	22,1%
Barcelonès Nord i Maresme	758	9,1%
Centre	469	5,6%
Vallès	1154	13,8%
Barcelona	1905	22,8%
<b>TOTAL</b>	<b>8371</b>	<b>100%</b>

La proporció més elevada de pacients diabètics hipertensos que iniciaven tractament amb un IECA es va veure a Girona, mentre que a Lleida es va veure la major proporció de pacients que iniciaven un ARA II o un tractament combinat.

**Taula 14. Distribució de les cohort segons territori**

Zona	IECA		ARAI		Mixt	
	n	%	n	%	n	%
Lleida	344	50,7%	250	36,9%	84	12,4%
Tarragona	261	54,0%	167	34,6%	55	11,4%
Terres de l'Ebre	262	56,7%	160	34,6%	40	8,7%
Girona	417	68,5%	127	20,9%	65	10,7%
Metropolitana Sud	1169	63,1%	513	27,7%	171	9,2%
Barcelonès Nord i Maresme	482	63,6%	191	25,2%	85	11,2%
Centre	273	58,2%	147	31,3%	49	10,4%
Vallès	721	62,5%	314	27,2%	119	10,3%
Barcelona	1152	60,5%	588	30,9%	165	8,7%

Globalment, la distribució de la mostra segons el sexe va ser gairebé idèntica, si bé es va observar una diferència en la proporció d'homes i dones a favor de

les segones en el cas dels IECAs, inversa en el cas dels ARA-II. El grup d'exposició mixta va incloure més dones que homes.

L'edat va ser menor en la cohort tractada amb IECAs (mitjana de 65,9 anys) , seguida de la cohort d'ARA-II (mitjana de 67,2 anys), essent l'edat de la cohort mixta la més elevada amb una mitjana de gairebé 70 anys (69,6 anys).

L'índex de massa corporal (IMC) i la proporció de pacients obesos (IMC >30) van ser més elevats en pacients amb exposició mixta, i una mica superior en aquells exposats exclusivament a ARA-II que en aquells exposats només a IECAs.

En les properes tres taules es resumeixen les característiques demogràfiques, hàbits tòxics, característiques de la diabetis mellitus i la hipertensió, dades analítiques i factors de risc de les cohorts



Taula 15. Característiques demogràfiques i hàbits tòxics

	IECA		ARAII		Mixta		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	Rang	valors perduts
	N	%	n	%	N	%	n	%				
<b>Sexe</b>									<0.001	<0.001		0%
Home	2669	52,5%	1175	47,8%	351	42,1%	4195	50,1%				
Dona	2412	47,5%	1282	52,2%	482	57,9%	4176	49,9%				
<b>Edat (mitjana, DE)</b>	65,9	11,1	67,2	11,0	69,6	9,81	66,6	11,0	<0.001	<0.001	22-99	0%
<b>IMC (mitjana, DE)<sup>3</sup></b>	30,6	5,06	30,9	4,97	31,8	5,24	30,8	5,07	<0.001	0,028	18-63	13%
<b>IMC<sup>-</sup> 30</b>	2201	49,00%	1053	51,80%	444	60,90%	3698	51,00%	<0.001	0,033		
<b>Hàbit tabàquic</b>												
Mai fumador	2662	54,70%	1291	56,90%	474	62,20%	4427	56,10%	<0.001	0,051		6%
Ex-fumador	573	11,80%	282	12,40%	113	14,80%	968	12,30%				
Fumador actual	1633	33,50%	695	30,60%	175	23,00%	2503	31,70%				
<i>Mai fumador</i>	2662	54,70%	1291	56,90%	474	62,20%	4427	56,10%	<0.001	0,076		6%
<i>Algun cop fumador</i>	2206	45,30%	977	43,10%	288	37,80%	3471	43,90%				

\* Percentatges de columna. 1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 3: Mitjana de l'IMC registrat entre 2 anys abans i 60 dies després del reclutament.

Taula 16. Característiques de les comorbiditats basals

	IECA		ARAII		Mixta		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	Rang	Valors perduts
	n	%	n	%	n	%	n	%				
<b>Característiques DM2</b>												
<b>Anys d'evolució</b> (mitjana, DE)	4,00	4,77	3,96	4,59	5,55	6,01	4,14	4,88	<0.001	0,753	0-55	0%
<b>HbA1c</b> (mitjana, DE) <sup>3</sup>	7,04	1,63	7,12	1,70	7,09	1,45	7,07	1,63	0,190	0,076	3-16	19%
<b>HbA1c&lt;7%</b>	2432	57,2%	1043	56,3%	347	51,7%	3822	56,4%	<0.001	0,307		
<b>HbA1c 7-10%</b>	1558	36,7%	675	36,5%	298	44,4%	2531	37,4%				
<b>HbA1c&gt;10%</b>	261	6,1%	133	7,2%	26	3,9%	420	6,2%				
<b>Glucosa plasmàtica</b> (mitjana, DE) <sup>4</sup>	153	41,5	151	42,2	150	41,9	152	41,7	0,072	0,092	45-300	16%
<b>Neuropatia</b> <sup>4</sup>	75	1,5%	29	1,2%	17	2,0%	121	1,4%	0,190	0,302		0%
<b>Retinopatia</b> <sup>5</sup>	165	3,2%	57	2,3%	59	7,1%	281	3,4%	<0.001	0,026		0%
<b>Complicacions diabètiques</b> <sup>6</sup>	222	4,4%	79	3,2%	68	8,2%	369	4,4%	<0.001	0,016		0%
<b>Característiques HTA</b>												
<b>Anys d'evolució</b> (mitjana, DE)	3,15	4,56	3,58	4,92	5,33	4,95	3,49	4,75	<0.001	<0.001	0-44	0%
<b>TAS</b> (mitjana, DE) <sup>3</sup>	148	13,6	147	15,4	152	16,7	148	14,6	<0.001	0,283	85-229	7%
<b>TAD</b> (mitjana, DE) <sup>3</sup>	82,9	8,66	82,2	9,24	81,6	9,33	82,5	8,90	<0.001	0,004	50-143	7%
<b>Bon control TA (&lt;140/90)</b>	1160	23,9%	616	28,1%	156	19,9%	1932	24,7%	<0.001	<0.001		7%
<b>Bon control TA (&lt;130/80)</b>	185	3,8%	145	6,6%	39	5,0%	369	4,7%	<0.001	<0.001		7%

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 3: Mitjana dels valors registrats entre 1 any abans i 60 dies després del reclutament; 4: E11.4, G59.0, G60.9, G62.9, G63.2, G90.9, G99.0; 5: E11.3, H36.0.; 6: Neuropatia i/o retinopatia. La proteinúria té prevalença 0 ja que és un criteri d'exclusió (N08.3, N39.2, R80).

Taula 17. Dades analítiques i risc cardiovascular basals

Dades analítiques (mitjana, DE) <sup>3</sup>	IECA		ARAII		Mixta		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	Rang	Valors perduts
	n	%	n	%	n	%	n	%				
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	208	39,2	204	41,3	200	37,0	206	39,7	<0.001	0,001	66-506	11%
<b>cLDL (mg/dl)</b>	126	33,5	122	35,5	118	32,9	124	34,1	<0.001	<0.001	10-289	19%
<b>cHDL (mg/dl)</b>	52,0	12,9	51,7	13,1	52,4	13,1	52,0	13,0	0,455	0,403	10-100	16%
<b>Triglicèrids (mg/dl)</b>	152	89,9	154	91,2	149	75,7	152	89,0	0,493	0,514	14-798	15%
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,88	0,26	0,90	0,27	0,96	0,29	0,89	0,26	<0.001	0,036	0.4-9	15%
<b>Microalbuminúria 24h (mg/l)</b>	22,1	47,0	25,6	52,1	45,9	79,5	25,4	52,7	<0.001	0,025	0-500	48%
<b>Albúmina/creatinina (µg/mg)</b>	24,4	46,4	29,5	60,4	47,6	80,4	28,0	54,8	<0.001	0,016	0-481	62%
<b>MDRD<sup>4</sup></b>	84,3	20,7	81,1	20,6	74,4	21,3	82,5	20,9	<0.001	<0.001	5-226	15%
<b>MDRD&lt;30</b>	8	0,2%	8	0,4%	6	0,9%	22	0,3%	<0.001	<0.001		
<b>MDRD 30-60</b>	456	10,2%	247	12,7%	168	24,2%	871	12,3%				
<b>MDRD&gt;60</b>	3.997	89,6%	1.697	86,9%	519	74,9%	6213	87,4%				
<b>Hiperlipèmia<sup>5</sup></b>	2170	42,7%	1008	41,0%	356	42,7%	3534	42,2%	0,363	0,166		0%
<b>RCV Regicor<sup>3</sup></b>	10,0	5,88	9,87	5,85	9,62	5,40	10,0	5,83	0,204	0,324	0-50	24%
<b>RCV Framingham<sup>3</sup></b>	20,1	9,17	19,8	9,32	20,0	9,01	20,0	9,20	0,376	0,163	0-50	23%

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 3: Mitjana dels valors registrats entre 1 any abans i 60 dies després del reclutament; 4: S'ha assumit que ningú era negre. 5: codi CIM-10 E78.

La proporció de fumadors va ser més elevada entre els usuaris exclusius d'IECAs que entre els usuaris exclusius d'ARA-II; la taxa més baixa de subjectes algun cop fumadors va ser la de la cohort mixta (usuaris dels dos tipus de fàrmacs simultàniament) (veure taula 15). La ratio albúmina/creatinina en orina promig va ser més elevada a la cohort mixta (41,7 microg/mL) que a les altres dues cohorts (25,0 microg/mL a IECAs i 27,9 microg/mL a ARA-II) (veure taula 17).

El temps des de la data de diagnòstic de la diabetis va ser gairebé un any més llarg en la cohort mixta que en les cohorts d'IECA i ARA-II, que van tenir durades semblants. La proporció de pacients amb un bon control de la diabetis, emprant com a punt de tal les hemoglobines glicosilades menors del 7% va ser lleugerament superior al 50% dels pacients diabètics, més baix en la cohort mixta comparat amb les altres dues, que van ser de nou semblants. En canvi, la proporció de pacients amb hemoglobines glicosilades superiors al 10% va ser més baixa en la cohort mixta, amb un 3,4% de pacients; les cohorts d'IECAs i ARA-II van tenir un 6,4% i un 7% respectivament. La proporció de complicacions diabètiques (retinopatia i/o neuropatia) va ser menor en el grup ARA-II (3,3%) que en el grup IECAs (4,3%) i en el grup d'exposició mixte (8,5%), sobre tot a expenses del percentatge de pacients amb retinopatia (veure taula 16).

El temps des de la data de diagnòstic de la hipertensió va ser més curt en la cohort d'IECAs que en la d'ARA-II, i ambdues més curtes que en la cohort mixta de gairebé dos anys. Els valors promig de tensió arterial sistòlica van ser uns 4-5 mmHg més alts en aquesta darrera cohort. En canvi, a la cohort dels

IECAs es van observar tensions diastòliques més elevades d'aproximadament 1 mmHg que en els altres grups. La proporció de pacients amb bon control de la hipertensió arterial emprant el dintell de 140/90 mmHg va ser globalment del 25,7%, menor en la cohort mixta (20,5%) que en la cohort d'IECAs (24,9%) i en la d'ARA-II (29,1%). Si s'apliquen els dintells de 130/80 mmHg la proporció de control va ser del 5,4% globalment, del 4,5% a la cohort d'IECAs, del 5,3% a la cohort mixta i del 7,2% a la d'ARA-II (veure taula 16).

No hi va haver diferències entre les cohorts en la proporció de pacients amb diagnòstic d'hiperlipidèmia, encara que els valors de colesterol total i de baixa densitat (cLDL) van ser menors en la cohort mixta, i més elevats en la cohort d'IECAs (veure taules 16 i 17).

L'estimació de l'aclariment de creatinina mitjançant la fórmula MDRD va mostrar valors d'aclariment promig 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> menors en la cohort mixta que en les altres dues cohorts, que van mostrar valors similars, i també una proporció de pacients amb aclariment renal superior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> més elevada en la cohort d'IECAs (89%) que en les cohorts d'ARAII (85,8%) i, especialment, que en la cohort mixta (74%) (veure taula 17).

L'estimador del risc cardiovascular més recent en el moment de la inclusió o fins a 60 dies després va mostrar un risc promig d'esdeveniment coronari a 10 anys segons Regicor entre el 8,1 a la cohort mixta i 9,3 per a la cohort d'ARAII. Per a l'estimació segons Framingham, el risc a 10 anys va ser d'un 18,2% per a la cohort d'ARA-II i d'un 18,6 per a les cohorts d'IECAs i mixta (veure taula 17).

### **7.1.3 Utilització de fàrmacs**

Les cohorts venien definides per la utilització de ACEA i ARAlI, pel que la prevalença dels antihipertensius va ser del 100% per definició. En quant a la medicació hipoglicèmica, més d'un 35% dels pacients no rebien cap tractament farmacològic. La cohort mixta va fer servir més fàrmacs hipoglucèmics orals, especialment en biteràpia, i més insulines, tant en mono com en biteràpia, que la cohort de ACEA i la de ARAlI; aquesta darrera va tenir percentatges de biteràpia i triteràpia lleugerament més elevats (veure taula 18).

Pel que fa als hipotensors, la cohort mixta també va fer servir més hipotensors en combinació que les altres dues. La utilització de més de 3 antihipertensius va ser més freqüent en aquesta cohort i en la de ARAlI que en la cohort de ACEAs. (veure taula 18).

La utilització de lipolipemians i antiagregants va seguir aquesta mateixa tendència (veure taula 18).

Taula 18. Descripció dels tractaments farmacològics basals

	IECA		ARAI		Mixt		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	Rang	Valors perduts
	n	%	n	%	n	%	n	%				
	<b>Tractament<sup>3</sup></b>											
<b>Tractament DM2<sup>4</sup></b>									<0.001	<0.001		0%
Sense tractament farmacològic	1735	34,1%	745	30,3%	181	21,7%	2661	31,8%				
Monoteràpia oral	2006	39,5%	894	36,4%	254	30,5%	3154	37,7%				
Biteràpia oral	787	15,5%	432	17,6%	170	20,4%	1389	16,6%				
Triteràpia oral	84	1,7%	80	3,3%	25	3,0%	189	2,3%				
Insulina sola	229	4,5%	154	6,3%	92	11,0%	475	5,7%				
Insulina+ADO	240	4,7%	152	6,2%	111	13,3%	503	6,0%				
<b>Tractament HTA<sup>5</sup></b>									<0.001	<0.001		0%
Només IECA i/o ARAII	3288	64,7%	1378	56,1%	320	38,4%	4986	59,6%				
Combinació de 2 antiHTA	1419	27,9%	760	30,9%	338	40,6%	2517	30,1%				
Combinació de 3 antiHTA	329	6,5%	256	10,4%	137	16,4%	722	8,6%				
>3 antiHTA	45	0,9%	63	2,6%	38	4,6%	146	1,7%				
<b>Tractament hipolipemiant<sup>6</sup></b>	1862	36,6%	986	40,1%	379	45,5%	3227	38,5%	<0.001	0,003		0%
<b>Tractament antiagregant<sup>7</sup></b>	1233	24,3%	646	26,3%	297	35,7%	2176	26,0%	<0.001	0,057		0%

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 3: Tractament facturat entre un mes abans i un mes després del reclutament. IECA/ARAII directament segons constava en la definició de la cohort. 4: Codis ATC A10A (insulina), A10B (ADO). A10BD són biteràpia oral directa. 5: Codis ATC C02, C03 (excepte C03CA01, C03EB01 i C03DA01), C07 i C08. Més d'un codi C03 no es considera politeràpia. 6: Codis ATC C10. 7: Codis ATC B01AC.

El fàrmac IECA més utilitzat va ser l'enalapril, sol o en combinació amb diürètics, de manera molt predominant en gairebé tres quartes parts dels pacients exposats a IECAs. El següent en freqüència d'ús va ser el lisinopril, amb menys d'un 6% del total de subjectes usuaris d'IECAs exposats.

En el cas dels ARA-II no hi va haver una clara dominància d'un sol fàrmac, essent el losartan i el valsartan els dos fàrmacs més emprats, en un 16,3% i un 14,3% dels subjectes usuaris d'ARA-II, respectivament (veure taula 19).

**Taula 19. IECAs i ARA-II més utilitzats**

	IECA	ARAII	Mixt	Total	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>IECA</b>					<0.001	-
Enalapril	74,0%	-	49,8%	70,7%		
Enalapril + diürètics	12,0%	-	18,1%	12,8%		
Lisinopril	6,1%	-	4,1%	5,8%		
Captopril	2,2%	-	4,6%	2,5%		
Ramipril	1,7%	-	6,9%	2,4%		
Lisinopril + diürètics	1,7%	-	3,8%	2,0%		
Enalapril + bloquejants canals Ca	0,4%	-	3,6%	0,8%		
Trandolapril + bloquejants canals Ca	0,4%	-	2,0%	0,7%		
Perindopril + diürètics	0,5%	-	1,5%	0,6%		
Altres	1,0%	-	5,6%	1,7%		
<b>ARA II</b>					0,051	-
Losartan	-	16,2%	16,8%	16,3%		
Valsartan	-	14,6%	13,3%	14,3%		
Irbesartan	-	10,5%	9,8%	10,3%		
Valsartan + diürètics	-	9,9%	11,1%	10,2%		
Olmesartan medoxomilo	-	9,4%	9,0%	9,3%		
Candesartan	-	9,2%	7,8%	8,8%		
Telmisartan	-	7,1%	4,9%	6,5%		
Losartan + diürètics	-	5,5%	8,5%	6,2%		
Irbesartan + diürètics	-	5,0%	6,0%	5,2%		
Eprosartan	-	3,9%	3,6%	3,8%		
Telmisartan + diürètics	-	4,0%	3,2%	3,8%		
Altres	-	4,7%	6,0%	5,3%		

\*: Basat en la facturació en el mes de reclutament, i els mesos anterior i posterior. 1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test Khi-quadrat. 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test de Khi-quadrat.

Dels 2517 subjectes que rebien tractament amb dos fàrmacs antihipertensius simultanis, les combinacions més freqüentment emprades van ser IECA o ARA-II amb un diürètic, en gairebé la meitat dels casos; el diürètic associat més



sovint va ser la hidroclorotiazida, en el 55,8% de aquestes associacions. La segona associació més freqüent va ser també de IECA o ARA-II però amb un antagonista dels canals del calci, aproximadament en una quarta part dels pacients que van rebre biteràpia; el més associat va ser la amlodipina. Les associacions amb betabloquejadors es van emprar en aproximadament un 20% dels subjectes amb biteràpia, principalment amb atenolol. Quan es van emprar tres antihipertensius, els més freqüents van ser IECA amb diürètics i antagonistes els canals del calci o betabloquejadors; aquests mateixos fàrmacs van ser la combinació més freqüent de 4 productes (veure taula 20)

**Taula 20. Descripció dels tractaments antihipertensius combinats**

	IECA	ARAI	Mixt	Total	p1	p2
<b>2 anti HTA</b> <sup>3-6</sup>					<0,001	<0,001
IECA/ARAI + diürètic	56,0%	37,2%	42,0%	48,4%		
IECA/ARAI + calciantagonista	21,2%	34,5%	31,4%	26,6%		
IECA/ARAI + betabloquejador	19,4%	22,0%	17,8%	19,9%		
IECA/ARAI + altre antihipertensiu	3,5%	6,3%	8,9%	5,0%		
<b>3 anti HTA</b> <sup>3-6</sup>					0,024	0,288
IECA/ARAI + diürètic + calciantagonista	38,0%	38,7%	34,3%	37,5%		
IECA/ARAI + diürètic + betabloquejador	33,1%	24,6%	18,2%	27,3%		
IECA/ARAI + calciantagonista	10,6%	17,2%	15,3%	13,9%		
Altres	18,2%	19,5%	32,1%	21,3%		
<b>&gt;3 anti HTA</b> <sup>3-6</sup>					0,402	0,496
IECA/ARAI + diürètic + calciantagonista + betabloquejador	44,4%	38,1%	31,6%	38,4%		
IECA/ARAI + diürètic + calciantagonista + altre antihipertensiu	13,3%	12,7%	18,4%	14,4%		
IECA/ARAI + diürètic + betabloquejador + altre antihipertensiu	4,4%	11,1%	7,9%	8,2%		
Altres	37,8%	38,1%	42,1%	39,0%		

\*: Basat en la facturació en el mes de reclutament, i els mesos anterior i posterior. 1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test Khi-quadrat. 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test de Khi-quadrat. 3: El diürètic més facturat en totes les branques és hidroclorotiazida (55.8%). 4: L'antagonista del Ca més facturat en totes les branques és amlodipino (47.7%). 5: El betabloquejant més facturat en totes les branques és atenolol (40.0%). 6: Entre "altres hipertensius" el més facturat en totes les branques és doxazosina (93.3%).

Pel que fa als tractaments hipoglicèmics, la metformina va ser el fàrmac més emprat en monoteràpia, en gairebé dos terços dels subjectes que rebien un sol fàrmac. Les sulfonilurees, i en concret la glibenclàmida i la gliclazida van ser els

altres fàrmacs més emprats en monoteràpia. Pel que fa a la biteràpia amb hipoglicèmians orals, la metformina amb alguna de les dues sulfonilurees més emprades en monoteràpia van ser les combinacions més freqüents. Les triples teràpies van ser més variades, si be les més freqüents incloïen com a base una combinació de metformina i glibenclamida. La insulina en monoteràpia amb insulina d'acció intermèdia va ser la monoteràpia insulínica més freqüent. Quan es va emprar insulina amb un hipoglicèmiat oral, la combinació generalment va incloure metformina (veure taula 21).

**Taula 21. Descripció dels tractaments hipoglicèmians**

	IECA	ARAI	Mixt	Total	p1	p2
<b>Monoteràpia oral DM2</b>					<0,001	<0,001
Metformina	69,4%	59,8%	59,8%	63,9%		
Glibenclamida	12,8%	12,6%	13,4%	12,8%		
Gliclazida	10,4%	11,1%	16,1%	11,0%		
Altres	7,4%	16,5%	10,7%	12,3%		
<b>Biteràpia oral DM2</b>					0,002	0,001
Metformina + glibenclamida	42,6%	32,6%	40,6%	39,2%		
Metformina + gliclazida	27,8%	24,5%	21,2%	26,0%		
Metformina + glimepirida	8,5%	14,8%	9,4%	10,6%		
Altres	21,1%	28,0%	28,8%	24,2%		
<b>Triteràpia oral DM2</b>					0,908	0,814
Metformina + glibenclamida + acarbosa	13,1%	7,5%	8,0%	10,1%		
Metformina + glibenclamida + rosiglitazona	6,0%	3,8%	8,0%	5,3%		
Metformina + glibenclamida + gliclazida	7,1%	2,5%	8,0%	5,3%		
Altres	73,8%	86,3%	76,0%	79,4%		
<b>Insulina sola DM2</b>					0,402	0,129
Insulina humana acció intermèdia	45,6%	40,7%	43,5%	43,6%		
Insulina humana acció intermèdia + ràpida	9,5%	16,4%	12,2%	12,3%		
Insulina aspart acció intermèdia + ràpida	11,3%	12,2%	8,7%	11,1%		
Altres	33,6%	30,7%	35,6%	33,0%		
<b>Insulina + ADO DM2</b>					0,247	0,734
Insulina humana acció intermèdia + metformina	20,8%	19,7%	28,8%	22,3%		
Insulina aspart acció intermèdia + ràpida + metformina	9,2%	9,2%	3,6%	8,0%		
Insulina humana acció intermèdia + ràpida + metformina	8,3%	8,6%	4,5%	7,6%		
Insulina glargina acció lenta + metformina	4,6%	5,9%	8,1%	5,8%		
Altres	57,1%	56,6%	55,0%	56,5%		

\*: Basat en la facturació en el mes de reclutament, i els mesos anterior i posterior. 1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test Khi-quadrat. 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAI. Test de Khi-quadrat.

Respecte dels altres fàrmacs indicats per a prevenció cardiovascular, els tractaments hipolipemiants més emprats van ser les estatines, en gairebé un 90% dels casos que duïen hipolipemiants. Les estatines es van emprar generalment en monoteràpia, essent la simvastatina la més emprada, en més de la meitat dels pacients tractats amb estatines. De manera semblant, la utilització d'antiagregants va ser majoritàriament en monoteràpia, i a expenses bàsicament d'àcid acetil salicílic, emprat en més del 90% dels casos; altres antiagregants com clopidogrel es van fer servir en poques ocasions (5% dels casos) (veure taula 22)

**Taula 22. Descripció d'altres tractaments per a prevenció cardiovascular**

	IECA	ARAI	Mixt	Total	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Hipolipemiants</b> <sup>3-5</sup>					0,005	0,024
Estatines	87,8%	86,1%	89,5%	87,4%		
Fibrats	10,1%	10,1%	6,4%	9,7%		
Altres hipolipemiants	2,1%	3,8%	4,2%	2,9%		
<b>Hipolipemiants</b>					0,004	0,002
Una estatina sola	85,2%	82,7%	87,1%	84,7%		
Un fibrat sol	8,2%	7,6%	4,8%	7,6%		
Dues estatines <sup>6</sup>	2,0%	2,8%	2,4%	2,3%		
Una estatina i un fibrat <sup>7</sup>	2,2%	2,4%	1,3%	2,2%		
Una estatina i un altre hipolipemiant <sup>8</sup>	0,9%	2,5%	2,6%	1,6%		
Altre hipolipemiant sol	1,1%	0,9%	1,1%	1,0%		
Altres	0,4%	1,1%	0,7%	0,6%		
<b>Antiagregants</b>					0,054	0,025
Àcid acetilsalicílic	92,5%	88,5%	90,7%	91,1%		
Clopidogrel	4,1%	6,0%	6,3%	5,0%		
Triflusal	2,9%	4,8%	2,3%	3,4%		
Altres	0,5%	0,7%	0,7%	0,5%		
<b>Antiagregants</b>					0,574	0,820
Un de sol	99,0%	98,9%	98,3%	98,9%		
Dos <sup>9</sup>	1,0%	1,1%	1,7%	1,1%		

\*: Basat en la facturació en el mes de reclutament, i els mesos anterior i posterior. 1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test Khi-quadrat. 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test de Khi-quadrat. 3: L'estatina més facturada en totes les branques és la simvastatina (57.5%). 4: El fibrat més facturat en totes les branques és el gemfibrozil (59.3%). 5: Entre "altres hipolipemiants" el més facturat en totes les branques és l'ezetimiba (59.0%). 6: La combinació més comú és simvastatina + atorvastatina (48.0%). 7: La combinació més comú és simvastatina + gemfibrozilo o fenofibrato (21.4%). 8: La combinació més comú és atorvastatina + ezetimiba (41.2%). 9: La combinació més comú és àcid acetilsalicílic + clopidogrel (75.0%).

#### 7.1.4 Seguiment longitudinal dels subjectes

El seguiment mitjà va ser de 4,93 anys, amb un total de 39.991 persones-any d'observació. Les dades descriptives de la durada del seguiment longitudinal dels subjectes inclosos en les cohorts es resumeixen a la següent taula.

**Taula 23. Descripció del temps de seguiment longitudinal dels subjectes seleccionats**

	anys
Mínim	0,014 (= 5 dies)
Mig	4,78
Màxim	5,99
P50	4,93
Desviació estàndard	1,01
Persones-any	39991

Un 98,3% de la cohort inicialment seleccionada seguia activa en la data de fi del període de selecció de subjectes (31 de desembre del 2007), un 96,0% al cap d'un any, i un 96,3% al cap de dos anys després de la data de selecció del darrer subjecte. En el moment de l'extracció d'informació (31 de desembre del 2011) un 81,2% dels registres seguien actius.

Les causes de finalització del seguiment van ser el final del període d'observació en 6800 subjectes (81,2%), la mort del subjecte en 836 casos (10%), el trasllat del subjecte en 620 casos (7,4%) i la manca d'activitat dels registres dels subjectes en 115 casos (1,4%). Quan l'esdeveniment estudiat és un diagnòstic, el temps de seguiment va ser el temps fins al diagnòstic.

Un 95,3% dels pacients estudiats van mantenir un mateix tractament al llarg de tot el període de seguiment longitudinal, però un 4,7% van canviar d'exposició. Així, un 3,7% dels subjectes que inicialment es van incloure a la cohort d'ECAs van passar a rebre ARA-II durant el període de seguiment; inversament, un 1%

dels pacients que inicialment estaven a la cohort de ARA-II van passar a rebre IECAs durant el seguiment. Aquests casos no es van eliminar de l'estudi, però es va ajustar el seu seguiment fins al canvi de cohort.

## 7.2 DESCRIPCIÓ DE RESULTATS EN SALUT

Durant el període de seguiment es van documentar un total de 2615 subjectes del total de 8.371 (31,2%) que van patir algun esdeveniment cardiovascular o renal, o van morir. La cohort mixta va presentar la proporció més elevada (47,3%) de pacients amb algun esdeveniment o mort, i la cohort de IECAs la que va presentar la proporció més baixa, amb un 28,3% dels subjectes inclosos.

### 7.2.1 Morbiditat cardiovascular i renal

#### 7.2.1.1 Model cru

La distribució d'esdeveniments cardiovasculars i renals desglossada per tipus d'esdeveniment en cada una de les cohorts es mostra en la taula següent:

**Taula 24. Morbiditat: anàlisi crua**

	IECA		ARAI		Mixt		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n	%	n	%	n	%	n	%		
IAM	113	2,2%	69	2,8%	24	2,9%	206	2,5%	0,219	0,121
Angina pectoris	301	5,9%	162	6,6%	67	8,0%	530	6,3%	0,054	0,257
Ictus	216	4,3%	119	4,8%	50	6,0%	385	4,6%	0,065	0,242
AIT	67	1,3%	57	2,3%	14	1,7%	138	1,6%	0,006	0,001
Malalties arterials	218	4,3%	117	4,8%	53	6,4%	388	4,6%	0,029	0,352
Insuf. cardíaca	280	5,5%	169	6,9%	134	16,1%	583	7,0%	0,000	0,019
Insuficiència renal	394	7,8%	221	9,0%	157	18,8%	772	9,2%	0,000	0,065
Diàlisi	6	0,1%	10	0,4%	12	1,4%	28	0,3%	0,000	0,011
Proteinúria	78	1,5%	48	2,0%	17	2,0%	143	1,7%	0,311	0,184

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques); 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).

L'esdeveniment més freqüent va ser la insuficiència renal, seguida de la insuficiència cardíaca i l'angina de pit. Es van observar diferències significatives entre les cohorts de IECA i ARA II en la proporció de subjectes amb esdeveniments cerebrovasculars isquèmics transitoris, amb insuficiència cardíaca i amb necessitat de diàlisi. Els pacients de la cohort mixta van presentar esdeveniments molt més freqüentment que les altres cohorts, en especial insuficiència cardíaca i insuficiència renal.

La incidència crua d'esdeveniments es mostra en la taula següent

**Taula 25. Morbiditat: incidència crua d'esdeveniments**

Incidència (x1000pa)*	IECA			ARAI			Mixt			TOTAL		
	I	IC95%		I	IC95%		I	IC95%		I	IC95%	
IAM	4,7	3,9	5,6	5,9	4,6	7,5	6,2	4,0	9,2	5,2	4,5	6,0
Àngor	12,7	11,3	14,3	14,3	12,2	16,7	17,8	13,8	22,6	13,7	12,5	14,9
Ictus	9,1	7,9	10,3	10,4	8,6	12,4	13,1	9,7	17,2	9,8	8,9	10,9
AIT	2,8	2,2	3,5	4,9	3,7	6,4	3,6	2,0	6,0	3,5	2,9	4,1
Malalties arterials	9,2	8,0	10,5	10,2	8,4	12,2	13,9	10,4	18,2	9,9	9,0	11,0
Insuficiència cardíaca	11,8	10,4	13,2	14,8	12,7	17,2	36,7	30,7	43,4	15,0	13,8	16,3
Insuficiència renal	16,7	15,1	18,5	19,5	17,0	22,2	43,4	36,9	50,8	20,1	18,7	21,5
Diàlisi	0,2	0,1	0,5	0,9	0,4	1,6	3,1	1,6	5,4	0,7	0,5	1,0
Proteinúria	3,2	2,6	4,0	4,1	3,0	5,5	4,4	2,5	7,0	3,6	3,0	4,2

\*No es comptabilitzen esdeveniments recurrents

Les raons de risc instantani (hazard ratios) per al model cru, prenent com a referència el risc a la cohort de IECAs, van mostrar riscos augmentats en la cohort de ARA-II per a accident isquèmic transitori, insuficiència cardíaca i necessitat de diàlisi. Destaca l'estimador de risc de diàlisi, amb HR de 3,44. Per a la cohort mixta, es van observar per a tots els esdeveniments excepte infart de miocardi, accident isquèmic transitori i proteïnúria. Destaca també l'estimador de risc de

diàlisi, amb HR de 12,44, i el d'insuficiència cardíaca amb HR de 3,12. Els estimadors es mostren a la taula següent.

**Taula 26. Morbiditat: Raó de riscos instantanis per a esdeveniments, model cru**

	IECA	ARAII				Mixt			
	HR	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P		
IAM	1	1,27	0,94	1,71	0,123	1,32	0,85	2,05	0,217
Àngor	1	1,12	0,93	1,36	0,241	1,40	1,07	1,82	0,014
Ictus	1	1,14	0,92	1,43	0,236	1,44	1,06	1,96	0,019
AIT	1	1,77	1,24	2,51	0,002	1,29	0,73	2,30	0,381
Malalties arterials	1	1,11	0,89	1,39	0,362	1,52	1,12	2,05	0,007
Insuficiència cardíaca	1	1,26	1,04	1,52	0,019	3,12	2,54	3,83	0,000
Insuficiència renal	1	1,16	0,99	1,37	0,072	2,62	2,18	3,15	0,000
Diàlisi	1	3,44	1,25	9,47	0,017	12,44	4,67	33,15	0,000
Proteinúria	1	1,27	0,89	1,82	0,195	1,35	0,80	2,28	0,262

### 7.2.1.2 Models ajustats

Les raons de risc instantani prenent com a referència el risc a la cohort de IECA, ajustats per edat, sexe i característiques basals (tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant a l'entrada a la cohort, i temps des del diagnòstic de diabetis / hipertensió), es mostren a la taula següent. A la cohort de ARA-II persisteix un increment de risc significatiu respecte de la cohort de IECA per a accidents isquèmics transitoris, amb un HR de 1,67, i un marcat increment de risc de necessitat de diàlisi, amb un HR de 3,02. Per a la cohort mixta es mantenen significatius els increments de risc d'insuficiència cardíaca (HR de 2,06), d'insuficiència renal (HR de 1,75) i de diàlisi (HR de 9,3).

Taula 27. Morbiditat: Raó de riscos instantanis, model ajustat\*

	IECA	ARAI				Mixt			
	HR	HR	IC95%	p	HR	IC95%	P		
IAM	1	1,18	0,87	1,59	0,295	1,01	0,64	1,59	0,975
Àngor	1	1,05	0,87	1,28	0,589	1,12	0,85	1,48	0,437
Ictus	1	1,08	0,86	1,35	0,518	1,16	0,84	1,59	0,368
AIT	1	1,67	1,17	2,38	0,005	1,08	0,60	1,96	0,795
Malalties arterials	1	1,05	0,84	1,32	0,662	1,22	0,89	1,67	0,218
Insuficiència cardíaca	1	1,09	0,90	1,32	0,379	2,06	1,66	2,56	0,000
Insuficiència renal	1	1,02	0,86	1,20	0,842	1,75	1,44	2,12	0,000
Diàlisi	1	3,02	1,09	8,36	0,034	9,30	3,26	26,53	0,000
Proteinúria	1	1,29	0,90	1,86	0,167	1,35	0,78	2,34	0,284

\* Edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, i temps amb DM/HTA.

## 7.2.2 Mortalitat global

### 7.2.2.1 Model cru

En el període de seguiment dels 8371 subjectes es van documentar un total de 836 morts, que representa aproximadament un 10% de la població estudiada.

La distribució de mortalitat en cada una de les cohorts es mostra en la taula següent:

Taula 28. Mortalitat: anàlisi crua

	IECA		ARAI		Mixt		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n	%	n	%	n	%	n	%		
N	5081	60,7%	2457	29,4%	833	10,0%	8371	100%		
Temps de seguiment mig (DE)	4,78	0,983	4,79	1,04	4,72	1,09	4,78	1,01	0,212	0,924
Morts	448	8,8%	258	10,5%	130	15,6%	836	10,0%	<0.001	0,019
Seguits fins a 31/12/2011	4182	82,3%	1967	80,1%	651	78,2%	6800	81,2%	<0.001	0,075

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques); 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAI. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).



La mortalitat crua va ser més elevada en la cohort mixta que en les altres dues cohorts, amb una incidència del 33,1/1000 persones-any (IC95% del 27,6 al 39,3); les incidències crues a les altres dues cohorts no van ser significativament diferents entre si.

**Taula 29. Mortalitat, model cru**

	IECA	ARAII	Mixt	TOTAL
Morts	448	258	130	836
Persones-any	24302	11758	3931	39991
Mortalitat (x1000pa)	18,4	21,9	33,1	20,9
IC95%	16,8	19,3	27,6	19,5
	20,2	24,8	39,3	22,4

La raó de riscos instantanis en el model cru va mostrar un risc significativament superior per a la cohort d'ARA-II (HR de 1,19) i per a la mixta (HR de 1,8) respecte de la cohort d'IECAs.

**Taula 30. Mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru**

Branca	HR	IC95%	p
IECA	1		
ARAII	1,19	1,02 1,39	0,027
Mixt	1,80	1,48 2,18	0,000

### 7.2.2.2 Models ajustats

El model ajustat per edat, sexe i característiques basals (tractaments antihipertensius, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, i temps des del diagnòstic de diabetis / hipertensió) va mostrar riscos instantanis més elevats només per a la cohort mixta respecte de la cohort d'IECAs, amb una HR de 1,31 significativa.

Taula 31. Mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat\*

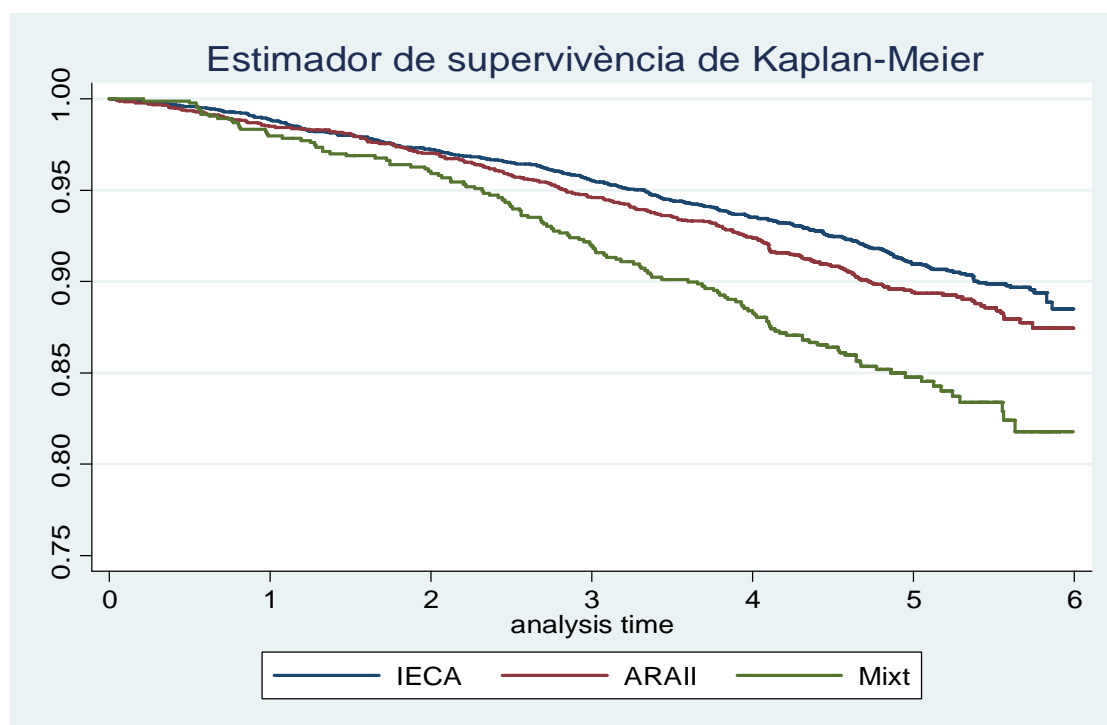
Branca	HR	IC95%	p
IECA	1		
ARAI	1,07	0,92 1,25	0,397
Mixt	1,31	1,07 1,60	0,010

\* Ajustat per edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA.

### 7.2.2.3 Corbes de supervivència

A continuació es mostra la corba de Kaplan Meier per a la mortalitat comparativa per a les tres cohorts. S'observa una separació progressiva de la línia corresponent a la cohort mixta, evident des del primer any de seguiment.

Figura 32. Mortalitat



### 7.2.3 Morbiditat i mortalitat

#### 7.2.3.1 Model cru

Es van analitzar les incidències de la variable principal, definida com la aparició d'un IAM, un AVC o la mort, i també de qualsevol esdeveniment cardiovascular, qualsevol esdeveniment renal, i una darrera variable que englobava qualsevol esdeveniment cardiovascular o renal i la mortalitat.

La distribució dels tipus d'esdeveniments en cada una de les cohorts es mostra en la taula següent.

**Taula 33. Morbi-mortalitat: anàlisi crua**

	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
	n	%	N	%	n	%	n	%		
Mort, IAM o AVC	606	11,9%	349	14,2%	163	19,6%	1118	13,4%	<0,0001	0,005
Esdeveniment cardiovascular	877	17,3%	489	19,9%	242	29,1%	1608	19,2%	<0,0001	0,005
Esdeveniment renal	463	9,1%	256	10,4%	172	20,6%	891	10,6%	<0,0001	0,070
Mort o esdeveniment renal o cardiovascular	1438	28,3%	783	31,9%	394	47,3%	2615	31,2%	<0,0001	0,001

1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques). 2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).

Els esdeveniments cardiovasculars van ser els més freqüentment observats, en un 19,2% de la població estudiada; les malalties renals es van observar globalment en un 10,6% dels subjectes estudiats; es van observar diferències significatives entre la cohort mixta i les altres dues, però no entre les cohorts d'IECAs, d'ARA-II. Les altres tres categories (malalties cardiovasculars, mort o malaltia, i la composta de mort, infart de miocardi o accident vascular cerebral) van mostrar diferències significatives entre les tres cohorts.

Les incidències per 1000 pacients-anys per a cada categoria d'esdeveniments es mostren a la taula següent.

**Taula 34. Morbi-mortalitat: incidència, model cru**

Incidència x1000pa*	IECA			ARAII			Mixt			TOTAL		
	I	IC95%		I	IC95%		I	IC95%		I	IC95%	
Mort, IAM o AVC	25,4	23,4	27,5	30,4	27,3	33,8	42,6	36,3	49,7	28,6	26,9	30,3
Esdeveniments cardiovasculars	39,4	36,8	42,1	46,2	42,2	50,5	72,0	63,2	81,7	44,4	42,3	46,6
Esdeveniments renals	19,8	18,0	21,7	22,7	20,0	25,6	48,0	41,1	55,7	23,3	21,8	24,9
Mort o esdeveniment cardiovascular o renal	66,6	63,2	70,1	76,6	71,3	82,1	125,4	113,4	138,5	74,8	71,9	77,7

\* No es comptabilitzen events recorrents.

La raó de riscos instantanis en el model cru va mostrar un risc més gran de malalties cardiovasculars, esdeveniment combinat d'infart, ictus o mort, i de mort o malaltia per a la cohort d'ARA-II i per a la mixta respecte de la cohort d'IECAs. Tanmateix, es va observar un increment significatiu de risc de malalties renals per a la cohort mixta respecte de la cohort d'IECAs. Els increments van ser modestos, amb estimadors de HR entre 1,15 i 1,2, per a la cohort d'ARA-II, i més marcats per a la cohort mixta, amb estimadors de HR entre 1,68 i 2,45.

**Taula 35. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru**

	IECA	ARAII				Mixt			
	HR	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p		
Mort, IAM o AVC	1	1,20	1,05	1,37	0,007	1,68	1,41	2,00	0,000
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,17	1,05	1,31	0,005	1,82	1,58	2,10	0,000
Esdeveniments renals	1	1,15	0,98	1,33	0,080	2,45	2,05	2,91	0,000
Mort o esdeveniment cardiovascular o renal	1	1,15	1,05	1,26	0,002	1,89	1,69	2,12	0,000

### 7.2.3.2 Models ajustats

El model ajustat per edat, sexe i característiques basals (tractaments antihipertensius, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, i temps des del diagnòstic de diabetis / hipertensió) va mostrar riscos instantanis més elevats només per a la cohort mixta respecte de la cohort de IECA, amb estimadors de risc més modestos que en el model cru, entre 1,26 i 1,71.

**Taula 36. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat\***

	IECA	ARAI			Mixt				
	HR	HR	IC95%	p	HR	IC95%	P		
Mort, IAM o AVC	1	1,10	0,96	1,26	0,155	1,26	1,05	1,50	0,013
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,08	0,97	1,21	0,173	1,38	1,18	1,60	0,000
Esdeveniments renals	1	1,02	0,88	1,19	0,766	1,71	1,42	2,05	0,000
Mort o esdeveniment cardiovascular o renal	1	1,05	0,96	1,15	0,263	1,40	1,25	1,58	0,000

\* Tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA.

### 7.2.3.3 Corbes de supervivència

A continuació es mostren les corbes de Kaplan-Meier de supervivència per a les quatre categories anteriors, limitada a les dues cohorts principals.

Figura 37. Esdeveniments cardiovasculars

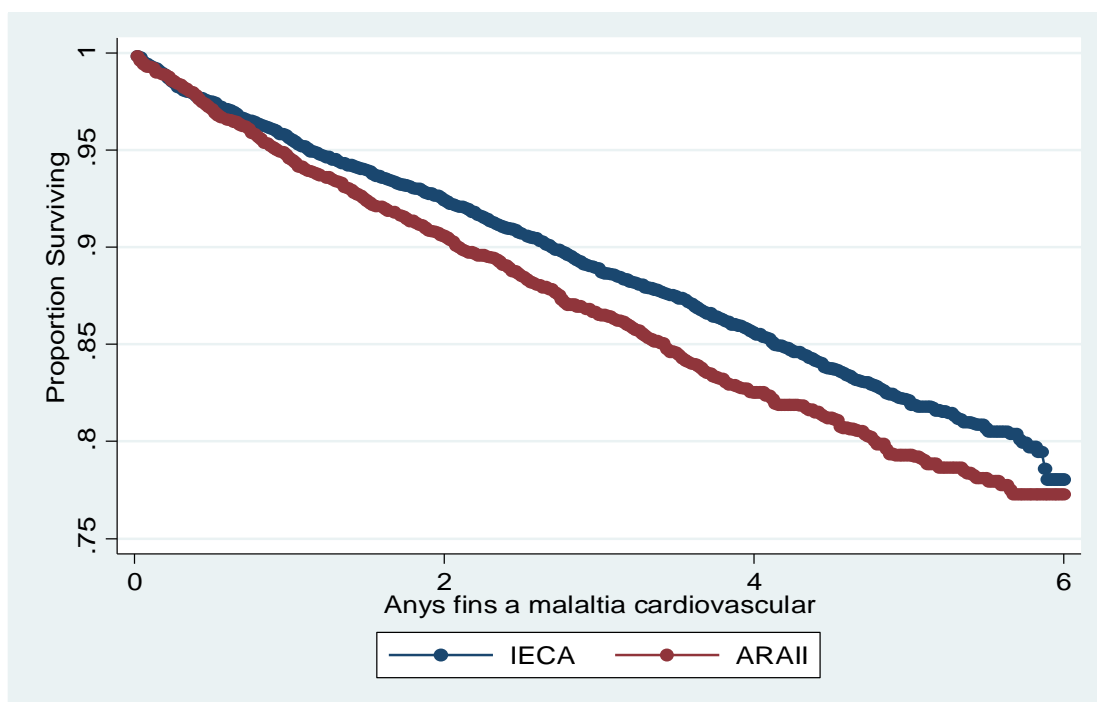


Figura 38. Esdeveniments renals

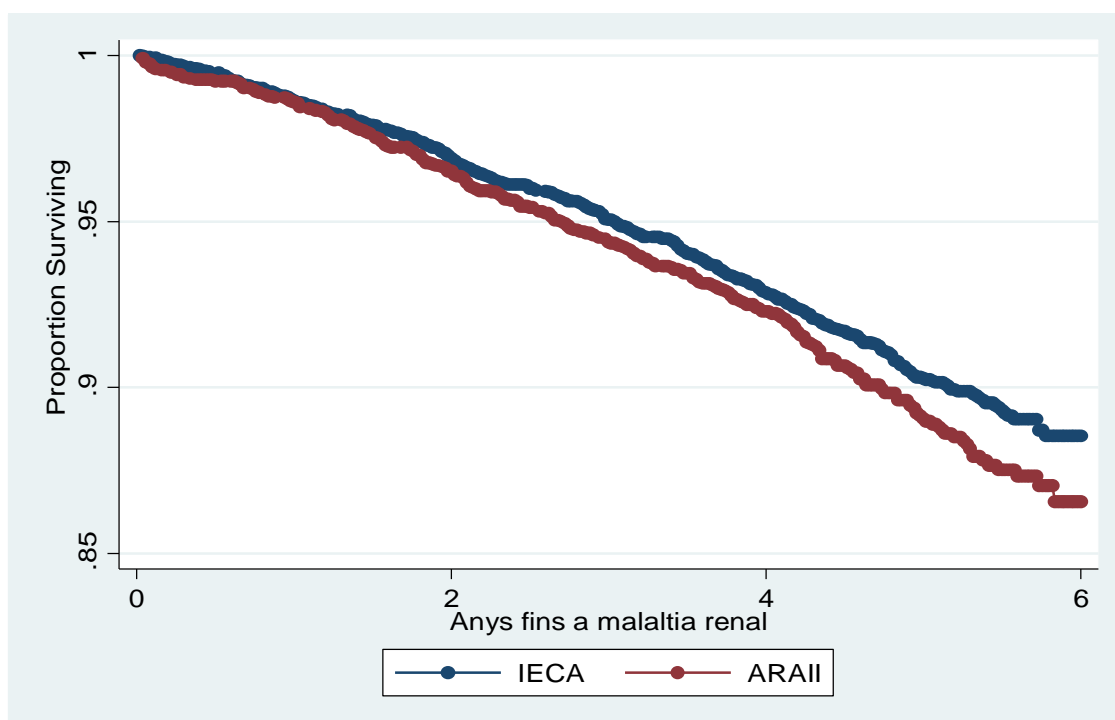


Figura 39. Infart de miocardi, accident cerebrovascular o mort

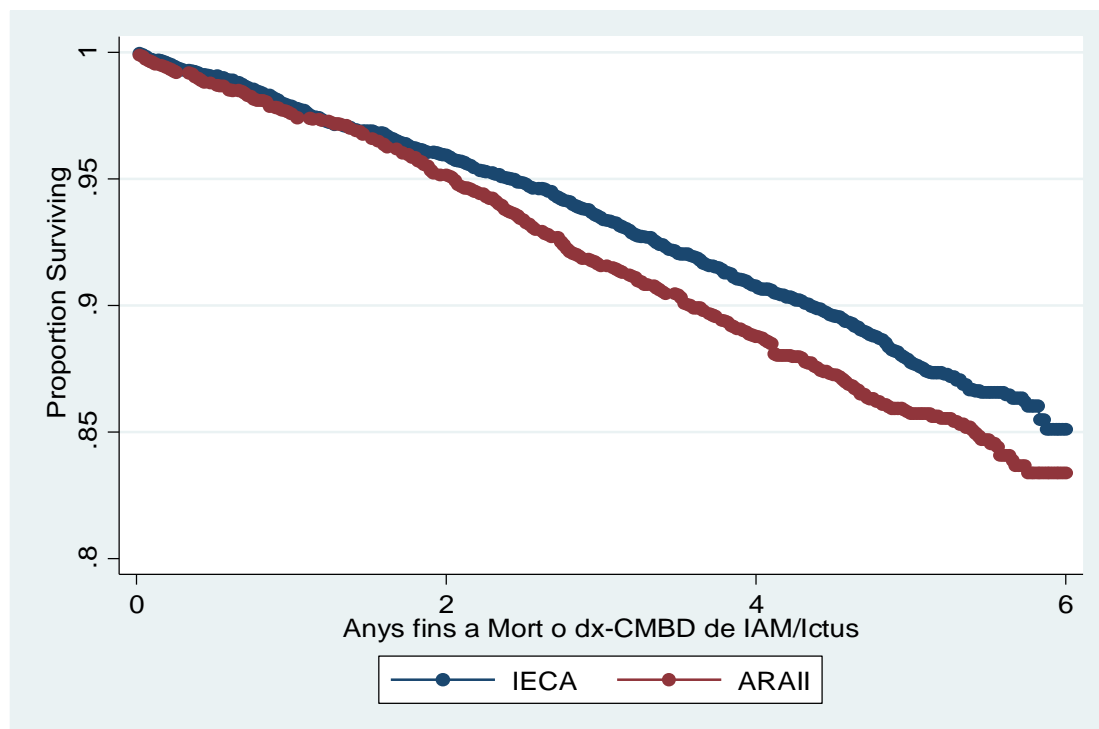
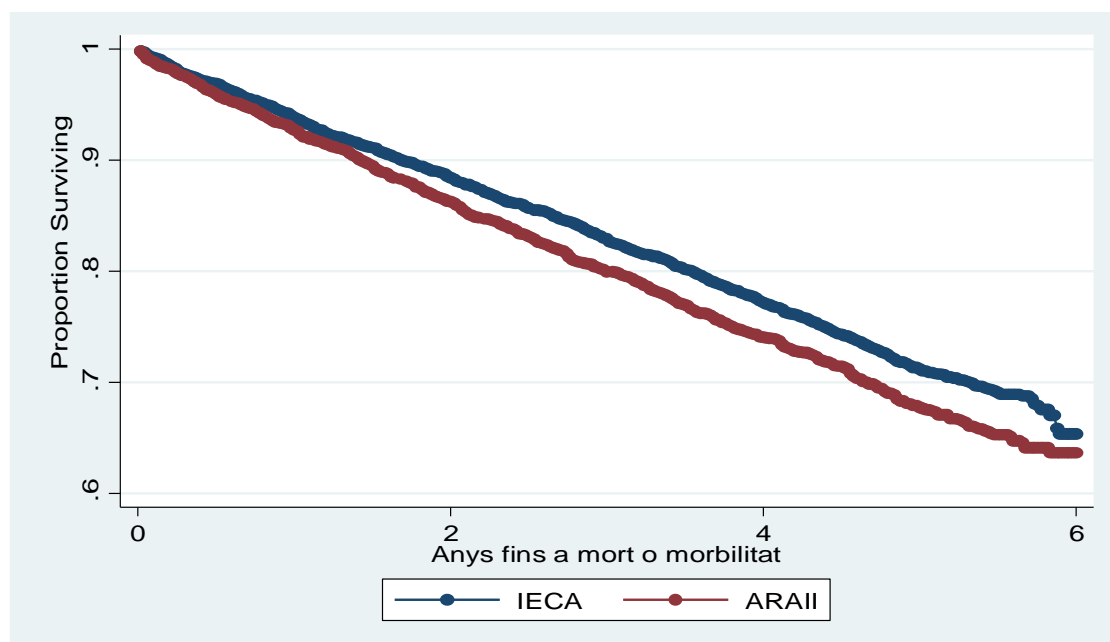
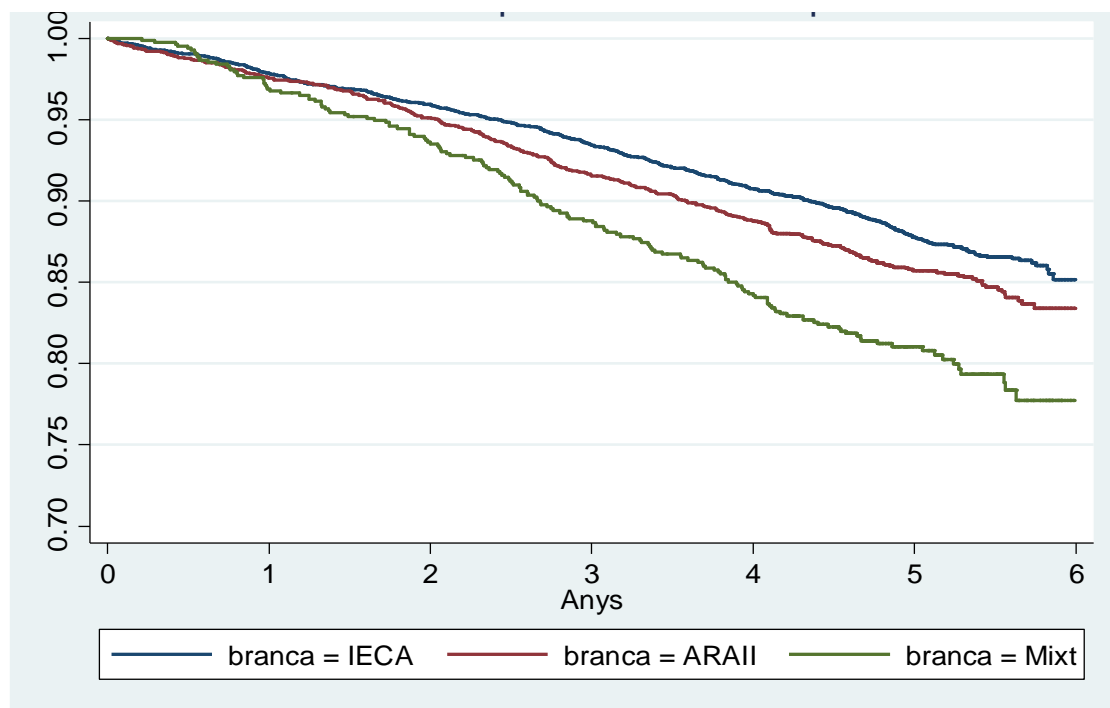


Figura 40. Mort o esdeveniment cardiovascular o renal



A la següent figura es mostra les corbes de supervivència per a la variable principal combinada de mort, infart de miocardi o accident cerebrovascular entre les tres cohorts.

**Figura 41. Infart de miocardi, accident cerebrovascular o mort**



#### 7.2.4 Anàlisi restringida a la població Í per protocolí

Un 16% dels pacients de la cohort d'IECAs i un 10% dels pacients en la cohort d'ARA-II tenien exposicions per sota de 21 DDD/mes. Tanmateix, un 18% dels d'IECAs van passar a rebre ARA-II, i un 12% dels que rebien ARA-II van passar a rebre IECAs.

L'anàlisi limitada a les dues cohorts principals, un cop exclosos els pacients amb exposicions creuades i incomplidors, va incloure 5182 subjectes (veure taula), corresponent a un 65% dels pacients de la cohort d'IECAs i un 76% dels pacients de la cohort d'ARA-II.



**Taula 42. Persistència del tractament durant el seguiment**  
Cohort final

Cohort inicial	Es manté <sup>4,6</sup>		Infratractat <sup>3,5</sup>		Canvi <sup>2,5,6</sup>		Nou mixt <sup>1</sup>		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IECA	3307	65%	802	16%	927	18%	45	1%	5081	100%
ARAII	1875	76%	241	10%	291	12%	50	2%	2457	100%
TOTAL	5182	69%	1043	14%	1218	16%	95	1%	7538	100%

1: Almenys 6 facturacions dobles, en un període mínim de 6 mesos (automàticament aquests pacients tenen  $n_{ddd} \geq 21$  i la durada del tt menor  $>10\%$  tt major).

2: Si no és mixt, calen almenys 3 facturacions del nou tt,  $n_{ddd} \geq 21$  del nou tt, i almenys 6 mesos de diferència entre la darrera facturació del nou tt respecte a la darrera facturació del vell tt. Els dobles canvis (p.exple IECA-ARAII-IECA) és consideren canvi.

3: Si no és mixt ni canvi,  $n_{ddd} < 21$ .

4: Si no és mixt, canvi ni infratractat.

5: Els infratractats es reclassifiquen a canvi si el  $n_{ddd}$  del tt diferent a l'inicial és més del doble de les  $n_{dd}$  del tt inicial i factura almenys 3 cops aquest nou tt.

6: Els que es mantenen es reclassifiquen a canvi si els  $n_{ddd}$  del nou tt  $> 1.3 * n_{ddd}$  tt vell i recepta 6 o més vegades el nou tt sense receptor l'antic.

### 7.2.4.1 Model cru

La proporció de pacients que varen presentar esdeveniments en aquest subgrup de 5.182 pacients va ser més gran en la cohort de ARA-II per a AIT, insuficiència cardíaca i tots els esdeveniments de tipus renal (taula).

**Taula 43. Morbiditat cardiovascular i renal: anàlisi crua**

	IECA		ARAII		p <sup>1</sup>
	N	%	n	%	
N	3307	63,8%	1875	36,2%	
IAM	67	2,0%	49	2,6%	0,170
Àngor	187	5,7%	109	5,8%	0,813
Ictus	136	4,1%	85	4,5%	0,471
AIT	40	1,2%	38	2,0%	0,020
Malalties arterials	134	4,1%	81	4,3%	0,642
Insuficiència cardíaca	160	4,8%	123	6,6%	0,009
Insuficiència renal	241	7,3%	180	9,6%	0,003
Diàlisi	3	0,1%	8	0,4%	0,012
Proteinúria	46	1,4%	42	2,2%	0,023

1: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).

Es van observar incidències més elevades de malalties de tipus cardiovascular i renals en la cohort de ARA-II; no es van observar diferències en la mortalitat ni

en la proporció de pacients per a la variable combinada de mort, infart o ictus (taula 44).

**Taula 44. Mortalitat i variables combinades: anàlisi crua**

	IECA		ARAI		p <sup>2</sup>
	n	%	n	%	
N	3307	63,8%	1875	36,2%	
Mort, IAM o AVC	418	12,6%	263	14,0%	0,156
Esdeveniments cardiovasculars	529	16,0%	344	18,3%	0,030
Esdeveniments renals	281	8,5%	211	11,3%	0,001
Mort	326	9,9%	200	10,7%	0,354
Mort o esdeveniments CVs o renals	915	27,7%	585	31,2%	0,007

2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAI. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).

Les incidències de ~~de~~ esdeveniments i el seu interval de confiança del 95% en aquesta població seleccionada en base al compliment del tractament va mostrar valors d'incidència semblants en totes dues cohorts, amb diferències respecte de la cohort sencera generalment de menys d'un punt, i sempre menors de 2 punts.

Per a les incidències en aquesta població, tots els intervals de confiança del 95% es solapen, sense diferències significatives en incidències (taula 45).

**Taula 45. Morbiditat: incidència crua de ~~de~~ esdeveniments**

Incidència (x1000pa)*	IECA			ARAI		
	I	IC95%		I	IC95%	
IAM	4,3	3,4 5,5		5,6	4,1 7,3	
Àngor	12,3	10,6 14,2		12,6	10,4 15,2	
Ictus	8,8	7,4 10,5		9,7	7,8 12,0	
AIT	2,6	1,8 3,5		4,3	3,0 5,9	
Malalties arterials	8,7	7,3 10,4		9,3	7,4 11,5	
Insuficiència cardíaca	10,4	8,9 12,2		14,2	11,8 16,9	
Insuficiència renal	15,9	13,9 18,0		21,0	18,0 24,3	
Diàlisi	0,2	0,0 0,6		0,9	0,4 1,8	
Proteinúria	3,0	2,2 3,9		4,8	3,4 6,4	

\* No es comptabilitzen events recurrents.

Les diferències entre cohorts no van arribar a ser significatives en cap de les categories, a excepció de la incidència d'esdeveniments renals, que va ser superior en la cohort de pacients tractats amb ARA-II.

Aquesta incidència no va ser significativament diferent en la població completa, però sí en aquesta població seleccionada (veure taula 47).

**Taula 46. Mortalitat i variables combinades: incidència crua d'esdeveniments**

Incidència (x1000pa)*	IECA			ARAI		
	I	IC95%		I	IC95%	
Mort, IAM o AVC	27,2	24,6	29,9	30,2	26,6	34,0
Esdeveniments cardiovasculars	36,6	33,6	39,9	42,5	38,1	47,2
Esdeveniments renals	18,6	16,5	20,9	24,8	21,5	28,3
Mort	20,8	18,6	23,2	22,4	19,4	25,8
Mort o esdeveniments CVs o renals	65,2	61,1	69,6	74,8	68,9	81,1

\* No es comptabilitzen events recorrents.

En aquesta subanàlisi, els riscos instantanis per als usuaris d'ARA-II, prenent com a referència els usuaris d'IECAs, van mostrar estimadors menys extrems per a tots els esdeveniments de tipus vascular, però els estimadors d'increment de risc van ser més elevats per als esdeveniments de tipus renal que en l'anàlisi de la població completa.

Respecte dels esdeveniments individuals, el risc de proteïnúria, que no era significatiu en l'anàlisi de la població completa, sí va ser significatiu en aquesta anàlisi de sensibilitat, amb una HR de 1,71 (IC 95% de 1,12 a 2,61) (taula 47).

**Taula 47. Morbiditat: Raó de riscos instantanis, model ajustat\***

	IECA	ARAII			
	HR	HR	IC95%		p
IAM	1	1,22	0,84	1,77	0,296
Àngor	1	0,97	0,76	1,23	0,784
Ictus	1	1,00	0,76	1,31	0,973
AIT	1	1,54	0,98	2,42	0,059
Malalties arterials	1	0,98	0,74	1,30	0,904
Insuficiència cardíaca	1	1,13	0,89	1,44	0,307
Insuficiència renal	1	1,11	0,91	1,35	0,285
Diàlisi	1	3,80	0,99	14,56	0,051
Proteinúria	1	1,71	1,12	2,61	0,013

Ajustat per edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA.

Malgrat les diferències en les incidències, les raons de risc instantani de les variables combinades no van mostrar diferències significatives en el risc dels diferents tipus d'esdeveniments en la població de pacients per protocol:

**Taula 48. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat**

	IECA	ARAII			
	HR	HR	IC95%		P
Mort, IAM o AVC	1	1,00	0,85	1,16	0,959
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,04	0,91	1,20	0,541
Esdeveniments renals	1	1,16	0,97	1,40	0,100
Mort	1	0,93	0,78	1,11	0,439
Mort o esdeveniment CV o renal	1	1,03	0,92	1,14	0,636

Ajustat per tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA.

#### **7.2.4.2 Corbes de supervivència**

A continuació es mostren les corbes de supervivència per a la mortalitat i els esdeveniments cardiovasculars i renals, limitada a les dues cohorts principals en població persistent al tractament

Figura 49. Esdeveniments cardiovasculars, renals i mortalitat

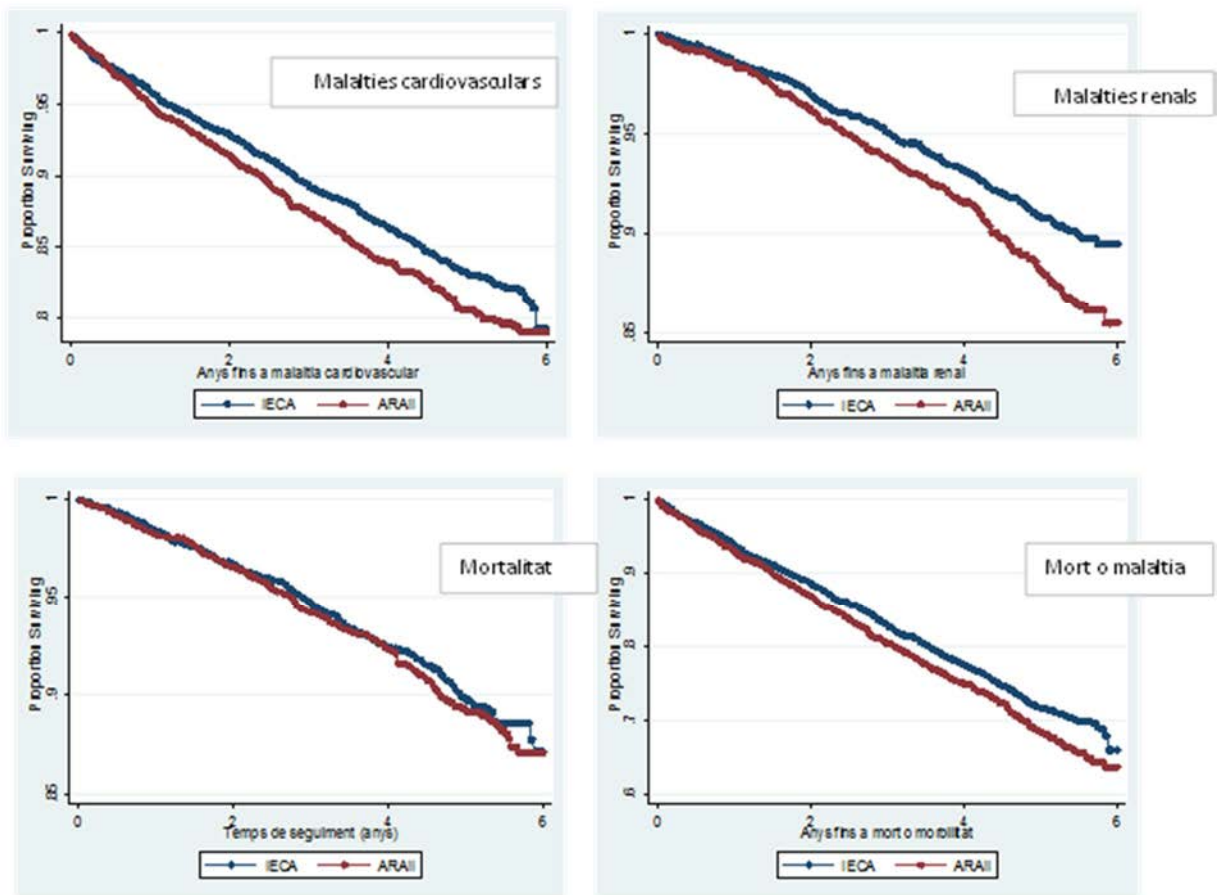
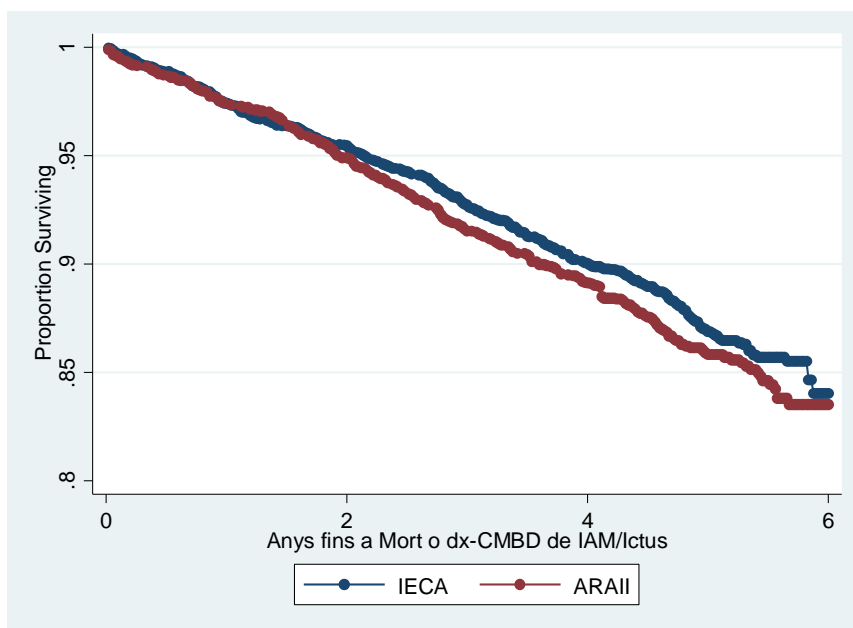


Figura 50. Variable principal: mortalitat global, IAM o AVC



### 7.2.5 Anàlisi de subgrups: funció renal

Per a 7452 pacients es disposava de dades analítiques basals i durant el seguiment per a valorar els canvis en la funció renal segons el tractament rebut. Es observava una disminució de la funció renal (canvi en el MDRD del 15% o superior durant el seguiment) en un 11% dels pacients de la cohort IECAs, i en un 14% de la cohort ARA-II; la diferència va ser significativa. En la cohort mixta, la disminució es va observar en un 23% dels casos.

**Taula 51. Subgrup funció renal: disminució del MDRD de més del 15%\*\***

	Sí		No		Total	
	N	%	n	%	n	%
<b>IECA</b>	531	11%	4096	89%	4627	100%
<b>ARAII</b>	299	14%	1802	86%	2101	100%
<b>Mixt</b>	163	23%	561	77%	724	100%
<b>Total</b>	993	13%	6459	87%	7452	100%

L'anàlisi del risc de presentar una disminució de la funció renal en funció de la cohort de tractament (limitat a la comparació IECA vs ARA-II), ajustant per edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, pel temps des del diagnòstic de HTA i DM i també per el valor basal de MDRD va mostrar un HR (IC95%) significatiu de 1,2 (1,02 a 1,417) (valor de  $p=0,026$ ).

### 7.2.6 Anàlisi de sensibilitat

#### 7.2.6.1 Ajustaments addicionals

L'anàlisi de morbimortalitat es va repetir incloent factors addicionals d'ajustament, en concret tabac, IMC, bon control de la glicèmia a l'entrada en la cohort (HbA1c basal <7%), bon control de la pressió arterial a l'entrada en la

cohort (TA basal <140/90), bon control lipídic a l'entrada en la cohort (LDL basal <120 mg/L) i MDRD en tercils.

Dels 7538 subjectes analitzables, mancava informació per a l'anàlisi per a 2816 pacients. Per tant l'anàlisi només es va poder fer per a 4722 subjectes amb informació disponible sobre les variables d'ajustament. L'aplicació del model ajustat inicial (edat, sexe, tractaments antihipertensiu, hipoglucemiant, hipolipemiant i antiagregant, i temps des del diagnòstic de DM i HTA) en aquest mateix subgrup de 4722 subjectes es mostra en la taula següent.

**Taula 52. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat inicial N=4722\***

n=4722	IECA	ARAII			
	HR	HR	IC95%	p	
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,16	1,00	1,34	0,053
Esdeveniments renals	1	1,07	0,88	1,30	0,512
Mort, IAM o AVC	1	1,17	0,97	1,41	0,111
Mort o esdeveniments CV o renals	1	1,12	1,00	1,26	0,052

\* Edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA

L'anàlisi de sensibilitat afegint variables d'ajustament addicionals a les emprades en els models ajustats principals es mostra a la taula següent, limitat a les dues cohorts principals.

**Taula 53. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat ampliat N=4722\***

n=4722	IECA	ARAII			
	HR	HR	IC95%	p	
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,15	0,99	1,33	0,065
Esdeveniments renals	1	1,03	0,85	1,26	0,743
Mort, IAM o AVC	1	1,17	0,97	1,42	0,101
Mort o esdeveniments CV o renals	1	1,11	0,99	1,25	0,071

\* Edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA, tabac, IMC, HbA1c basal <7%, TA<140/90, LDL<120 i MDRD.

La inclusió d'aquests factors en l'anàlisi no va modificar substancialment els sentit ni la magnitud dels resultats.

En una altre anàlisi de sensibilitat es va incloure en el model ajustat, emprat en l'anàlisi principal, els paràmetres de funció renal (MDRD basal i disminució dels valors de MDRD >15% durant el seguiment) va associar-se a una atenuació marcada dels estimadors, que es van situar en torn a l'efecte nul, a excepció de l'estimador per a la variable combinada d'esdeveniments cardiovasculars majors.

**Taula 54. Morbimortalitat: Anàlisi de sensibilitat, model ajustat ampliat N=6728\***

n=6728	IECA	ARAI			
	HR	HR	IC95%	p	
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,01	0,88	1,15	0,938
Esdeveniments renals	1	0,92	0,77	1,10	0,357
Mort, IAM o AVC	1	1,11	0,94	1,30	0,222
Mort o esdeveniments CV o renals	1	1,00	0,90	1,11	0,999

\* Edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA, MDRD basal i canvi en MDRD > 15% Durant el seguiment.

### **7.2.6.2 Anàlisi aparellada per propensió**

A partir dels pacients ARAI (la mostra menys nombrosa) es va construir un puntatge de propensió en base a les variables basals. Es van assignar puntatges als pacients IECA segons la seva similitud amb els pacients ARAI. Es van descartar els pacients IECA amb pes < 0.25 en el puntatge de propensió, restant 2919 pacients de la cohort IECA i 1317 pacients en la cohort ARAI.

La comparació per a variables basals no va mostrar cap diferència significativa entre les dues cohorts aparellades, essent el valor de p més baix per a les comparacions de 0,11.



Els resultats de les anàlisis principals per a ARA-II en aquesta població, aplicant el model cru i el model ajustat, i prenent com a referència el tractament amb IECAs, es mostren a continuació. L'anàlisi dels diferents escenaris no va modificar el sentit ni la magnitud dels resultats previs.

**Taula 55. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model cru, emparellat per propensió**

	IECA	ARAI		
	HR	HR	IC95%	P
Mort, IAM o AVC	1	1,12	0,92 1,36	0,255
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,16	1,00 1,35	0,054
Esdeveniments renals	1	0,99	0,81 1,22	0,953
Mort o esdeveniment CV o renal	1	1,09	0,96 1,23	0,168

**Taula 56. Morbi-mortalitat: Raó de riscos instantanis, model ajustat\*, emparellat per propensió**

	IECA	ARAI		
	HR	HR	IC95%	P
Mort, IAM o AVC	1	1,17	0,96 1,43	0,112
Esdeveniments cardiovasculars	1	1,20	1,03 1,40	0,022
Esdeveniments renals	1	1,01	0,82 1,24	0,929
Mort o esdeveniment CV o renal	1	1,13	1,00 1,27	0,057

\*\* Ajustat per edat, sexe, tractaments antihipertensiu, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant i temps amb DM/HTA.

## 8 DISCUSSIÓ

S'ha fet un estudi de cohorts en pacients amb diabetis mellitus i hipertensió arterial que van iniciar un nou tractament amb inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina (IECA) o amb antagonistes del receptor tipus 1 de l'angiotensina 2 (ARA-II) entre el gener del 2006 i el desembre del 2007, i se n'han descrit les característiques demogràfiques, fisiològiques, de factors de risc i de tractaments concomitants, per tal de descriure el perfil dels pacients a qui s'indiquen aquest tipus de fàrmacs en el nostre entorn.

Així, s'ha fet una descripció inicial i un seguiment prospectiu d'una cohort de 8.731 pacients amb primeres indicacions d'aquests tipus de medicaments en el període estudiat, i s'ha cercat dades de mortalitat i identificat esdeveniments de tipus cardiovascular i renals per tal d'avaluar l'efectivitat d'aquests tractaments en condicions de pràctica clínica habitual en el nostre medi. Aquesta avaluació s'ha analitzat emprant ajustaments per factors de risc i característiques dels pacients que podrien condicionar diferències pronòstiques i també preferències per a indicar tractaments amb una o altra alternativa terapèutica.

Com a principal troballa s'ha observat una elevada morbi.mortalitat, amb una elevada incidència d'esdeveniments cardiovasculars i renals, que han estat més freqüents a la cohort exposada als dos tipus de fàrmacs simultàniament, i que sembla ser menor en la cohort exposada a IECAs..

La interpretació d'aquestes troballes, en el context de les dades disponibles d'eficàcia referides en assaigs clínics controlats, i de les dades d'efectivitat referides en altres entorns, resulta d'interès, per tal de poder analitzar

l'adequació de xtrapolar dades de estudis experimentals a la pràctica clínica habitual, i de xtrapolar dades de altres poblacions amb perfils de risc i hàbits de pràctica clínica diferents als nostres a la nostra població, sovint poc representada en aquests assaigs.

## 8.1 SÍNTESI DE LES EVIDÈNCIES DISPONIBLES

Les evidències disponibles sobre l'eficàcia i efectivitat del bloqueig de l'angiotensina en el tractament del pacient hipertens i diabètic recolzen els beneficis del control de la pressió arterial en pacients amb diabetis tipus 2 per a prevenir esdeveniments cardiovasculars i complicacions resultant de la diabetis. En diversos assaigs i revisions sistemàtiques s'ha demostrat beneficis del tractament de la hipertensió sobre la mortalitat, i la reducció d'esdeveniments i complicacions macro i microvasculars causades per la diabetis (*Adler AI et al, 2000*) (*Schrier RW et al, 2002*) (*Campbell N et al, 2011*) (*Emdin CA et al, 2015*). No obstant, encara hi ha controvèrsies respecte del tractament òptim, com per exemple les que fan referència als nivells de pressió arterial recomanables en pacients amb diabetis, o sobre quin fàrmac o fàrmacs poden ser més apropiats per a prevenir les conseqüències adverses de la diabetis mellitus.

En aquest sentit, se sap que el desenvolupament i la progressió de la malaltia renal crònica estan estretament relacionats amb la hipertensió arterial, i que una disminució agressiva de la pressió arterial pot disminuir el risc de pèrdua de funció renal en els pacients amb diabetis. La implicació de la hiperactivació del sistema renina-angiotensina-aldosterona en aquest procés ha fet que els IECAs i els ARA-II, ambdós inhibidors del sistema de renina-angiotensina,

esdevinguin fàrmacs hipotensors preferents per a pacients amb diabetis (*Mancia G et al, 2013*) (*James PA et al, 2014*) (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group, 2012*).

Tots dos tipus de fàrmacs bloquejen la activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona, però per mecanismes diferents. Mentre els ARA-II bloquen la interacció entre l'angiotensina II i el seu receptor, els IECA interfereixen la formació de l'angiotensina, i per tant no bloquegen completament el sistema renina-angiotensina; a més, redueixen la degradació de pèptids vasoactius com la bradiquinina, per la qual cosa es considera que proporcionen un efecte nefroprotector addicional (*Pawluczyk IZ et al, 2004*).

Hi ha pocs assaigs clínics que hagin comparat els efectes de aquests dos grups de fàrmacs en pacients diabètics amb hipertensió. En comparacions directes en pacients de alt risc cardiovascular no s'han observat diferències significatives entre ells (*Pitt B et al, 2000*). Per exemple, estudis com l'ONTARGET no van trobar diferències en l'eficàcia dels dos tipus de fàrmacs en quant a resultats cardiovasculars (*ONTARGET investigators, 2008*) ni en variables finalistes renals, malgrat si es van observar petites millories en algun paràmetre intermedi per a ramipril (*Mann JF et al, 2008*), si bé no estava dissenyat per a poder observar aquestes diferències en pacients diabètics, que representaven un terç de la mostra inclosa a l'assaig. Altres assaigs han estat menors, i tampoc han trobat diferències significatives en eficàcia entre els dos tipus de fàrmacs. (*Barnett AH et al, 2004*) (*Mauer M et al, 2009*).

L'extrapolació dels resultats observats en assaigs clínics controlats a la pràctica clínica habitual és la pràctica habitual, si bé hi ha nombroses raons per les que

aquest és un exercici ple d'incerteses. Aquestes inclouen, entre altres motius, la selecció de pacients estricta en els assaigs, que exclou una bona part dels pacients complexos, fràgils, amb comorbiditats i polimedicats, els quals paradoxalment representen una proporció important dels usuaris dels medicaments i intervencions introduïts a la clínica en base als assaigs clínics. També la durada i el seguiment dels tractaments, la intensitat del seguiment clínic, l'exhaustivitat de la informació i el compliment terapèutic solen ser substancialment diferents en un entorn assistencial. Per tant, comprovar l'efectivitat dels tractaments en condicions de pràctica clínica habitual esdevé un exercici raonable, informatiu i potencialment útil per a la millora de la pràctica clínica. (*Berger ML et al, 2012*).

En estudis observacionals s'ha comparat l'efectivitat dels IECAs i els ARA-II en pacients diabètics en condicions de pràctica clínica, emprant bases de dades administratives, com per exemple en el recent estudi de Wu i col·laboradors a Taiwan (*Wu HY et al, 2017*), que va estudiar pacients diabètics per avaluar el risc de diàlisi crònica, ingressos hospitalaris per nefropatia aguda o per hiperpotasèmia, mort de qualsevol causa, de causa cardiovascular i de causa no cardiovascular, en funció de la utilització d'IECAs o ARA-II. No es van observar diferències en l'efectivitat dels tractaments en l'anàlisi principal, però es va suggerir algun efecte diferencial favorable als IECAs en variables secundàries. Al-Sayed i col·laboradors van estudiar una cohort de 16.489 pacients diabètics i prèviament amb normoalbuminúria tractats amb IECAs o ARA-II, i van observar un menor risc de albuminúria per als IECAs; no obstant, no van avaluar resultats renals a llarg termini (*Al-Sayed NA et al, 2013*). Campbell i col·laboradors van estudiar una cohort de 5.166 homes amb

malaltia renal diabètica provinents de la cohort de veterans americans, i va descriure un risc significativament i substancial menor de diàlisi crònica per als pacients tractats amb IECAs que amb ARA-II ACEIs amb ARB per al resultat de la diàlisi a llarg termini, tot i que amb les limitacions que representa l'especificitat de la població de veterans de guerra (*Campbell HM et al, 2013*). En metanàlisis de estudis també s'ha suggerit de manera repetida aquest petit avantatge en algunes variables de resultats en la utilització d'IECAs respecte de la utilització d'ARA-II en pacients amb diabetis, especialment per a resultats relacionats amb funció renal (*Wu HY et al, 2014*).

## **8.2 CARACTERÍSTIQUES BASALS I COMORBIDITATS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA**

Fins un 20% dels subjectes amb registres a la base de dades SIDIAP se'n va receptar un IECA o un ARA-II al menys en una ocasió en el període estudiat. Per tant, la prevalença d'un d'aquests fàrmacs és elevada. En l'Observatori de l'ús de Medicaments de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) es va avaluar el patró d'utilització dels fàrmacs antihipertensius durant el període entre 2000-12 en número de dosis diàries definides (DDD) dispensades per cada 1.000 habitants i dia (DHD) ja mostrava que els ARAII i els IECA eren els més utilitzats (*Greciano V, et al, 2015*).

L'edat promig dels pacients que iniciaven un tractament amb qualsevol dels dos grups terapèutics va estar en torn dels 67 anys, una mica més elevada (uns 70 anys) en el cas de la cohort que rebia tots dos grups terapèutics simultàniament, i la distribució geogràfica va ser inesperable en base al pes demogràfic de les diferents regions sanitàries. En l'estudi CORONARIA que

analitzava el risc cardiovascular en una cohort de 2.105 pacients diabètics i hipertensos en Espanya varen presentar una mitjana d'edat una mica inferior, de 61 en homes i 64 en dones. *(Cosín Aguilar J et al, 2006)*

Respecte als assaig clínics la nostra població era mes vella que la que es va incloure en els assaig clínics, així en el assaig ABCD *(Estacio RO et al, 1998)* en pacients hipertensos diabètics la mitjana d'edat només era de 57,5 anys i en l'ASCOT *(Dahlöf B et al, 2005 )* amb població hipertensa general era de 63 anys i en general s'inclouïen pacients me joves *(Hao G et al, 2014)*. En els assaig que presentaven edats similars a la nostra cohort eren poblacions amb mes factors de risc que la nostra. *(ALLHAT Collaborative Research Group, 2002) (Jamerson K et al, 2008) (Julius S et al, 2004) (Dahlöf B et al, 2002)*.

En el nostre estudi la proporció de dones fou gairebé del 50% en les cohorts de IECA i ARAll, mentre que en els assaig clínics estan mes representats els homes entre 60 al 70% *(Hao G et al, 2014)*. En la cohort de tractament mixt la proporció de dones era inclús superior (58%) mentre que en la majoria d'assaig clínics amb teràpia dual era el contrari (58%) *(Makani H, et al 2013)*.

En general, els pacients que van rebre la teràpia dual van ser una mica més grans i amb un perfil de factors de risc una mica més desfavorable (IMC més elevat, més proporció de fumadors, més temps d'evolució des del diagnòstic, i més antecedents de complicacions de la diabetis en el moment d'entrada en la cohort, incloent paràmetres de funció renal una mica més deteriorats) que els que només van rebre un tipus de fàrmac, la qual cosa és coherent amb una malaltia més evolucionada que requereix tractament més intensiu o línies posteriors de tractament. En canvi, el grau de control de la diabetis, de la

pressió arterial i dels lípids va ser semblant en les cohorts de IECA i ARAII, i fins i tot una mica millor en els pacients inclosos en la cohort d'exposició mixta el que pot traduir un major control en aquest pacients dels diferents factors de risc (*Cosín Aguilar J et al, 2006*).

La proporció de pacients amb bon control de la hipertensió arterial emprant el dintell de 140/90 mmHg va ser globalment del 25,7%, menor en la cohort mixta (20,5%) que en la cohort de IECAs (24,9%) i en la de ARA-II (29,1%). Si s'apliquen els dintells de 130/80 mmHg la proporció de control va ser del 5,4% globalment, del 4,5% a la cohort de IECAs, del 5,3% a la cohort mixta i del 7,2% a la de ARA-II, suggerint que la majoria de pacients podrien ser tributaris d'intervencions més agressives per a reduir el seu risc. Aquests nivells de control foren mes baixos que els que s'ha descrit en altres estudis observacionals. En una metaanàlisi sobre estudis epidemiològics realitzats a Espanya des de l'any 2000 amb dades sobre control de TA que inclou 76 estudis amb un total de 341.632 pacients, la prevalença de mal control amb xifres de TA  $\geq$  140/90 mmHg va ser del 67,0% [IC 95% 64,1 a 69,9%], però va arribar al 87,6% (IC95% 86,2 a 89,0%) quan l'objectiu de control era mes estricte ( $\leq$  130/80-85 mmHg) en pacients amb comorbilitats com diabetis mellitus, malaltia renal crònica o malaltia cardiovascular (*Català-López F et al, 2012*).

Una altra metaanàlisi que incloïa 44 estudis observacionals amb 77,649 subjectes amb diabetis i HTA, el 83% rebien tractament antihipertensiu (rang del 32% al 100%) i només en el 12% (rang del 6% al 30%) tenien la seva TA controlada amb xifres  $\leq$  130/85 mmHg, essent superior al nostre estudi. (*McLean DL et al, 2006*).



### 8.3 UTILITZACIÓ DE FÀRMACS

Les cohorts venien definides per la utilització de IECAs i ARA-II; la utilització dels primers va ser molt majoritària, especialment a expenses deenalapril, de manera que fins i tot es va haver de recórrer a un sistema de mostreig per tal de equilibrar una mica les poblacions de l'estudi. Això sens dubte respon a les recomanacions en els estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica (EQPF) de medicina familiar i comunitària del ICS de prioritzar l'ús dels IECA i que limitava la utilització dels ARAII en un determinat percentatge pel tractament dels pacients intolerants als IECA i que no incloïa cap ARAII en la selecció de fàrmacs antihipertensius (*Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, 2016*).

En quant a la medicació hipoglicèmiant que rebien els subjectes estudiats, un 35% no rebien cap tractament farmacològic i aquest percentatge fou superior a altres estudis en població espanyola amb DM2 global en atenció primària al nostre país que xifren el tractament amb dieta en aproximadament el 25% dels pacients (*Franch Nadal J et al, 2010*). Això es podria explicar per una major sensibilitat al diagnòstic de la DM2 en els pacients amb HTA que permetria una major percentatge de pacients controlats sense tractament farmacològic.

El tractament hipoglucèmiat oral fou el més freqüent tant en monoteràpia com en combinació, la monoteràpia era més elevada en la cohort de IECA i la combinació en la cohort dels ARAII). En el nostre estudi l'ús de insulina en monoteràpia o combinada amb hipoglucèmiants orals era baix si es compara amb el consum en tota la població diabètica (*Mata-Cases M et al, 2014*).

Pel que fa als tractaments hipoglicèmians, la metformina va ser el fàrmac més emprat en monoteràpia, en gairebé dos terços dels subjectes que rebien un sol fàrmac. Les sulfonilurees, i en concret la glibenclamida i la gliclazida van ser els altres fàrmacs més emprats en monoteràpia. Pel que fa a la biteràpia amb hipoglicèmians orals, la metformina amb alguna de les dues sulfonilurees més emprades en monoteràpia van ser les combinacions més freqüents. Les triples teràpies van ser més variades, si be les més freqüents incloïen com a base una combinació de metformina i glibenclamida. La insulina en monoteràpia amb insulina d'acció intermèdia va ser la monoteràpia insulínica més freqüent. Quan es va emprar insulina amb un hipoglicèmiat oral, la combinació generalment va incloure metformina. Aquest us de la metformina es mes alt que es pot veure en les dades de consum dels hipoglucèmians a Espanya on en l'època en que es va fer el nostre estudi encara utilitzaven les sulfonilurees gairebé en la mateixa proporció que la metformina (*Informe de utilización de medicamentos, 2015*). Un cop més s'ha de tenir en compte que en els objectius per un bon us dels fàrmacs al ICS es prioritza l'ús de metformina en monoteràpia i en combinació (*Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, 2016*).

Respecte al tractament amb IECA, el fàrmac més utilitzat va ser l'enalapril, sol o en combinació amb diürètics, de manera molt predominant en gairebé tres quartes parts dels pacients exposats a IECAs. El següent en freqüència d'ús va ser el lisinopril, amb menys d'un 6% del total de subjectes usuaris d'IECAs exposats. Segons dades de consum dels IECA a Espanya l'enalapril també es el mes utilitzat i suposa un 60% del consum en global però en segon lloc apareix el ramipril amb el 13% i el lisinopril no apareix fins el quart lloc després del captopril (*Greciano V, et al, 2015*). En canvi en la cohort mixta l'ús del

ramipril es mes alt i es podria justificar pel mes elevat risc dels pacients inclosos en aquesta cohort influenciats pels resultats de l'estudi HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000*).

En el cas dels ARA-II no hi va haver una clara dominància d'un sol fàrmac, essent el losartan i el valsartan els dos fàrmacs més emprats, en un 16,3% i un 14,3% dels subjectes usuaris d'ARA-II, respectivament. Tampoc es va diferenciar el patró d'ús entre la cohort d'ARAII i la de tractament mixt. Això també estaria relacionat amb la influència de les recomanacions del EQPF tenen amb l'ús dels fàrmacs i que no inclouen la selecció de cap ARAII en els seus objectius per medicina familiar i comunitària, tant sols en limitava l'ús del grup dels ARAII en general o els posicionava en segona línia en cas d'intolerància als IECA, i per tant no en recomanava cap d'ells en concret (*Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, 2016*).

En els subjectes que rebien tractament amb dos fàrmacs antihipertensius simultanis, les combinacions més freqüentment emprades van ser IECA o ARA-II amb un diürètic, en gairebé la meitat dels casos; el diürètic associat més sovint va ser la hidroclorotiazida (HCTZ), en el 55,8% d'aquestes associacions. Aquesta associació es la mes freqüent motivada en gran mesura per la quantitat d'associacions a dosis fixes entre els IECA o ARA II i la HCTZ (*Centro de Información online de Medicamentos, 2017*).

La segona associació més freqüent va ser amb un antagonista dels canals del calci, tant pels IECA com pels ARAII, i , aproximadament en una quarta part dels pacients que van rebre biteràpia; el més associat va ser l'amlodipina. L'associació del IECA o ARAII de fet es la combinació mes estudiada en els

assaigs clínics (*Pepine CJ et al, 2003*) (*Dahlöf B et al, 2005*) (*Jamerson K et al, 2008*).

Les associacions amb un betabloquejador es van emprar en aproximadament un 20% dels subjectes amb biteràpia, principalment amb atenolol, que es el betabloquejador mes utilitzat en el nostre país (*Greciano V, et al, 2015*). Quan es van emprar tres antihipertensius, la combinació mes freqüent van ser d'un IECA o ARAII amb un diürètic i un antagonista dels canals del calci o un betabloquejadors; aquests mateixos 4 fàrmacs van ser la combinació més freqüent de 4 productes. L'ús de les combinacions d'antihipertensius no era molt elevat en el nostre estudi respecte a altres entorns i es tradueix en un control pitjor de les xifres tensionals (*Grenier J et al, 2017*).

La cohort mixta va fer servir més fàrmacs hipoglucemiants orals, especialment en biteràpia, i més insulines, tant en mono com en biteràpia, que la cohort d'IECAs; va rebre més antihipertensius, especialment en combinació, i més antiagregants i hipolipemiant, la qual cosa novament torna a ser coherent amb una malaltia més evolucionada i amb requeriments de tractament més intensiu. La cohort que rebia ARA-II es va situar de manera consistent sempre en un punt intermedi entre la cohort d'IECAs i la mixta en quant a intensitat d'utilització de medicacions, suggerint un perfil de tractament una mica més intensiu en aquests pacients.

Respecte dels altres fàrmacs indicats per a prevenció cardiovascular, al voltant del 40% dels pacients rebien tractament hipolipemiant i el 25% tractament antiagregant. Altres estudis en pacients amb un risc cardiovascular superior xifren el seu us al voltant del 50% (*de la Peña Fernández A, et al 2005*). Tenint

en compte que els nostres pacients corresponen a prevenció primària aquest tractament podria considerar-se adequat, tenint en compte que els nivells de colesterol que presentaven els pacients.

Els tractaments hipolipemiants més emprats van ser les estatines, en gairebé un 90% dels casos que duïen hipolipemiants. Les estatines es van emprar generalment en monoteràpia, essent la simvastatina la més emprada, en més de la meitat dels pacients tractats amb estatines. Si bé les dades de consum en Espanya estan en consonància amb l'ús de les estatines com a hipolipemiants la més prescrita seria l'atorvastatina. (*Informe de utilización de medicamentos, 2014*). Això també pot ser conseqüència de les recomanacions en atenció primària on es prioritzava l'ús de la simvastatina per sobre de l'atorvastatina (*Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, 2016*).

De manera semblant, la utilització d'antiagregants va ser majoritàriament en monoteràpia, i a expenses bàsicament d'àcid acetil salicílic, emprat en més del 90% dels casos; altres antiagregants com el clopidogrel es van fer servir en poques ocasions (5% dels casos). De fet l'ús dels antiagregants en prevenció primària no es recomanava de forma global en tots els pacients diabetics al ICS, en contra de algunes guies que suggerien equiparar als pacients amb DM2 a prevenció secundària i que posteriorment han rectificat (*American Diabetes Association, 2006*).

## 8.4 SEGUIMENT LONGITUDINAL DELS SUBJECTES

El seguiment mitjà de les cohorts va ser de 4,93 anys, amb un total de 39.991 persones-any d'observació. Aquest temps de seguiment no fou inferior a la majoria d'assaigs clínics que s'han dut a terme per estudiar la morbiditat i

mortalitat associada al tractament de la hipertensió en els pacients diabètics amb IECA o ARAII. (*van Vark LC et al, 2012*)

El 81,2% dels pacients inclosos varen finalitzar l'estudi, el 10% van morir durant el seguiment i gairebé el 9% es va perdre per trasllats o manca de registres en la historia clínica. Aquestes pèrdues per trasllat poden semblar altes però responen a canvis de gestió en alguns centres d'atenció primària del ICS a altres entitats públiques o privades.

## 8.5 DESCRIPCIÓ DE RESULTATS EN SALUT

Durant el període de seguiment, aproximadament un 10% de la població estudiada va morir, i un 31,2% dels pacients estudiats va patir algun esdeveniment cardiovascular o renal, mortal o no. En el període de seguiment, que va ser d'una mica menys de 5 anys de promig, 836 dels 8371 subjectes van morir. Això representa una incidència crua de 20,9 morts per 1000 persones-any al global de l'estudi, taxa que va ser de 18,4 (16,8 a 20,2) a la cohort d'IECAs, de 21,9 (19,3 a 24,8) a la d'ARA-II i de 33,1 (27,6 a 39,3) a la cohort mixta.

Aquestes proporcions són elevades, i consistents amb la gravetat descrita per a la coexistència de diabetis i hipertensió arterial com a factors de risc (*Sarwar N et al, 2010*). Respecte de la mortalitat, a partir de dades de la cohort Framingham s'han descrit taxes de mortalitat per qualsevol causa en pacients diabètics que tenien hipertensió en el moment del diagnòstic de diabetis significativament més grans (32 morts per 1000 persones-any) que en els subjectes diabètics sense hipertensió (20 morts per 1000 persones-any). Aquest augment de la mortalitat també es reflectia en la incidència de nous

esdeveniments cardiovasculars (52 vs 31 per 1000 persones-any;  $P < 0.001$ ) (Lastra G et al, 2014).

Les dades de mortalitat que hem observat en el nostre estudi estan en el rang descrit, si bé són una mica inferiors a les referides per Lastra y col, de manera que només les de la cohort mixta són en el rang de la mortalitat descrita per als pacients amb coexistència de diabetis i hipertensió en la cohort Framingham, i les dades de les cohorts de monoteràpies antiangiotensina estan en el rang de les descrites per als diabètics no hipertensos de la seva cohort (Lastra G et al, 2014).

Això probablement tradueix el fet que el risc cardiovascular global de la nostra població és inferior al de les poblacions anglosaxones incloses en la cohort Framingham (Marrugat J et al, 2003). De fet, les taules de càlcul de risc de REGICOR són la calibració de l'equació de Framingham per al càlcul de la morbimortalitat coronària adaptada al nostre entorn, per tal de considerar les diferències en el risc de la població, que és menor que aquell resultant d'aplicar les equacions calculades amb paràmetres d'altres països.

### **8.5.1 Incidències i resultats de la cohort mixta**

Les proporcions de subjectes amb qualsevol esdeveniment va ser d'un 31,9% i d'un 28,3% a les cohorts d'ARA-II i d'IECA, respectivament, comparat amb una proporció del 47,3% a la cohort mixta. En l'anàlisi de mortalitat, la raó de riscos instantanis en el model cru va mostrar un risc significativament superior per a la cohort d'ARA-II (HR de 1,19) i per a la cohort mixta (HR de 1,8) respecte de la cohort d'IECAs. Tanmateix, les corbes de supervivència per a mortalitat i per a l'aparició d'esdeveniments mostren com la cohort mixta se separa clarament i

de manera constant de les corbes corresponents a les cohorts de IECAs i ARA-II, ja des del primer any de seguiment.

D'altra banda, en quant a morbiditat, l'esdeveniment més freqüentment observat a la nostra cohort va ser la insuficiència renal, que es va produir en un 7,8% dels pacients tractats amb IECAs i un 9,0% dels tractats amb ARA-II; la comparació no va mostrar diferències significatives entre els dos grups, però tots dos grups van ser significativament diferents de la cohort mixta, que va doblar aquesta proporció (18,8% dels pacients van tenir insuficiència renal). La segona complicació més freqüent ha estat la insuficiència cardíaca (5,5% a la cohort de IECAs, 6,9% a la de ARA-II i 16,1% a la cohort mixta), i la tercera en freqüència ha estat l'angina de pit (amb un 5,9%, un 6,6% i un 8,0% a les tres cohorts, respectivament). Per tant, la nostra cohort és consistent respecte del descrit en la literatura en quant el tipus de complicacions més freqüent ha estat de tipus renal, seguida de complicacions degudes a cardiomiopatia i a coronariopatia (*Sarwar N et al, 2010*) (*Stamler J et al, 1993*).

En general els pacients de la cohort mixta van presentar esdeveniments molt més freqüentment que les altres cohorts, en especial insuficiència cardíaca i insuficiència renal, probablement degut al fet que es tracta d'una cohort no comparable en quant a temps d'evolució i gravetat en el moment basal. No obstant, en els models ajustats, que inclouen alguns paràmetres explicatius de complexitat com el temps d'evolució des del diagnòstic i els tractaments concomitants, si bé les diferències entre les cohorts de IECAs i ARA-II es van atenuar, van persistir les diferències per a la cohort mixta, que va mantenir una raó de riscos instantanis menys extrema, però encara significativament superior



al la de la cohort de ECAs; per exemple, l'increment de mortalitat associat a aquesta cohort mixta va ser d'un 31%.

La persistència de riscos augmentats en la cohort mixta després de l'ajustament per característiques basals pot reflectir dues coses:

- Un ajustament incomplet de potencials factors de confusió que estiguin sobre representats en la població exposada a tots dos grups de fàrmacs, mantenint una confusió residual responsable, d'una banda, de la probabilitat de rebre exposició mixta, i de l'altre també d'un pitjor pronòstic vascular i renal.
- Un increment de risc atribuïble a la utilització dels dos fàrmacs conjuntament.

Respecte de la primera opció, cal considerar que l'ajustament pel temps d'evolució i pels fàrmacs concomitants recull probablement de manera àmplia les possibles diferències en el grau de complexitat dels pacients, ja que aquells amb més factors de risc i comorbiditats poden tenir d'una banda una patologia de més llarga evolució, o bé amb probabilitat tindran més medicacions concomitants per tractar factors de risc. Això queda recolzat en el fet que el model ajustat atenua les diferències en els resultats en salut entre les cohorts de ECAs i ARA-II, i també en els estimadors de risc instantani per a la cohort mixta. És plausible que l'atenuació del risc observada sigui explicable per aquests factors, però que no hagi considerat altres condicionants de risc que puguin explicar les diferències residuals significatives, com per exemple antecedents de esdeveniments cardiovasculars o proteïnúria en el moment d'entrada en la cohort.

Cal assenyalar en que en l'anàlisi de sensibilitat en el que es van afegir més factors de ajustament, incloent la funció renal, el grau de control de pressió arterial i glicèmia, la funció renal en el moment d'entrar en la cohort, l'hàbit tabàquic i l'IMC, els resultats principals no es van veure modificats. El fet que aquesta anàlisi de sensibilitat no s'hagi aplicat a la cohort mixta impedeix extreure conclusions.

Respecte de la segona opció, que un tractament combinat pugui associar-se a pitjors resultats, cal recordar que l'estudi VA-NEPHRON-D (*Fried LF et al, 2013*), que comparava lisinopril mes losartan per reduir la proteïnúria es va aturar prematurament perquè la associació dels dos tipus de fàrmac empitjorava de forma inadmissible l'aparició de insuficiència renal aguda. (*Makani H, et al 2013*). Per tant, malgrat la naturalesa observacional del present estudi no permet concloure al respecte, en base a les dades observades, un efecte advers de la combinació de IECAs i ARA-II seria una possibilitat a considerar.

No obstant, el fet que la cohort mixta tingui una mortalitat més elevada, i que en el nostre estudi la morbiditat (tant esdeveniment renals com cardiovasculars) hagi estat fins a dos cops més freqüents a la cohort de tractament mixte, recolza el fet que es tracta d'una cohort amb un perfil de risc diferencial.

Tal i com s'ha comentat en apartats anteriors, aquesta cohort té característiques diferents de les altres dues, en termes de característiques i factors de risc basals, per la qual cosa resulta poc pràctica per a la comparació de l'efectivitat dels tractaments, i per això la discussió es centrarà sovint en la comparació entre les cohorts de IECAs i ARA-II.

### 8.5.2 Comparació entre les cohorts d'IECAs i ARA-II

En l'anàlisi dels diferents esdeveniments cardiovasculars i renals individuals hem observat diferències significatives entre les cohorts de IECA i ARA II en la proporció de subjectes amb esdeveniments cerebrovasculars isquèmics transitoris (1,3% vs 2,3%), amb insuficiència cardíaca (5,5% a la cohort d'IECAs i 6,9% a la d'ARA-II) i amb necessitat de diàlisi (0,1% a la cohort d'IECAs i 0,4% a la cohort d'ARA-II).

L'anàlisi crua de les raons de risc instantani han mostrat increments respecte de les incidències a la cohort d'IECAs del 77%, del 26% i de 344% per als tres esdeveniments, respectivament. Les incidències cruas corresponents han estat de 2,8 nous accidents vasculars transitoris per 1000 pacients i any en la cohort dels IECAs respecte de 4,9 la dels ARA-II, de 11,8 nous casos d'insuficiència cardíaca per 1000 pacients i any en la cohort d'IECAs respecte de 14,8 en la dels ARA-II i de 0,2 nous pacients requerint diàlisi per 1000 pacients i any en la cohort d'IECAs respecte de 0,9 en la dels ARA-II.

Cal dir que en termes absoluts les incidències poden semblar petites, però cal considerar que a Catalunya hi ha aproximadament 500.000 pacients amb diagnòstic de diabetis; així, per exemple, una diferència en incidències de 2,1, com l'observada per als accidents vasculars cerebrals, pot representar una diferència de 1000 malalts afectats en termes absoluts poblacionals.

Quan l'anàlisi dels esdeveniments individuals s'ha ajustat per diferències en les característiques basals de les cohorts, aquestes diferències s'han atenuat, persistint però un increment de risc significatiu del 67% respecte de la cohort

de IECAs per a accidents isquèmics transitoris, i del 302% per a la necessitat de diàlisi.

Respecte de les variables compostes dissenyades per a avaluar morbiditat i morbi-mortalitat, la variable definida com a principal, consistent en la aparició d'un esdeveniment major (IAM, AVC o mort), va mostrar diferències significatives entre les dues cohorts principals, de manera que un 11,9% dels pacients en la cohort de IECAs van presentar un esdeveniment major, respecte d'un 14,2% en la cohort de ARA-II. També es van observar diferències significatives per a qualsevol esdeveniment cardiovascular (17,3% en IECAs vs 19,9% en ARA-II) i per a la combinació de mort o qualsevol esdeveniment (renal o cardiovascular) (28,3% en IECAs vs 31,9% ARA-II). En canvi, no es van observar diferències significatives en la proporció de subjectes que van presentar esdeveniments renals. Les raons de risc instantani per al grup de ARA-II respecte del grup de IECAs van ser de 20%, 17% i 15%, respectivament. Les corresponents incidències crues van ser de 25,4 esdeveniments majors per 1000 pacients-anys per a la cohort de IECAs, vs 30,4 per a la cohort de ARA-II, de 39,4 i de 46,2 esdeveniments cardiovasculars per 1000 pacients-any per IECAs i ARA-II, respectivament, i de 66,6 i 76,6 casos de mort o qualsevol esdeveniment cardiovascular o renal per 1000 pacients-any van ser, per IECAs i ARA-II, respectivament. Les corbes de supervivència que representen les dades crues per a les diferents variables van mostrar una modesta separació, constant des de l'inici i molt semblant per a totes les variables analitzades entre les dos grups comparats.

Els models ajustats per edat, sexe i característiques basals (tractaments antihipertensius, antidiabètic, antiagregant i hipolipemiant, i temps des del

diagnòstic de diabetis / hipertensió) van atenuar totes les estimacions per a les associacions dels models crus, de manera que cap associació va ser significativa. Això suggereix que les diferències observades en les anàlisis crues són probablement explicables per les diferències en les característiques dels pacients que reben una o altre prescripció, suggerint que hi ha una prescripció diferent en funció del tipus de pacient. Així, els pacients amb un pronòstic pitjor tindrien una més elevada probabilitat de rebre ARA-II que IECAs.

### **8.5.3 Anàlisi restringida a la població í per protocolí**

Quan l'anàlisi es va restringir a la població no encreuada entre cohorts i complidora d'un mínim d'exposició als fàrmacs, es va perdre un 35% de la mostra del grup d'IECAs i un 24% del grup d'ARA-II. Per tant, es pot considerar que en termes de constància i compliment del tractament, un terç dels pacients amb IECAs i un quart dels pacients tractats amb ARA-II no en fan un correcte compliment, tot i que, com que no era un dels objectius principals de l'estudi, no en coneixem els motius.

En aquesta cohort seleccionada en base al compliment i la persistència de la exposició, novament l'anàlisi crua va descriure més esdeveniments en la cohort exposada a ARA-II que a IECAs, a expenses de més accidents vasculars cerebrals, més insuficiència cardíaca i més esdeveniments de tipus renal. La insuficiència renal i la proteïnúria, que no havien mostrat diferències significatives en l'anàlisi incloent tota la població, van ser significativament més freqüents en el grup d'ARA-II que en el d'IECAs en aquest subgrup de complidors. Això pot reflectir que en condicions de compliment més elevat, els

beneficis dels tractaments es poden veure maximitzats, i per tant és possible observar les diferències que, en l'entorn de la mostra completa, poden veure's diluïdes.

Es van observar incidències més elevades en les variables combinades d'esdeveniments de tipus cardiovascular, de tipus renal i de qualsevol tipus en la cohort d'ARA-II, però no es van observar diferències en la mortalitat ni en la proporció de pacients per a la variable combinada de mort, infart o ictus. Els valors absoluts d'incidència van ser semblants, amb diferències respecte de la cohort sencera generalment de menys d'un punt, excepte en el cas dels esdeveniments renals que van tenir una diferència nomina del més de 6 punts. (de 18,6 per 1000 pacients-any a la cohort IECA a un 24,8 per 1000 pacients-any en la cohort ARA-II).

En l'anàlisi ajustada per múltiples paràmetres a l'entrada en la cohort, la proteïnúria també va mostrar diferències significatives entre els dos tipus de tractament, de manera que el risc de proteïnúria, que no era significatiu en l'anàlisi de la població completa, sí va ser significatiu en aquesta anàlisi de sensibilitat, amb una raó de riscos instantanis d'un 71% d'increment de risc.

La diàlisi i l'accident vascular cerebral van tenir valors de significació limítrofes, propers al 5%. També en les corbes de supervivència semblava observar-se una discretament major separació de les corbes cap el final del seguiment. No obstant, malgrat les diferències en les incidències crues, les raons de risc instantani en el model ajustat per a les variables combinades no van mostrar diferències significatives per als diferents tipus d'esdeveniments en la població de pacients per protocol.

#### 8.5.4 Anàlisi de subgrups: funció renal

Es va observar una reducció del MDRD del 15% o superior durant el seguiment en un 11% dels pacients de la cohort IECAs, i en un 14% de la cohort ARA-II; la diferència en aquesta anàlisi crua va ser significativa. L'anàlisi ajustada del risc de presentar aquesta disminució de la funció renal va mostrar un increment del 20% en el risc a la cohort exposada a ARA-II que va ser significatiu, també quan el model ajustat va incloure els valors basals de la funció renal.

Considerant que les altres troballes de diferències en el risc cardiovascular i global s'apertenen en els models ajustats, però que els paràmetres renals persisteixen després d'aplicar el model ajustat per característiques basals, i també que la observació del declivi de la funció renal es manté fins i tot quan l'ajustament inclou paràmetres basals de funció renal, aquesta associació sembla consistent.

L'observació d'un menor declivi de la funció renal amb IECAs que amb ARA-II és coherent amb els resultats descrits en la subanàlisi de esdeveniments renals de l'assaig clínic ONTARGET ([Mann JF et al, 2008](#)), però altres assaigs clínics no han mostrat aquestes diferències, com per exemple l'estudi DETAIL ([Barnett AH et al, 2004](#)), i en diversos estudis els ARA-II han mostrat un efecte beneficiós en paràmetres subrogats de funció renal quan s'han comparat amb placebo. Cal destacar, tal com s'ha comentat en la introducció, que el disseny de molts d'aquests estudis, com el IDNT ([Lewis EJ et al, 2001](#)) o el RENAAL ([Brenner BM et al, 2001](#)), implicava la retirada del tractament previ amb IECAs als pacients abans de ser aleatoritzats, la qual cosa podria haver comportat uns pitjors resultats en les branques de placebo.

En la metaanàlisi de Strippoli i col.laboradors es van revisar assaigs clínics que comparaven un IECA (36 assaigs clínics) o un ARAII (4 assaigs clínics) enfront de placebo, o entre ells (3 assaigs clínics d'IECA enfront de ARAII) en pacients diabètics (tipus 1 i 2) amb afectació renal (microalbuminúria o macroalbuminúria). La metanàlisi conclou que en els pacients amb DM tipus 2, els IECAs (comparats amb placebo o no tractament), i no els ARA-II, redueixen significativament la mortalitat per qualsevol causa d'un 21%, si bé s'observa per a tots dos grups de fàrmacs un efecte protector similar sobre el deteriorament renal (*Strippoli GF et al, 2004*)

En qualsevol cas, i amb les limitacions que implica la metodologia no experimental, l'observació del nostre estudi podria estar reflectint una millor efectivitat dels IECAs respecte dels ARA-II en la prevenció del deteriorament de la funció renal en condicions de pràctica clínica. Això seria consistent amb els resultats favorables als IECAs respecte dels ARA-II referits en estudis observacionals previs, com el de Wu i col.laboradors (*Wu HY et al, 2017*), el d'Al-Sayed i col.laboradors (*Al-Sayed NA et al, 2013*) i el de Campbell i col.laboradors (*Campbell HM et al, 2013*), recolzats també per metanàlisis que han suggerit de manera repetida aquest petit avantatge en algunes variables de resultats en la utilització d'IECAs respecte de la utilització d'ARA-II en pacients amb diabetis, especialment per a resultats relacionats amb funció renal (*Wu HY et al, 2014*).



## 8.5.5 Anàlisi de sensibilitat

### 8.5.5.1 Ajustaments addicionals

L'anàlisi de morbimortalitat incloent factors addicionals d'ajustament va afegir al model d'ajustament múltiples paràmetres que podrien haver influït de manera diferencial en la decisió d'utilització d'un fàrmac o altre. Un cop inclosos aquests paràmetres en el model, la mostra es va veure reduïda a una mica més de la meitat (4722 subjectes), doncs només es podien incloure al model aquells subjectes amb informació disponible sobre totes les variables d'ajustament. Això en va limitar el poder, de manera que no es va observar cap resultat significatiu en aquesta anàlisi. No obstant, el sentit i la magnitud dels estimadors d'efecte van ser similars als de l'anàlisi principal, donant suport en principi a la validesa del mateix.

En una segona anàlisi de sensibilitat es va incorporar com a variables d'ajustament addicionals els paràmetres de funció renal (MDRD basal i disminució dels valors de MDRD >15% durant el seguiment). Els resultats d'aquesta anàlisi, limitada a 6728 pacients amb dades vàlides, en aquest cas va mostrar estimadors d'efecte més atenuats, propers al número 1, sense cap associació significativa. Això recolza la importància dels efectes sobre la funció renal dels fàrmacs emprats com a predictors dels resultats clínics rellevants, ja que quan s'inclou el valor de la funció renal abans del tractament i l'efecte sobre la funció renal durant el tractament com a factor explicatiu, les possibles diferències entre tractaments desapareixen. Aquesta observació, no obstant, no informa sobre les diferències entre els fàrmacs respecte de la seva capacitat de modificar la funció renal.

### **8.5.5.2 *Emparellament per propensió***

La població emparellada en base a la similitud entre subjectes per als paràmetres basals que poden haver condicionat la prescripció dels fàrmacs va resultar en dues poblacions amb exposicions a IECAs o ARA-II molt semblants en quant a característiques basals. Els resultats de les anàlisis principals per a ARA-II en no va modificar el sentit ni la magnitud dels resultats previs, recolzant la robustesa de les anàlisis en quant a influència de factors de confusió.

## 9 CONCLUSIONS

Les principals conclusions de aquest estudi es resumeixen en:

Les cohorts de pacients amb DM2 i HTA que inicien un IECA o un ARA-II eren diferents en les característiques basals. Els pacients que prenen els ARA-II presenten un pitjor pronòstic en les malalties de base, altres factor de risc cardiovascular i tractaments concomitants.

La cohort de pacients amb teràpia combinada era de pronòstic més desfavorable, per edat, característiques de les malalties de base i altres factors de risc.

Tot i que els diabetics hipertensos tenien unes recomanacions més estrictes en el control de la pressió arterial, aquest fou molt baix en les tres cohorts.

La incidència d'esdeveniments i la mortalitat fou superior en els nostres pacients que en els assaigs clínics que varen demostrar l'eficàcia dels inhibidors de l'enzim renina-angiotensina.

La cohort dels ARA-II presentava un pitjor pronòstic basal i majors incidències en tots els esdeveniments que la cohort de IECA, però no es varen constatar diferències al ajustar la comparació.

En canvi la cohort que prenia teràpia dual va presentar un major risc de esdeveniments cardiovasculars, de esdeveniments renals i de mortalitat.

Els nostres resultats recolzen la recomanació dels IECA com a fàrmacs de primera línia per davant dels ARAII, en el tractament de la hipertensió arterial dels pacients diabètics, presentin o no afectació renal.

Els estudis de efectivitat en condicions reals a partir de registres sanitaris es una forma optima de contrastar els resultats que es troben en els assaigs clínics correctament dissenyats i executats.

## 10 REFERÈNCIES

Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.

Al-Sayed NA, Gao T, Wells BJ, Yu C, Zimmerman RS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce albuminuria more than angiotensin receptor blockers in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2013; 19(4):579-86.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2006. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl 1): s4-s42

Annemans L, Aristides M, Kubin M. Real-Life Data: A Growing Need. *ISPOR Connections*, 2007; 13 (5): 8-12.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J and Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting. Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61

Beaglehole R, Bonita R, Kjellström. Basic Epidemiology, 2nd ed. World Health Organization. Geneve 2006

Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. Value Health. 2012 Mar-Apr;15(2):217-30.

Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpretation of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. Value Health. 2009 Nov-Dec;12(8):1044-52.

Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. Ann Intern Med 2009; 151: 11-20.

Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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.

Calder BJ, Phillips LW, Tybout AM. The concept of external validity. J Consum Res 1983;10(1):112. 114

Campbell HM, Khan N, Raisch DW, Borrego ME, Sather MR, Murata GH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers

for end-stage renal disease/mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 102(3):233-41.

Campbell N, Gilbert RE, Leiter LA, et al. Hypertension in people with type 2 diabetes: Update on pharmacologic management. *Can Fam Physician* 2011;57:997. 1002.

Catalá. Lopez F, Sanfèlix-Gimeno G, García-Torres C, Ridaó M and Peiro S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341.632 participants. *Journal of Hypertension* 2012, 30:168. 76

Centro de Información online de Medicamentos . CIMA. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultat 1 juliol 2017]. Disponible a <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

Consejo Interterritorial de Sanidad, 1987) (Consejo Interterritorial de Sanidad .Dictamen del Consejo Interterritorial de Sanidad del 14 de diciembre de 1987: Conjunto Mínimo Básico de Datos. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1987

Cook JA, Collins GS. The rise of big clinical databases. *Br J Surg*, 2015;102(2):e93-e101.

Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshees AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 2010; 55:61-8.

Cosín Aguilar J, Rodríguez Padial L, Hernández Martínez A, Arístegui Urrestarazu A, Masramón Morell A, Armada PeláezB, et al. Riesgo

cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. Med Clin 2006; 127: 126-32

Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. Value Health. 2009 Nov-Dec;12(8):1053-61.)

Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation, 2003;108(12):1527-32.

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.

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 multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.

de la Peña Fernández A, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garré Cánovas J, Camafort Babkowski M, et al. Control integral



de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. Med Clin 2005; 124: 44-9

Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Clasificación internacional de enfermedades 9.<sup>a</sup> revisión, modificación clínica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014. Consultat el 4 de juny de 2017 a: [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)

Dreyer NA, Velentgas P, Westrich K, Dubois R. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. J Manag Care Spec Pharm. 2014 Mar;20(3):301-8.

Eguchi K. Blood Pressure Management in Patients with Type 2 Diabetes. Intern Med. 2015;54(18):2285-9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5617. Epub 2015 Sep 15.

Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;3136:603. 15.

Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364(9): 829-41.

Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338: 645-52.

EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.

Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators.. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.

Franch Nadal J, Artola Menendez S, Diez Espino J, Mata Cases M, en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996.2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin* 2010; 135: 600. 7

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-903.

García vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez Jiménez FJ, Llisterri Caro JL, Redón J. Control de la presión arterial en pacientes diabéticos en Atención Primaria. Estudio DIAPA. *Med Clin* 2003; 120: 529-34.

Gayet JL and SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.

Greciano V, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Montero D, Catalá-López F, de la Fuente Honrubia C. Uso de medicamentos antihipertensivos en España: tendencias nacionales en el periodo 2000-2012. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 899-903

Grenier J, Goodman SG, Leiter LA, Langer A, Teoh H, Bhatt DL, et al. Blood Pressure Management in Patients with Diabetes: Insights From the Diabetes Mellitus Status in Canada Survey. *Can J Diabetes* 2017; 1. 7

Grisso JA. Making comparisons. *Lancet*. 1993; 342: 157-60.)

Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16 (3): 1-15

Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364 : 907-17.

Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.

Hao G, Wang Z, Guo R, Chen Z, Wang X, Zhang L, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of

randomized controlled studies. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Oct 25;14:148. doi: 10.1186/1471-2261-14-148.

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. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253-9.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 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. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.

Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and Type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. Eur Heart J, 2007; 28(24): 3059. 3066.

Informe de utilización de medicamentos U/AN/V1/03092015. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios, 3 de septiembre de 2015 [consultat 1 juliol 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos-2000-2014.pdf>

Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 27 de gener de 2014 [consultat 1 juliol 2017]. Disponible a:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>

Jamerson k, Weber MA, Bakris JL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5):507-20.

Jick H, García-Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. Lancet. 1998; 352(9142): 1767-70.

Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part III. Value Health. 2009 Nov-Dec;12(8):1062-73.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-150.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002;346(6):393-403.

Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014; 43(1):103-22.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, 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.

Lorenzo P, Moreno A, Leza JC et al (eds). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ªEd. Ed Médica Panamericana, Madrid 2008.

Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360 doi: 10.1136/bmj.f360 (Published 28 January 2013)

Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and

acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28):2159-219.

Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1-10

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9638):547-53.

Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JFE, Passa P, Ménard J, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004 Feb 28;328(7438):495. Epub 2004 Feb 1, doi:10.1136/bmj.37970.629537.0D (published 11 February 2004)

Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health* 2003; 57(8): 634-8.

Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, Ramos R, Sala J, Masià R, Rohlfes I, Elosua R, Kannel WB. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253-61

Mata-Cases M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermosilla E, Fina F, et al. Treatment of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetic Patients in a Primary Care Population Database in a Mediterranean Area (Catalonia, Spain) *J Diabetes Metab* 2014; 5: 338. doi: 10.4172/2155-6156.1000338

Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361(1):40-51.

McGhan WF, Al M, Doshi JA, Kamae I, Marx SE, Rindress D. The ISPOR Good Practices for Quality Improvement of Cost-Effectiveness Research Task Force Report. *Value Health*. 2009 Nov-Dec;12(8):1086-99

McLean DL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: A systematic review of observational studies. *Can J Cardiol* 2006; 22: 855-60.

Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP . DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*, 2001; 38(2):155-8.

Mullins CD, Whicher D, Reese ES, Tunis S. Generating evidence for comparative effectiveness research using more pragmatic randomized controlled trials. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):969-76.



Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-25.

O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O' Callaghan CJ, Viberti GC; Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. Diabetes Care 2000; 23: 1823-9.

ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547. 1559.

Organización Panamericana de la Salud [internet]; 2008) (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión, vols.1,2 y 3. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2008. Consultat el 4 de juny de 2017 a: [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)

Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P and Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.

Pawluczyk IZ, Patel SR, Harris KP. The role of bradykinin in the antifibrotic actions of perindoprilat on human mesangial cells. Kidney Int. 2004; 65(4):1240±51.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.

Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, et al. QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582. 1587.

Powers AC. Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. Dins: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e New York, NY: McGraw-Hill, 2104.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.

Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012; 60: 319-25

Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, Postma D, Thomas V, Rand C, Chisholm A, Price D; Respiratory Effectiveness Group.

Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Feb;11 Suppl 2:S99-104.

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliiev IP, Brusegan V and Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010, 375: 2215. 22

Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.

Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, 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(15): 1945-54.

Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;613:1086. 97.

SIDIAP [internet], 2017) (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària. Base de dades: Aspectes Generals. [Internet]. Consultat el 4 de juny del 2017 a: <http://www.sidiap.org/index.php/base-de-dades/aspectes-generals>.

Silverman BW. Density estimation for statistics and data analysis, Vol 26. of monographs on statistics and applied probability. London: Chapman and Hall; 1986.

Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. Hypertension 2001; 37: 1053-59

Sowers JR. Diabetes and vascular disease. Hypertension, 2013;61(5):943-947.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care, 1993; 16(2): 434. 444.

Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ, doi:10.1136/bmj.38237.585000.7C (published 30 September 2004).

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?. Rev Esp Cardiol 2006; 6 (Supl.C) pp: 10-24. Estacio RO et al, 1998

Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.

Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.

UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20

Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. Estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica 2016. *Medicina Familiar i Comunitària*. Institut Català de la Salut, març 2016 [consultat 1 juliol 2017]. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/EQPF\\_2016\\_MFIC.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/EQPF_2016_MFIC.pdf)

van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17.

van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17. OK

Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in

patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.

Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health* 2004; 94(3):400-5.

Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012; 35: 774-9.

Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.

Wu HY, Hung KY, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of antihypertensive drugs in patients with diabetes. *J Comp Eff Res.* 2014; 3(3):213-5.)

Wu HY, Peng CL, Chen PC, Chiang CK, Chang CJ, Huang JW, Peng YS, Tu YK, Chu TS, Hung KY, Chien KL. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: A 15-year cohort study. *PLoS One*, 2017;12(5):e0177654.

Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol*, 2012; 107(1):237.