

VALIDESA DEL SISTEMA D'INFORMACIÓ PEL  
DESENVOLUPAMENT DE LA INVESTIGACIÓ A  
ATENCIÓ PRIMÀRIA EN L'ESTUDI DE  
MALALTIES VASCULARS I ESTUDI DE  
L'EFFECTIVITAT DE LES ESTATINES EN LA  
REDUCCIÓ DE MORTALITAT I MALALTIES  
VASCULARS EN LA POBLACIÓ  
MAJOR DE 74 ANYS

**Elisabet Balló Peña**

Per citar o enllaçar aquest document:  
Para citar o enlazar este documento:  
Use this url to cite or link to this publication:  
<http://hdl.handle.net/10803/670063>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-  
NoComercial-SenseObraDerivada

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-  
SinObraDerivada

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-  
NoDerivatives licence



## **Tesi Doctoral**

Validesa del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a Atenció Primària en l'estudi de malalties vasculars i estudi de l'efectivitat de les estatines en la reducció de mortalitat i malalties vasculars en la població major de 74 anys.

### **Doctorand:**

Elisabet Balló Peña

### **Any:**

2019



## **Tesi Doctoral**

Validesa del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a Atenció Primària en l'estudi de malalties vasculars i estudi de l'efectivitat de les estatines en la reducció de mortalitat i malalties vasculars en la població major de 74 anys.

### **Doctorand:**

Elisabet Balló Peña

### **Any:**

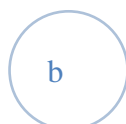
2019

**Programa de Doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut**

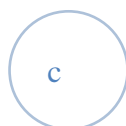
### **Director i Tutor:**

Dr.Rafel Ramos Blanes

Memòria presentada per optar al títol de doctor/a per la Universitat de Girona



He vist la llum moltes vegades, però de cop tornava  
la foscor. Moltes hores perdudes sense tots vosaltres  
moltes hores de soledat davant l'ordinador,  
anhelava poder veure el sol sense preses,  
anhelava deixar de dir-vos necessito estudiar,  
anhelava poder jugar i gaudir de la família i,  
ara el cel es blau i brillant.  
Anem a gaudir Ferran, Candela i Fer!



# Agraïments

El meu destí es va escriure quan vaig treure un número capicua en el MIR, allà va començar la meva sort. Em va dur a un poblet de Girona que no sabia ni pronunciar (Vilablareix). Allà m'esperava un poble obert i amb uns tutors amb moltes ganes d'ensenyar tot allò què feien. Em van guiar en el camí de la medicina assistencial i parassistencial, em van endinsar en el món de l'estadística i de la recerca i fins i tot en el món de l'ensenyament.

Així que només puc AGRAÏR, a en Rafa i en Miquel, de ser la professional que sóc, tot el meu coneixement i carrera professional us la dec a vosaltres. A més sempre m'han donat l'oportunitat de conèixer gent amb talent i amb un gran cor, que han fet el meu dia a dia fos enriquidor:

Carmen, siempre has sabido sacar lo mejor de mí, hemos compartido secretos inconfesables y sin ti soy peor médico, espero tenerte siempre a mi lado.

A en Josep Maria, Ruth, Anny i Lia que sempre m'heu rebut amb un somriure i heu escoltat totes les meves ansietat fins a calmar-me.

I a la meva parella que m'ha donat suport incondicional en els pitjors moments d'aquest camí ple d'obstacles, fer de pare i mare en els últims mesos.

Als meus fills, Ferran i Candela, que han tingut la paciència de no tenir-me al costat en alguns moments i sempre rebre'm amb un somriure i amb una abraçada ben forta.

## Llista de publicacions derivades de la tesi

Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65:29-37. (annex 1)

Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ. 2018;362:1-4. (annex 2)

## Llista d'abreviatures

**ATC** = Sistema de Classificació Químic Anatòmicoterapèutica.

**AP** = Atenció Primària

**CIM10**= Classificació Internacional de les Malalties, 10a revisió.

**CT**= Colesterol total

**c-HDL** = Lipoproteïnes d'alta densitat

**c-LDL** = Lipoproteïnes de baixa densitat

**c-VLDL** = Lipoproteïnes de molt baixa densitat

**DHD** = Dosi Habitant Dia

**DM** = Diabetis Mellitus

**e-CAP** = Estació Clínica d'Atenció Primària

**ECG** = Electrocardiograma

**EMMA** = Estació de Monitorització de les Malalties Arterioescleròtiques

**FRCV** = Factor de Risc Cardiovascular

**HCE** = Història Clínica Electrònica

**HR** = Hazard Ratio

**HTA** = Hipertensió arterial

**IAM** = Infart agut de miocardi

**IC** = Interval de confiança

**ICS** = Institut Català de la Salut

**IMC** = Índex de massa corporal

**MCV** = Malaltia Cardiovascular

**MPOC** = Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

**NNH/NNT**= Número necessari per fer mal/ per tractar

**OMS** = Organització Mundial de la Salut

**PAS/PAD** = Pressió Arterial Sistòlica/Diastòlica

**RCV** = Risc cardiovascular

**RR** = Risc relatiu

**REGICOR** = Registre Gironí del Cor

**SCORE** = Systematic Coronary Risk Estimation

**SIDIAP** = Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció primària.

**SIDIAP<sup>Q</sup>** = SIDIAP amb Qualitat de registre

**TG**= Triglicèrids

**VS** = Versus

## Índex de figures

Figura 1: Criteris diagnòstics de Diabetis Mellitus 2 .....	29
Figura 2: Mètodes de Càlcul del Risc Cardiovascular .....	36
Figura 3: Algoritme d'estudi de la hipercolesterolèmia .....	38
Figura 4: Piràmide poblacional a Espanya 2018-2033 .....	43
Figura 5: Diagrama de selecció dels participants a l'estudi .....	69
Figura 6: Comparació de proporcions estandarditzades per edat (IC95%) dels FRCV observades en EMMA i REGICOR2000. ....	71
Figura 7: Comparació de la proporció (IC95%) d'hipertensos en tractament, diabètics en tractament i participants en tractament amb hipolipemians observats en EMMA i REGICOR2000. ....	72
Figura 8: Incidència acumulada anual en homes i dones (IC95%) de malaltia cardiovascular en un seguiment a 5 anys. ....	73
Figura 9: Hazard Ratio ( IC95%) dels FR a estudi ajustades per edat i sexe per a malalties cardiovascular en un seguiment a 5 anys .....	74
Figura 10: Diagrama de selecció de la població en l'Estudi de l'ús de les estatines en majors de 74 anys .....	76
Figura 11: Thin plate regression splines de les HR per malaltia cardiovascular i per mortalitat per qualsevol causa. ....	81



## Índex de taules

Taula 1: Diferències clau entre Història Clínica en paper versus la Història Clínica Electrònica.....	18
Taula 2:Classificació de la HTA segons les mesures de PA .....	27
Taula 3:Classificació de la Obesitat segons valors de IMC.....	32
Taula 4:Efectes dels canvis d'estils de vida en relació als FRCV.....	35
Taula 5:Estratificació del Risc Cardiovascular.....	37
Taula 6:Estatines disponibles a Espanya, dosi equivalents i cost-tractament-any. .....	42
Taula 7:Classificació de les estatines segons la seva potència .....	61
Taula 8:Mitjanes i els seus IC95% estandarditzades per edat de les variables associades als FRCV entre EMMA i REGICOR2000.....	70
Taula 9:Comparació de prevalences brutes (IC95%) dels factors de risc en EMMA i REGICOR2000 .....	70
Taula 10:Mitjana (IC95%) de les variables amb valors perduts dels casos complets i dels casos imputats segons presència o absència de diabetis mellitus 2. ....	76
Taula 11:Característiques basals-Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, sense Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per Propensity Score.....	73
Taula 12:Característiques basals-Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, amb Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per Propensity Score.....	76

Taula 13: Hazard Ratios de la Incidència d'esdeveniments Cardiovasculars i la Mortalitat, NNT a un any en pacients amb estatines en participants sense Diabetis Mellitus 2. Anàlisi per Intenció de Tractar.....	78
Taula 14:Hazard Ratios de la Incidència d'esdeveniments Cardiovasculars i la Mortalitat, NNT a un any en pacients amb estatines en participants amb Diabetis Mellitus 2. Anàlisi per Intenció de Tractar.....	79

# Índex general

Agraïments.....	d
Llista de publicacions derivades de la tesi .....	e
Llista d'abreviatures .....	f
Índex de figures.....	1
Índex de taules .....	2
Índex general.....	4
<b>RESUM</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓ</b> .....	17
Història Clínica Electrònica.....	18
Àmbits d'utilització .....	19
L'ús de HCE en Recerca .....	20
Mètodes de validació de base de dades.....	22
Malalties cardiovasculars .....	24
Epidemiologia .....	25
Factors de Risc Cardiovasculars.....	26
Hipertensió Arterial.....	27
Diabetis Mellitus 2 .....	28
Dislipèmia .....	30
Obesitat.....	31
Tabaquisme .....	33
Estils de vida saludables .....	34
Risc Cardiovascular .....	36

Prevençió cardiovascular.....	38
Efectes adversos de les estatines.....	39
Consum d'Estatines a Espanya.....	41
L'envelliment de la població.....	42
Prevençió cardiovascular en majors de 74 anys.....	43
Efectes adversos en població envellida.....	45
<b>JUSTIFICACIÓ.....</b>	<b>46</b>
<b>HIPÒTESI.....</b>	<b>48</b>
<b>OBJECTIUS.....</b>	<b>50</b>
<b>MÈTODES.....</b>	<b>52</b>
Validesa de la HCE.....	53
Població estudi REGICOR.....	53
Població estudi EMMA.....	56
Anàlisi estadístic.....	58
Efectivitat i efectes adversos de les estatines en la prevenció de la MCV en majors de 74 anys.....	59
Població de referència.....	60
Definició de variables.....	61
Seguiment.....	64
Anàlisi estadístic.....	64
Consideracions ètiques:.....	66
<b>RESULTATS.....</b>	<b>67</b>
Validesa de la HCE.....	68

Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV.....	75
Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines.....	81
<b>DISCUSSIÓ</b> .....	82
Validesa de la HCE .....	83
Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV.....	85
Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines.....	88
<b>LIMITACIONS</b> .....	89
<b>CONCLUSIONS</b> .....	93
Validesa de la HCE .....	94
Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV.....	94
Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines.....	94
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	95
<b>ANNEX</b> .....	112

---

# RESUM

**Títol:** Validesa del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a Atenció Primària en l'estudi de malalties vasculars i estudi de l'efectivitat de les estatines en la reducció de mortalitat i malalties vasculars en la població major de 74 anys.

**Introducció:** Actualment qualsevol acte mèdic que es realitza a les consultes d'atenció primària es registra en la història clínica electrònica (HCE). A Espanya la densitat de població s'està desplaçant cap a la població més envellida i per tant cada vegada més atendrem població major de 74 anys. Una població que habitualment no ha estat seleccionada com a mostra de la majoria d'estudis, inclús en estudis sobre malalties cardiovasculars (que són una de les principals causes de mort del nostre país) i, en concret en l'ús de les estatines. Per poder fer estudis en aquest rang d'edat és necessari determinar si la informació registrada en les HCE d'aquests pacients té validesa i fiabilitat per poder fer recerca en aquest camp.

**Objectius:** Els objectius de la present tesi són: 1) Validar les dades del SIDIAP utilitzades per l'estudi EMMA comparades amb un estudi de base poblacional (REGICOR2000); 2) Analitzar si el tractament amb estatines s'associa a una reducció de la incidència de malalties vasculars en pacients majors de 74 anys en prevenció primària; i 3) Determinar la incidència d'efectes adversos associada a aquest tractament.

**Mètodes:** Pel primer objectiu es van comparar les prevalences dels factors de risc cardiovasculars clàssics: hipertensió, diabetis tipus 2, hipercolesterolèmia (i els seus respectius tractaments), obesitat i consum de tabac, observats en EMMA i comparats amb un estudi de base poblacional, com és l'estudi Registre Gironí del Cor (REGICOR2000). També es van comparar la incidència de la

malaltia vascular i la seva associació amb aquests factors de risc, en un seguiments a 5 anys. Pel segon i tercer objectiu es va realitzar un estudi de cohorts retrospectiu amb 46.864 pacients majors de 74 anys sense malaltia cardiovascular. Aquests pacients van ser agrupats segons edat ( entre 75-84 anys, i  $\geq 85$  anys), si eren diabètics tipus 2 o no i, si eren nous-usuaris d'estatines o pacients no-tractats. Amb aquests subgrups es va analitzar si l'ús o no de la estatina influïa en la incidència de malaltia cardiovascular i de la mortalitat per totes les causes mitjançant un anàlisi de riscos proporcionals de Cox, prèviament ajustat pel mètode Propensity Score. També es va analitzar l'efecte de l'edat en escala contínua amb el mètode *thin plate regression splines*.

**Resultats:** Les prevalences dels factors de risc dels 34.823 participants de 35 a 74 anys de l'estudi EMMA no diferien significativament dels 2.540 participants del mateix grup d'edat de l'estudi REGICOR2000, excepte en la prevalença d'ex-fumadors en homes, que va ser superior en REGICOR2000 i la proporció d'hipertensos tractats i pacients en tractament hipolipemiant que va ser superior en EMMA. En canvi, no es van observar diferències quan es va analitzar la incidència de malaltia vascular ni la seva associació als factors de risc a 5 anys.

En l'estudi de cohorts retrospectiu, dels participants sense diabetis tipus 2 s'obtenien unes *Hazard Ratios* (HR) per l'ús de les estatines en el grup d'entre 75-84 anys de 0,94 (IC95%: 0,86 a 1,04) per la incidència de malalties cardiovasculars i una HR de 0,98 (0,91 a 1,05) per la incidència de mortalitat per qualsevol causa; i, en els participants de 85 o més anys les HR van ser de 0,93 (0,82 a 1,06) i 0,97 (0,90 a 1,05), respectivament. En el grup de diabètics tipus 2 d'entre 75-84 anys les HR van ser 0,76 (0,65 a 0,89) per la incidència de malalties cardiovasculars i de 0,84 (0,75 a 0,94) per la incidència de mortalitat per



qualsevol causa, i en els de 85 anys o més van ser de 0,82 (0,53 a 1,26) i 1,05 (0,86 a 1,28), respectivament. De la mateixa manera, l'anàlisi de l'efecte de l'edat a escala contínua, mitjançant *splines*, va corroborar la manca d'efectivitat de les estatines en els participants sense diabetis tipus 2 majors de 74 anys. En els participants amb diabetis tipus 2, les estatines mostraven un efecte protector contra la malaltia cardiovascular i de la mortalitat per totes les causes; aquest efecte es va reduir substancialment més enllà dels 85 anys i va desaparèixer en pacients nonagenaris.

En canvi, aquest estudi no va observar cap augment de la incidència d'efectes adversos per l'ús de les estatines en cap dels subgrups.

**Conclusions:** 1) Les prevalences dels factors de risc cardiovasculars i la seva relació amb la incidència de les malalties vasculars observades en l'estudi EMMA concorden amb les observades en un estudi epidemiològic de base poblacional i per tant, confereixen la validesa necessària per a poder utilitzar aquestes bases de dades per a la recerca. 2) Les estatines en prevenció primària en pacients d'edat avançada només serien útils en pacients diabètics tipus 2 entre 75-84 anys, en pacients majors de 84 anys aquest efecte es redueix fins a desaparèixer en els pacients diabètics tipus 2 i majors de 90 anys. 3) En aquest grup d'edat (>74 anys) no tenen un augment aparent d'efectes adversos en relació al ús d'estatines.

**Título:** Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria en el estudio de enfermedades vasculares y estudio de la efectividad de las estatinas en la reducción de mortalidad y enfermedades vasculares en la población mayor de 74 años.

**Introducción:** Actualmente cualquier acto médico que se realiza en las consultas de atención primaria se registra en la historia clínica electrónica (HCE). En España la densidad de población se está desplazando hacia la población más envejecida y por tanto cada vez más atenderemos población mayor de 74 años. Una población que habitualmente no ha sido seleccionada como muestra de los estudios, incluido los estudios sobre enfermedades cardiovasculares (que son una de las principales causas de muerte de nuestro país) y, en concreto en el uso de las estatinas. Para poder hacer estudios en esta franja de edad es necesario determinar si la información registrada en las HCE de estos pacientes tiene validez y fiabilidad para poder investigar en este campo.

**Objetivos:** Los objetivos de la presente tesis son: 1) Validar los datos del SIDIAP utilizadas para el estudio EMMA comparadas con un estudio de base poblacional (REGICOR2000); 2) Analizar si el tratamiento con estatinas se asocia a una reducción de la incidencia de enfermedades vasculares en pacientes mayores de 74 años en prevención primaria; y 3) Determinar la incidencia de efectos adversos asociada a este tratamiento.

**Métodos:** Para el primer objetivo se compararon las prevalencias de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos: hipertensión, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia (y sus respectivos tratamientos), obesidad y consumo de tabaco, observados en EMMA y comparados con un estudio de base poblacional, como es el estudio Registre Gironí del Cor (REGICOR2000).

También se comparó la incidencia de la enfermedad vascular y su asociación con estos factores de riesgo, en un seguimiento a 5 años. Para el segundo y tercer objetivo se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con 46.864 pacientes mayores de 74 años sin enfermedad cardiovascular. Estos pacientes fueron agrupados según edad (entre 75-84 años, y  $\geq 85$  años), si eran diabéticos tipo 2 o no y si eran nuevos-usuarios de estatinas o pacientes no-tratados. Con estos subgrupos se analizó si el uso o no de la estatina influía en la incidencia de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas mediante un análisis de riesgos proporcionales de Cox, previamente ajustado por el método *Propensity Score*. También se analizó el efecto de la edad en escala continua con el método *thin plate regression splines*.

**Resultados:** Las prevalencias de los factores de riesgo de los 34.823 participantes de 35 a 74 años del estudio EMMA no diferían significativamente de los 2.540 participantes del mismo grupo de edad del estudio REGICOR2000, excepto en la prevalencia de ex fumadores en hombres, que fue superior en REGICOR2000 y la proporción de hipertensos tratados y pacientes en tratamiento hipolipemiente que fue superior en EMMA. En cambio, no se observaron diferencias cuando se analizó la incidencia de enfermedad vascular ni su asociación a los factores de riesgo a 5 años.

En el estudio de cohortes retrospectivo, los participantes sin diabetes tipo 2 se obtenían unas Hazard Ratios (HR) para el uso de las estatinas en el grupo de entre 75-84 años de 0,94 (IC95%: 0,86 a 1,04) para la incidencia de enfermedades cardiovasculares y una HR de 0,98 (0,91 a 1,05) para la incidencia de mortalidad por cualquier causa; y, en los participantes de 85 y más años las HR fueron de 0,93 (0,82 a 1,06) y 0,97 (0,90 a 1,05), respectivamente.

En el grupo de diabéticos tipo 2 de entre 75-84 años las HR fueron 0,76 (0,65 a 0,89) para la incidencia de enfermedades cardiovasculares y de 0,84 (0,75 a 0,94) para la incidencia de mortalidad por cualquier causa, y en los de 85 o más años fueron de 0,82 (0,53 a 1,26) y 1,05 (0,86 a 1,28), respectivamente. Del mismo modo, el análisis del efecto de la edad a escala continua, mediante *splines*, corroboró la falta de efectos de las estatinas en los participantes sin diabetes tipo 2 mayores de 74 años. En los participantes con diabetes tipo 2, las estatinas mostraban un efecto protector contra la enfermedad cardiovascular y en la mortalidad por todas las causas; este efecto se redujo sustancialmente más allá de los 85 años y desapareció en pacientes nonagenarios.

En cambio, este estudio no observó ningún aumento de la incidencia de efectos adversos por el uso de las estatinas en ninguno de los subgrupos.

**Conclusiones:** 1) Las prevalencias de los factores de riesgo cardiovasculares y su relación con la incidencia de las enfermedades vasculares observadas en el estudio EMMA concuerdan con las observadas en un estudio epidemiológico de base poblacional y por tanto, confieren la validez necesaria para poder utilizar estas bases de datos para la búsqueda. 2) Las estatinas en prevención primaria en pacientes de edad avanzada sólo serían útiles en pacientes diabéticos tipo 2 entre 75-84 años, en pacientes mayores de 84 años este efecto se reduce hasta desaparecer en los pacientes diabéticos tipo 2 y mayores de 90 años. 3) En este grupo de edad (> 74 años) no tienen un aumento aparente de efectos adversos en relación al uso de estatinas.

**Title:** Validity for use in Research on vascular diseases of the Information System for the Development of Research in Primary Care and study the efectivity of statins for reduction the mortality and vascular disease in patients over 74 years of age.

**Introduction:** All health services provided in primary care are currently recorded in the Electronic Health Record. Population ageing and high life expectancy imply that, in Spain, more patients using primary care services will be over 74 years of age. Populations from this age bracket have not been selected as a sample of most studies, not even in studies of cardiovascular diseases (which are one of the leading causes of death in Spain) and, in particular, in studies about the use of statins.

In order to carry out studies in this age bracket, it is necessary to establish if the information recorded in the EHR of these patients is valid and reliable in order to carry out research in this field.

**Objectives:** The objectives of this thesis are: 1) To validate the SIDIAP data used by the EMMA study compared to a population-based study (REGICOR2000); 2) To analyse if statin treatment is associated with a reduction in the incidence of vascular diseases in patients over 74 years of age in primary prevention; 3) To determine the incidence of adverse effects associated with this treatment.

**Methods:** The first objective was to compare the prevalence of classic cardiovascular risk factors: hypertension, type 2 diabetes, hypercholesterolemia (and their respective treatments), obesity and tobacco use, as observed in EMMA and compared to a population-based study, such as REGICOR2000 study. The incidence of vascular disease and its association with these risk factors were also compared at a 5-year follow-up. For the second and third objectives, a

retrospective cohort study was performed with 46,864 patients over the age of 74 without cardiovascular disease. These patients were grouped by age (aged 75-84 years, and aged  $\geq 85$ ), by type 2 diabetes status, and whether they were new users or non-users of statins. These subgroups analysed whether statin use was associated to the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality through a Cox proportional risk analysis, previously adjusted by the Propensity Score. The effect of age on a continuous scale with the *thin plate regression splines* model was also analysed.

**Results:** The risk factor prevalences of the 34,823 participants aged 35 to 74 years of the EMMA study did not differ significantly from the 2,540 participants of the same age group of the REGICOR2000 study, except in the prevalence of ex-smokers in men, which was higher in REGICOR2000 and the proportion of hypertensive patients and patients in hypolipidemic treatment which was higher in EMMA. In contrast, no difference in vascular disease incidence or its association with 5-year risk factors was analyzed.

The cohort included 46 864 participants (mean age 77 years; 63% women; median follow-up 5.6 years). In participants without type 2 diabetes, the hazard ratios for statin use in 75-84 year olds were 0.94 (95% confidence interval 0.86 to 1.04) for atherosclerotic CVD and 0.98 (0.91 to 1.05) for all cause mortality, and in those aged 85 and older were 0.93 (0.82 to 1.06) and 0.97 (0.90 to 1.05), respectively. In participants with type 2 diabetes, the hazard ratio of statin use in 75-84 year olds was 0.76 (0.65 to 0.89) for atherosclerotic CVD and 0.84 (0.75 to 0.94) for all cause mortality, and in those aged 85 and older were 0.82 (0.53 to 1.26) and 1.05 (0.86 to 1.28), respectively. Similarly, effect analysis of age in a continuous scale, using splines, corroborated the lack of beneficial statins effect

for atherosclerotic CVD and all cause mortality in participants without type 2 diabetes older than 74 years. In participants with type 2 diabetes, statins showed a protective effect against atherosclerotic CVD and all cause mortality; this effect was substantially reduced beyond the age of 85 years and disappeared in nonagenarians.

This study did not observe any increase in the incidence of adverse effects of statin use in any of the subgroups.

**Conclusions:** 1) The prevalences of cardiovascular risk factors and their connection to the incidence of vascular diseases observed in the EMMA study are consistent with those observed in a population-based epidemiological study, thus conferring the necessary validity to use these databases for research.

2) Statins as primary prevention in elderly patients would only be useful in type 2 diabetic patients aged 75-84 years. In patients older than 84 years the prevention effect is reduced until they disappear in type 2 diabetic patients and all patients over 90.

3) In this age group (> 74 years old) there is no apparent increase in adverse effects linked to statin use.

---

# INTRODUCCIÓ



# Història Clínica Electrònica

La història clínica és un document de caràcter legal que conté dades, valoracions i informacions de qualsevol tipus sobre la situació i l'evolució clínica d'un pacient al llarg del procés assistencial<sup>1</sup>.

En els seus inicis la història clínica es realitzava en paper, un format obsolet des de l'aparició de les noves tecnologies. L'aparició de la Història clínica Electrònica (HCE) ha permès integrar tota la informació sobre l'estat de salut dels pacients, generada per tots els professionals sanitaris que els hagin atès independentment de a on i quan amb la màxima seguretat i confidencialitat de la informació registrada<sup>2</sup>.

Les principals diferències entre ambdues es descriuen en la següent taula<sup>2</sup>

<b>Història Clínica en paper</b>	<b>Història Clínica Electrònica</b>
<b>Informació fragmentada per cada recurs sanitari</b>	Informació centralitzada en un única plataforma
<b>Impossibilitat d'integrar-se amb altres sistemes</b>	Possibilitat d'integrar-se amb altres sistemes electrònics
<b>Falta d'uniformitat en els documents</b>	Major uniformitat
<b>Dubtosa confidencialitat per falta de protecció</b>	Control i registre de tots als accessos a la història clínica
<b>Dificultats de lectura</b>	Llegibilitat absoluta
<b>Alterabilitat</b>	Inalterabilitat. Seguretat en les dades. Informació de qui modifica les dades
<b>Pèrdua d'informació</b>	Garantia de suport: còpies de seguretat que fan poc probable perdre la informació
<b>Dificultats per recuperar informació de forma racional i lògica</b>	Informació accessible i ràpida

Taula 1: Diferències clau entre Història Clínica en paper versus la Història Clínica Electrònica

# Àmbits d'utilització

El maneig de la informació s'ha convertit en un dels eixos principals de la tecnologia en l'àmbit de la salut. La informació entesa com un conjunt de tècniques, recursos, equipaments i processos utilitzats pel professionals sanitaris per promoure la salut, prevenir i tractar malalties, per millorar el procés de rehabilitació i l'atenció als pacients crònics<sup>3</sup>. Els sistemes d'informació estan pensats per millorar la qualitat assistencial, aconseguir més equitat i potenciar un servei el més cost-efectiu possible.

Aquesta informació centralitzada i normalitzada de qualsevol acte mèdic aporta grans beneficis als clínics (microgestió), als gestors (meso i macrogestió) i als investigadors. Als clínics els permet tenir tota la informació del pacient integrada en una única plataforma, això facilita la longitudinalitat de l'assistència, evitant repetició de proves i/o tractaments i/o errors i fent un seguiment més complet del pacient quan utilitza altres recursos sanitaris, millorant la seva eficiència. Als gestors, tota la informació que es pugui recollir de les HCE els permet ser més eficaços: analitzant l'activitat clínica i epidemiològica. I als investigadors els proporciona un gran número de pacients, que depèn del grau d'implantació de la HCE ( en alguns casos pot aproximar-se al 80%<sup>4</sup> de la població real), facilita la recollida de dades, permet una millor selecció dels subjectes a estudi i a més ofereix una màxima precisió i un bon seguiment, sempre tenint present la seguretat i la confidencialitat de les dades, segons la llei vigent de protecció de dades.

A Catalunya, a l'Institut Català de la salut (ICS) la informatització es va iniciar al 1997, i està en constant actualització des de llavors per millorar i facilitar l'assistència sanitària. L'ICS, actualment, utilitza diferents estacions clíniques

informatitzades de treball en un entorn web en la intranet corporativa, en servidors centralitzats i comunicats entre sí: Estació Clínica d'Atenció Primària (e-CAP) , la estació Hospitalària ARGOS, i la Història Clínica Compartida de Catalunya (HC3). L'e-CAP està centrat en el ciutadà i orientat als seus problemes de salut, on el seguiment clínic és l'element clau de la continuïtat assistencial i de la coordinació entre professionals sanitaris. La informació està ordenada, estructurada i permet l'anàlisi de l'atenció a les persones i a la comunitat.

## **L'ús de HCE en Recerca**

Actualment a Europa existeixen diferents bases de dades de les HCE d'Atenció Primària (AP) que s'utilitzen en estudis epidemiològics, d'efectivitat terapèutica i/o de farmacovigilància.

Al Regne Unit existeixen diferents bases de dades: Clinical Practice Research Datalink<sup>5</sup> (CPRD) alimentada per metges d'atenció primària. Fa més de 30 anys que es va posar en funcionament i ha recopilat informació anonimitzada de més de 35 milions de pacients, ha generat més 2.200 publicacions, on destaquen investigacions sobre l'ús dels medicaments i la seva seguretat, sobre polítiques de salut, prestació de serveis sanitaris i sobre factors de risc de patologies. QRESEARCH<sup>6</sup> es va crear al 1989 amb el suport de 1500 metges d'AP utilitzant que utilitzen la mateixa plataforma informàtica. THIN<sup>7</sup> (The Health Improvement Network) és una base de dades d'HCE de pacients atesos per metges d'AP. Es va crear al 1994 i la seva informació s'ha utilitzat per estudis de farmacovigilància, estudis epidemiològics, prevenció primària i secundària, entre altres.

A Holanda, existeix PHARMO<sup>8</sup> és una xarxa de base de dades mèdiques amb informació sobre la HCE d'Atenció Primària, laboratori, hospitalitzacions, certificats de defunció, del registre centralitzat del càncer, entre altres del 25% de la població dels Països Baixos i realitzen estudis d'ús, efectivitat i farmacovigilància de fàrmacs.

A nivell de l'estat espanyol existeix el BIFAP<sup>9,10</sup>, que utilitza base de dades d'atenció primària per estudis de farmacovigilància. Actualment el BIFAP té unes 9.400.000 històries clíniques i amb un seguiment mig per pacient de 7 anys.

A Catalunya l'any 2010 es va crear el SIDIAP<sup>4,11</sup> (Sistemes d'informació pel desenvolupament de la investigació a l'Atenció Primària) una gran base de dades amb informació de la història clínica d'AP (e-CAP) i d'altres fonts complementàries que permeten tenir informació del 80% de la població catalana (uns 5.600.000 pacients) de 287 equips d'atenció primària de l'ICS registrades per més de 9.175 professionals d'AP (uns 3384 metges de família) que dona suport en la recerca biomèdica, amb projectes locals, nacionals i internacionals. Al 2011, es va crear el SIDIAP<sup>Q</sup>, el valor afegit d'aquesta nova base de dades era seleccionar la informació de professionals sanitaris amb els millors Estàndard de Qualitat de Registre (EQR)<sup>11,12</sup>. L'indicador valora la integritat i la exhaustivitat dels registres dels professionals a la HCE.

Una de les línies de recerca del SIDIAP són les malalties cardiovasculars, una línia important per l'impacte en la salut de la població i sense estudis de validació de la seva base dades.

# Mètodes de validació de base de dades

La informació registrada a la HCE té un gran potencial per a la recerca però hem d'assegurar que aquesta informació sigui de qualitat. Tot i que no existeixen uns criteris estandarditzats per determinar la qualitat d'aquesta base de dades<sup>13</sup>, hi ha diferents estudis de validesa de base de dades clíniques amb resultats controvertits. S'ha constatat que alguns sistemes d'informació sobreestimen la incidència d'algunes patologies<sup>14</sup>, altres han posat de manifest certa heterogeneïtat de les dades<sup>15-18</sup>. Aquesta heterogeneïtat pot ser causada per una falta d'actualització de la tecnologia en què es sustenta la HCE, falta de formació en el registre de la informació per part dels clínics, múltiples maneres de registre d'una mateixa activitat, entre altres<sup>15</sup>. Per això es recomana realitzar validacions de fiabilitat i exactitud de les bases de dades a nivell local<sup>15</sup>.

Una base de dades clíniques d'Atenció Primària utilitzades per la recerca és el *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), aquesta base de dades ha realitzat diferents validacions de la seva informació utilitzant diferents mètodes<sup>19</sup>.

Per realitzar qualsevol validació de les dades, existeix la validació interna i l'externa.

En el cas de la validació interna de problemes de salut, es pot utilitzar:

- Algoritme diagnòstic, que consisteix en valorar la presència del codi diagnòstic, o la presència del fàrmac específic i/o la presència proves confirmatòries de la malaltia a estudi.
- Anàlisi de Sensibilitat, es compara una base de dades amb un ampli grup de codis diagnòstics respecte un grup de codis més restringit de la malaltia a estudi.

- Revisió d'històries Clíniques, en aquest cas es revisen els camps text de les històries clíniques de forma anonimitzada per confirmar que presenta la malaltia d'estudi.

Per la validació externa de problemes de salut, es pot utilitzar:

- Comparació de taxes d'incidència, prevalença o per reconeixement de patrons de la base de dades d'estudi amb una altra d'externa, que actua com a *gold standard*.
- Qüestionari al metge d'AP , on s'envia unes preguntes sobre el problema de salut a estudi.
- Sol·licitud d'informació extra al metge d'AP, en aquest cas es sol·licita informes clínics hospitalaris, certificats de defunció o la història clínica en paper.

# Malalties cardiovasculars

Les malalties cardiovasculars segons la definició de la OMS<sup>20</sup> són un conjunt de patologies que afecten al cor i als vasos sanguinis, dels quals s'inclouen:

- Cardiopatia isquèmica
- Malalties cerebrovasculars
- Arteriopatia perifèrica
- Cardiopatia reumàtica
- Cardiopaties congènites
- Trombosis venoses profundes
- Èmbols pulmonars

Els Infarts aguts de miocardi (IAM) i els ICTUS (accidents vasculars cerebrals) solen ser episodis aguts on el flux sanguini es veu reduït en algun moment pel seu pas per les artèries coronàries o cerebrals. Habitualment aquesta disminució de flux és per la presència d'una obstrucció, la més freqüent per la formació d'una placa de dipòsits lipídics (ateroma) a la paret dels vasos sanguinis separada de la llum per una càpsula fibrosa, o bé per la formació de coàgul de sang. Les causes de la presència de plaques d'ateroma o coàgul solen ser multifactorials. L'evolució d'una placa d'ateroma és molt característica, té dues fases: En la primera, l'artèria sol augmentar de mida per poder-se adaptar a l'augment de volum per la presència de la placa, i això ho fa per poder mantenir intacte l'espai de la llum del vas. La segona fase, l'artèria ja no pot augmentar més de mida i finalment la placa disminueix la llum del vas. L'infart es produeix quan un tros de la placa es trenca, i la placa que és altament trombogènica, emet un èmbol, i produeix una trombosi i per tant, una obstrucció del flux sanguini.

# Epidemiologia

Les malalties cardiovasculars constitueixen la principal causa de mortalitat en el conjunt de la població espanyola amb xifres del 28,3 % de totes les defuncions recollides al 2018<sup>21</sup>. Quan s'analitzen les dades per sexe, aquestes malalties són la principal causa de mortalitat en dones i la segona en homes (només sobrepassat per les defuncions de causa tumoral), amb una taxa bruta de mortalitat de 272,5 i de 244,3 per cada 100.000 habitants respectivament<sup>21</sup>. La cardiopatia isquèmica va ser la principal causa de mort en homes i els ICTUS en dones <sup>21,22</sup>.

Des dels anys 70 s'ha vist que el risc de morir (taxes ajustades per edat) a conseqüència de malalties cardiovasculars a Espanya ha anat disminuint secundari al descens de la mortalitat per malalties cerebrovasculares. Però, en contrapartida, s'observa un clar augment de l'envelliment de la població (per l'augment de l'esperança de vida) pel que s'ha incrementat el número total de morts per coronariopatia. En la població major de 79 anys la taxa de mortalitat augmenta fins als 3033,87 morts per cada 100.000 habitants<sup>21</sup>. Per tant, l'impacte demogràfic, sanitari i social d'aquestes malalties probablement augmentarà encara més al llarg de les pròximes dècades<sup>22</sup>.

En comparació amb la resta del món, aquestes taxes són relativament baixes, tot i no diferir massa en la prevalença dels factors de risc<sup>23</sup>. En el 2018, la taxa de morbiditat hospitalària de les malalties del sistema circulatori va causar aproximadament uns 5,5 milions d'estances hospitalàries<sup>21</sup>. Seguint el mateix patró que la mortalitat, la primera causa d'estança hospitalària per malalties



cardiovasculares en homes va ser la patologia cardíaca i en dones la cerebrovascular.

La incidència acumulativa de les malalties cardiovasculars és més alta en persones majors de 65 anys. El 9,6 % de les persones pateixen cardiopatia isquèmica, el 8,9 % malalties cerebrovasculars, el 4,6 % insuficiència cardíaca i un 3,1 % arteriopatia perifèrica<sup>24</sup>. L'estratègia més important per evitar l'augment de la incidència de les malalties cardiovascular és la promoció i prevenció de la salut i en segon lloc, el control dels factors de risc cardiovasculars.

## Factors de Risc Cardiovasculars

Els factors de risc cardiovasculars (FRCV) s'han definit sempre en dos grans grups:

- FRCV no modificables:
  - Edat
  - Sexe
  - Càrrega genètica
- FRCV modificables:
  - Hipertensió (HTA)
  - Dislipèmia
  - Diabetis mellitus (DM)
  - Obesitat
  - Tabac

# Hipertensió Arterial

La HTA és el segon factor de risc, ajustat per edat i sexe, més relacionat amb la mortalitat per malalties cardiovasculars, després del tabac<sup>25</sup>. Aquest risc, està directament relacionat amb els valors de les mesures de la pressió arterial sistòlica (PAS) i la pressió arterial diastòlica (PAD): per cada 20mmHg que augmenta la PAS per sobre del 115 mmHg, o per sobre de 75 mmHg de la PAD es duplica el risc de presentar un esdeveniment cardiovascular<sup>26</sup>.

El diagnòstic d'HTA es realitza quan es comprova que el pacient manté mesures de PAS $\geq$ 140 mmHg i/o PAD $\geq$ 90 mmHg en dues o més lectures en 2 o més visites consecutives<sup>27</sup>.

La guia de pràctica clínica de la European Society of cardiology and Hypertension (ESC/ESH) del 2013<sup>27</sup> proposa una classificació de la HTA segons les mesures obtingudes.

Mesures de PA (mmHg)	Classificació de la HTA
<b>&lt;120/&lt;75</b>	Òptima
<b>120-129/75-80</b>	Normal
<b>130-139/80-89</b>	Normal-Alta
<b>140-159/90-99</b>	HTA de grau I
<b>160-179/100-109</b>	HTA de grau II
<b><math>\geq</math>180/110</b>	HTA de grau III

Taula 2: Classificació de la HTA segons les mesures de PA

Banegas et al<sup>28</sup> van publicar un estudi poblacional realitzat a Espanya, entre el 2008-2010, on la prevalença de la HTA al nostre país és del 33%. Un dels resultats més sorprenents derivats d'aquest estudi és la constatació de que només un 60% de la població que pateix HTA n'és conscient. D'aquests, un 78,8% estaven correctament tractats, i un 48% estaven ben controlats. Això suposa que, únicament, un 27% del total dels pacients hipertensos estan correctament tractats i amb un control adequat.

Al 2016, es va publicar l'estudi Di@betes<sup>29</sup> on la prevalença de la HTA a Espanya en població major de 18 anys, ajustada per edat i sexe, era del 42,6%. La HTA augmentava amb l'edat i era més prevalent en homes fins als 75 anys, on pràcticament s'igualava entre homes i dones ( 87% en homes vs 90% en dones).

## Diabetis Mellitus 2

La DM2 causa el 6% de la mortalitat a nivell mundial<sup>30</sup>. És la 5ena causa de mort per MCV en ambdós sexes<sup>25</sup> ( un 22%<sup>10</sup>), i suposa un 16% de les morts per ICTUS<sup>30</sup>. Els pacients amb DM2 tripliquen el risc de mortalitat cardiovascular<sup>31</sup> i dupliquen<sup>31,32</sup> el de mortalitat total en comparació amb les persones sense diabetis tipus 2. El diagnòstic de DM2 es basa en la presència d'una elevació anormal de la glucosa en sang. Segons La Associació Americana de Diabetis<sup>33</sup> (ADA), defineix el següents criteris de DM2:

Diabetis Mellitus 2	2 determinacions de glucèmia plasmàtica en dejú $\geq 126$ mg/dl ( en 2 ocasions diferents)
	2 determinacions d'Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ( en 2 ocasions diferents)
	2 determinacions de glucèmia plasmàtica a les 2 hores del test de sobrecàrrega oral de glucosa $\geq 200$ mg/dl ( en 2 ocasions diferents)
	Glucèmia plasmàtica $\geq 200$ mg/dl en pacients amb símptomes clàssics d'hiperglucèmia o crisis de hiperglucèmia

*Figura 1: Criteris diagnòstics de Diabetis Mellitus 2*

La prevalença de la DM2 a Espanya oscil·la entre el 11-14%<sup>34</sup>. A Catalunya segons l'informe ComHoFem (nota d'avaluació assistencial del Grup d'avaluació Estratègica del SIDIAP) del 2016, la prevalença en població major de 18 anys era del 8,09% i arribava al 10% si es considerava població assignada atesa<sup>35</sup>. En població major de 70 anys la prevalença augmentava fins al 26,25% en població assignada i del 25,36% en assignada atesa. En relació al bon control dels pacients diabètics, el 62,7% dels pacients tenien un control òptim; considerant un control òptim quan l'hemoglobina glicosilada estava per sota de 7%, però també en pacients de risc ( pacients majors de 70 anys, pacients amb més de 10 anys del diagnòstic, pacients amb risc elevat d'hipoglicèmies o presència de complicacions cròniques) es considerava un control òptim amb valors de del 8%.

Diferents meta-anàlisis d'assajos clínics i revisions sistemàtiques han estudiat l'efecte del control intensiu de la glucosa sobre les complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia<sup>36</sup>) on s'ha observat un efecte beneficiós, però en les complicacions macrovasculars (cardiopatia isquèmica, arteriopatia vascular, ICTUS...) l'efecte no es tan evident, hi ha una reducció dels

esdeveniments però no una reducció de la mortalitat per MCV ni tampoc una reducció de la mortalitat total<sup>37,38</sup>, inclús en població avançada es podria produir un efecte negatiu, amb un augment dels esdeveniments cardiovasculars<sup>36,39</sup>.

## Dislipèmia

Segons la OMS, la hipercolesterolèmia suposa el 8% total de les malalties a nivell mundial, i que aproximadament el 56% cardiopatia isquèmica i el 18% dels ICTUS són secundaris al augment de colesterol en sang<sup>40</sup>.

La definició de la dislipèmia és l'alteració dels valors del perfil lipídic (elevació del CT, del c-LDL, i/o dels TG, o la disminució dels c-HDL) dels pacients<sup>41</sup>. La hipercolesterolèmia (CT ≥ 250 mg/dl) sense hipertrigliceridèmia és la dislipèmia més freqüent. La importància de l'alteració dels valors de CT sèric és per la seva clara relació amb les MCV, especialment la cardiopatia isquèmica. No només s'ha observat que l'elevació del CT té una clara associació amb l'augment del risc de patir una MCV, també existeix amb els valors de c-LDL elevats<sup>42</sup>.

La relació dels nivells de colesterol elevats i la presència de MCV és gradual i contínua, sense que es detecti un valor clarament per sota pel qual aquesta associació desapareixi<sup>41,43</sup>. Tot i així, s'ha observat que una reducció d'1 mmol/L en el CT reduïa fins al 50% la mortalitat per cardiopatia en cinc anys (entre 40 i 49 anys) i una reducció del 17% en persones entre 70 i 79 anys<sup>44</sup>. Una reducció d'1 mmol/L en c-LDL s'associa amb una reducció del 20% -25% en la mortalitat per MCV i l'IAM no fatal<sup>44,45</sup>.

En canvi, uns valors de c-HDL elevats estan relacionats amb una associació beneficiosa en la disminució dels esdeveniments coronaris<sup>46</sup>.

Segons diferents estudis en població espanyola major de 20 anys, un 20% tenen xifres de CT > 250mg/dl, i aproximadament un 50-60% per sobre de 200mg/dl. El 54% en homes i 46% en dones. Aquestes xifres, en els últims anys, tenen tendència a augmentar sobretot en població jove, possiblement per empitjorament dels hàbits dietètics<sup>47</sup>.

## Obesitat

El sobrepès-Obesitat i la inactivitat física provoquen 1 de cada 10 morts als EEUU<sup>25</sup>. En els últims anys a Espanya s'han realitzat diferents estudis on es determina, per població adulta, la prevalença de la Obesitat al nostre país. Entre el 2008 i 2018, l'estudi ENRICA<sup>48</sup> determinava que la presència d'obesitat es situava en 22,9% (24% en homes y 27,5% en dones), en l'estudi Di@bet.es<sup>49</sup> i DARIOS<sup>50</sup> la prevalença augmentava fins al 28%. L'estudi ENPE<sup>51</sup>, el més recent, del 2014-2015, determina que la població entre 25 i 64 anys és obesa en un 21,6%. Tots aquests estudis en general demostraven que la presència de pacients obesos augmentava amb l'edat, on la prevalença augmenta fins a un 35%<sup>52</sup> en població major de 65 anys.

El sobrepès i l'obesitat estan estretament relacionades amb la dieta i la inactivitat física, i resulten d'un balanç energètic positiu, és a dir, que la despesa energètica de la persona és inferior a la seva aportació energètica<sup>53</sup>. L'alt consum d'aliments processats amb alt contingut en greixos i sucres i una reducció de l'activitat física condueixen a l'obesitat<sup>54</sup>.

Per valorar l'obesitat, s'ha de calcular l'Índex de Massa Corporal (IMC):

$$\text{IMC} = \frac{\text{PES (kg)}}{\text{TALLA}^2(\text{m}^2)}$$

La Societat Espanyola per a l'Estudio de la Obesidad (SEEDO) va proposar, l'any 2000, la següent classificació segons els valors del IMC:

Valor de IMC	Classificació
<18,5	Pes insuficient
18,5-24,9	Normopès
25-26,9	Sobrepès grau I
27-29,9	Sobrepès grau II (pre-obesitat)
30-34,9	Obesitat tipus I
35-39,9	Obesitat tipus II
40-49,9	Obesitat tipus III (Mòrbida)
> 50	Obesitat tipus IV (Extrema)

Taula 3: Classificació de la Obesitat segons valors de IMC

Els punts de tall de sobrepès i obesitat es relacionen amb un augment de la PA, la dislipèmia, la resistència a la insulina, la inflamació sistèmica, l'estat protrombòtic i l'albuminúria, així com l'aparició de DM<sup>55</sup> i MCV<sup>42</sup>. Existeix un major risc de MCV<sup>59</sup> en ambdós sexes quan considerem la MCV per qualsevol causa (mortal o no mortal) com a resultat final. En canvi, per variables aïllades, la relació entre els punts de tall de l'IMC no és tant consistent i pot canviar segons edat i sexe. Per exemple, el sobrepès només es relaciona amb un augment de la mortalitat de causa coronària en homes<sup>59</sup>.

# Tabaquisme

El tabaquisme és el primera causa de mort en ambdós sexes als EEUU<sup>25</sup>. A nivell mundial representa un 9% de la totalitat de morts per qualsevol causa i un 10% dels esdeveniments de MCV<sup>30</sup>. A Europa<sup>57</sup>, el 27% dels homes i el 18,5% de les dones eren fumadors al 2014, i actualment a Espanya<sup>58</sup> un 30% de la població entre els 25 i els 54 anys fuma diàriament. Tot i l'elevat percentatge de població fumadora, és l'únic factor de risc que disminueix la seva prevalença amb l'augment de l'edat.

El consum de tabac causa malalties respiratòries, càncer, MCV, entre altres. Segons un estudi ,realitzat a metges fumadors al Regne Unit<sup>59</sup> amb un seguiment de més de 50 anys, va observar que el fumador de tota la vida té un 50% de probabilitat de morir a causa del tabaquisme i uns 10 anys menys d'esperança de vida de mitjana respecte el no fumador.

Recentment, s'ha publicat al BMJ<sup>60</sup> un estudi on s'ha que els pacients que són fumadors de una quantitat petita de cigarretes ( 1-5 cigarretes diàries) tenen un risc de patir MCV més alt del que es pensaven. Donat que fumar una cigarreta al dia suposa el 40-50% d'excés de risc de patir una MCV respecte els pacients que fumen habitualment 20 cigarretes al dia. I aquest excés de risc augment al 55-60% en aquells que fumen unes 5 cigarretes al dia.

En les persones que han deixat de fumar s'ha demostrat una millora en les taxes de mortalitat depenent de l'edat en què s'ha deixat de fumar, per tant, és clarament beneficiós deixar de fumar ja que quan abans es deixa de fumar major és la supervivència<sup>59</sup>.



# Estils de vida saludables

Realitzar canvis en els hàbits de vida poden ajudar a controlar o reduir el risc d'aparició d'algun factor de risc cardiovascular i fins i tot reduir l'aparició de MCV<sup>22</sup>. Per exemple, en un pacient hipertens, les mesures modificadores dels estils de vida poden fer reduir les mesures de pressió arterial que poden arribar a ser equivalents a prendre un fàrmac. En totes les guies de pràctica clínica relacions amb les FRCV es recomana com a primera opció terapèutica canvis en els estils de vida, tot i que sovint la percepció a la consulta és que la població prefereix adherir-se amb un tractament farmacològic que a algun canvi que suposi un esforç.

En la taula 4 es resumeix els efectes dels canvis d'estils de vida en relació als factors de risc cardiovasculars<sup>55</sup>:

	<b>Sobrepès- obesitat</b>	<b>Diabetis 2</b>	<b>HTA</b>	<b>Dislipèmia</b>	<b>RCV global</b>
<b>Exercici físic</b>	Reduccions moderades de pes.	Reducció de glicèmia, HbA1c.  Augmenta la sensibilitat a la insulina.	Redueix la PAS, PAD.  Redueix la PA en 24h.	Controvèrsies sobre l'efecte en el perfil lipídic.	Reducció de 20-30% de la mortalitat cardiovascular.
<b>Dieta Mediterrània</b>	Reducció de pes, si és hipocalòrica.	Redueix el risc de DM.  Si és DM, reduïx la HbA1c i la glicèmia.	Redueix la PAS i PAD.	Redueix els TG i c-LDL.  Augmenta el c-HDL.	Redueix el RCV global.
<b>Reducció de Sal</b>	Redueix el risc d'Obesitat	Redueix el risc de DM.	Redueix la PAS i PAD.	Redueix TG.	Redueix el risc de MCV. Tot i que la dieta molt pobres en sal podrien augmentar la mortalitat.
<b>Consum d'alcohol</b>	Elevada aportació de calories.	En consum elevats, la reducció millora el perfil glicèmic.	Redueix PAS i PAD.	Augmenta c-HDL.  Redueix TG.	
<b>Reducció de pes</b>	Reducció del IMC.	Millora el perfil glicèmic.	Redueix el risc d'HTA.  Redueix PAS i PAD	Redueix c-LDL i TG.	

Taula 4: Efectes dels canvis d'estils de vida en relació als FRCV

Font: Calderón, María Barquilla; Benitez M. Modificaciones de los estilos de vida y riesgo cardiovascular. AMF.

# Risc Cardiovascular

Tot i que s'ha demostrat una clara relació entre els nivells de colesterol i la mortalitat per cardiopatia isquèmica de tipus gradual i contínua<sup>41,43</sup>. Per valorar el risc cardiovascular, no només ens hem de fixar en les xifres de colesterol, cal valorar si presenta altres factors de risc associats. Les calculadores del risc s'utilitzen principalment a la pràctica clínica per estratificar el risc individual i valorar estratègies terapèutiques ( farmacològiques o no farmacològiques)<sup>22</sup> en prevenció primària. Tot i així, la majoria d'aquestes calculadores-predictores tenen limitacions<sup>61,62</sup>: les edats dels pacients, no tenen en compte antecedents familiars, o tractaments farmacològics, i la predicció són a curt termini. En l'actualitat existeixen diferents taules d'estratificació de risc, que es resumeix en la figura 3<sup>22</sup>:

	AHA/ACC	QRISK3	REGICOR	SCORE	FRESCO	ERICE
Eventos medidos	Muerte coronaria, IAM no fatal, ictus fatal y no fatal	Enfermedad coronaria, ictus isquémico, ictus transitorio	IAM mortal o no, angina, IAM silente	Muerte coronaria por enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta	IAM mortal o no, angina, IAM silente, enfermedad cerebrovascular mortal o no	IAM mortal o no, angina, IAM silente, enfermedad cerebrovascular o no
Método	Pool de estudios de cohortes norteamericanas	Bases de datos de atención primaria en Reino Unido	Recalibración de la ecuación original de Framingham	Pool de estudios de cohortes europeas	Pool de estudios de cohortes españolas	Pool de estudios de cohortes españolas > 29
Rango de edad (año)	40-79	25-84	35-74	40-65	35-79	> 29
Incluye diabetes	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Incluye cHDL	Sí	Sí	Sí	Sí (a través de la web)	Sí	Sí
Estudios de validación	Sí	Sí	Sí	Sí (sobre todo discriminación)	Sí	No

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IAM: infarto agudo de miocardio.

Figura 2: Mètodes de Càlcul del Risc Cardiovascular

Font: Grupo PAPPS.Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización 2018. Aten Primaria. 2018;50(Supl 1):4-28.

En el nostre país les 2 calculadores-predictores més recomanades i utilitzades<sup>22</sup> són SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) i REGICOR (Registre Gironí del Cor), l'estratificació de risc es resumeix en la taula 5. Es valora que quan el risc és alt s'hauria d'iniciar tractament farmacològic amb hipolipemiants.

Estratificació de risc	REGICOR	SCORE
<b>Baix</b>	< 5%	< 1%
<b>Moderat</b>	5%-9,9%	1%-4%
<b>Alt</b>	10%-14,9%	5%-9%
<b>Molt alt</b>	≥ 15%	≥ 10%

Taula 5: Estratificació del Risc Cardiovascular

Les taules REGICOR són les úniques que actualment estan validades a Espanya<sup>62,63</sup> ja que recentment s'ha realitzat un estudi de validació de les funcions SCORE adaptades a Espanya i sobreestimen la mortalitat cardiovascular<sup>64</sup>.

A l'Atenció Primària de Catalunya el maneig inicial dels pacients, per valorar el risc cardiovascular, ve determinat per valorar la presència d'altres FRCV, l'estudi lipídic del pacient i el càlcul del Risc Coronari segons les Taules de Risc Coronari (REGICOR): on es té en compte l'edat, el sexe, els valors de la pressió arterial (en mm Hg), els valors del colesterol total (mg/dl), si és fumador o no, i si és diabètic o no, i el colesterol-HDL com a factor de correcció<sup>43,62</sup>, i permeten valorar el risc de presentar un esdeveniment coronari mortal o no mortal a 10 anys.

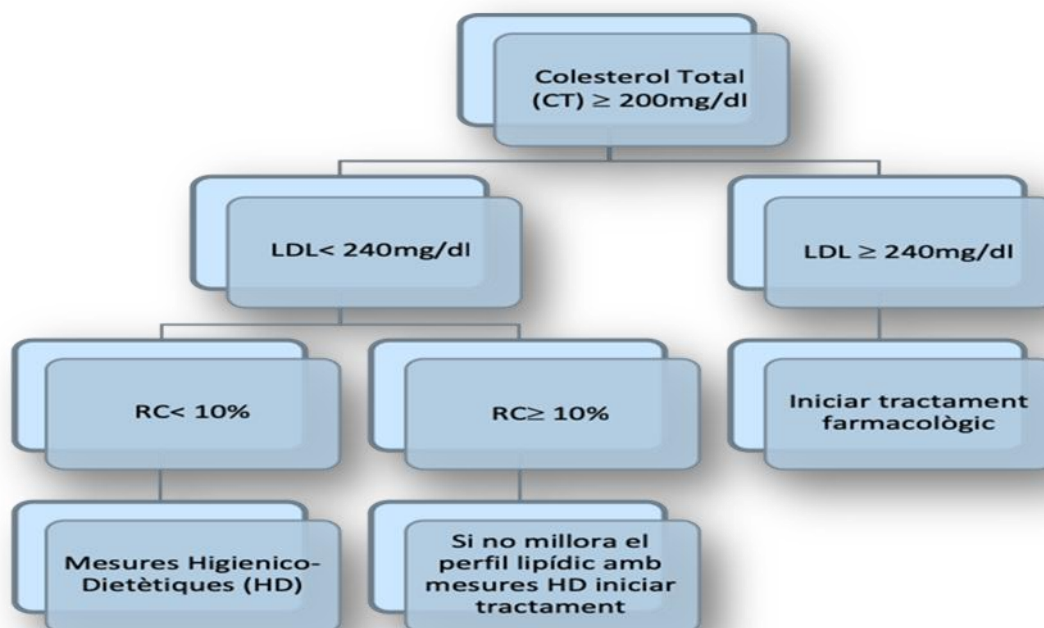


Figura 3: Algoritme d'estudi de la hipercolesterolèmia

## Prevenció cardiovascular

En prevenció primària, el tractament hipolipemiant ha demostrat eficàcia per reduir esdeveniments coronaris mortals o no mortals quan hi ha un risc elevat<sup>65-68</sup>, però no per tractar xifres de colesterol sense risc<sup>69</sup>. I en prevenció secundària han demostrat, en diferents estudis<sup>70-72</sup>, una reducció significativa de la morbimortalitat cardiovascular<sup>73</sup>.

Dels tots els fàrmacs hipolipemiants, les estatines són les més utilitzades i estudiades. Les estatines actuen inhibint la síntesi hepàtica de colesterol bloquejant l'enzim hidroximetilglutaril-coenzim A (HMG-CoA) reductasa implicat en la síntesi del precursor metabòlic del colesterol. Com a conseqüència, aquests fàrmacs disminueixen sobretot la concentració plasmàtica de CT i c-LDL i tenen un efecte més moderat sobre el c-VLDL i els triglicèrids i poden

augmentar lleugerament el c-HDL. De tota la família d'estatines, la simvastatina i la pravastatina són les que tenen millor perfil d'eficàcia sobre la morbimortalitat i millor seguretat<sup>43</sup>. La lovastatina en prevenció primària ha demostrat reduir episodis coronaris, l'atorvastatina en prevenció primària no ha demostrat reduir mortalitat però sí esdeveniments cardiovasculars; En canvi, en prevenció secundària i a dosis altes (80mg) ha demostrat una clara reducció de la morbimortalitat<sup>43</sup>. La fluvastatina ha demostrat reduir la incidència d'esdeveniments però no la mortalitat en prevenció secundària i a dosis elevades<sup>43</sup>. La rosuvastatina està indicada en prevenció primària amb pacients d'alt RCV, on es va demostrar una reducció d'esdeveniments majors<sup>74</sup>. I per últim, la pitavastatina només ha demostrat reduccions de concentracions de CT i c-LDL però no ha demostrat cap efecte sobre la morbimortalitat cardiovascular<sup>75</sup>.

## Efectes adversos de les estatines

Els efectes adversos més freqüents de les estatines són la miopatia, hepatotoxicitat i la diabetis.

La toxicitat muscular, definida en diferents estudis com miàlgia ( dolor, fatiga, rigidesa muscular en l'exercici o en repòs sense elevació de les CPK (creatina-fosfoquinasa), en altres com a miositis (síntomes muscular amb elevació de les CPK) o com a rabdomiòlisi que és la presència de símptomes musculars amb una clara elevació de les CPK  $\geq 10$  vegades els valors de la normalitat<sup>76</sup>, és dosi-depenent i és especialment elevada quan es pren amb altres fàrmacs que puguin inhibir la metabolització de l'estatina. Una revisió sistemàtica de cinc assaigs aleatoritzats i controlats amb 11.132 pacients sobre l'eficàcia i la

seguretat de la teràpia intensiva de les estatines en pacients adults amb cardiopatia coronària va mostrar que els nivells de miopatia, rabdomiòlisi es van produir en un nombre molt reduït de casos<sup>77</sup>. Les estimacions de la incidència de la miopatia varien àmpliament i no es poden determinar a partir d'assaigs aleatoris, ja que molts pacients eren exclosos per haver patit intolerància prèvia a les estatines<sup>78</sup>, o per història personal de insuficiència renal, hepàtica o dolor muscular<sup>76</sup>. Quan s'ha analitzat la incidència dels efectes adversos de les estatines segons tipus, dosi i durada del tractament, no s'ha vist diferències entre les diferents estatines, excepte amb la fluvastatina i la presència d'hepatotoxicitat que era més elevada i els efectes adversos eren més freqüents durant el primer any de tractament. La NNH (número necessari per fer mal) per la presència de miopatia en dones era 259 (de 186 a 375,IC95%) i en homes de 91 (74-112,IC95%)<sup>76</sup>.

L'hepatotoxicitat és present entre un 0,5 i un 2% dels pacients que prenen estatines<sup>76</sup> i és dosi-depenent, per tant, si apareix afectació hepàtica es pot reduir la dosi fins a normalitzar valors. El NNH en dones és de 136 (109-175,IC95%) i en homes de 142(115-180,IC95%)<sup>76</sup>.

En els últims anys, les estatines han estat també associades a l'augment de l'aparició de DM2, la prevalença oscil·la entre el 9-13%<sup>76</sup>. El risc augmenta amb els pacients d'edat avançada i els tractats amb dosis altes i amb estatines d'alta potència<sup>78</sup>.

En relació a l'ús de les estatines i l'augment de càncer també hi ha discrepàncies, en una revisió sistemàtica no s'observava un augment de risc de càncer en els pacients amb estatines de forma estadísticament significativa<sup>72</sup>, però en canvi

en estudis de casos i controls s'ha observat un augment de càncer de mama en dones entre 55-74 anys en tractament amb aquest hipolipemians<sup>73,74</sup>.

El benefici de l'ús de les estatines està demostrat segons el RCV de cada individu, però els efectes adversos no van associats al RCV, sinó a les característiques intrínseques dels pacients, la dosi i la potència del fàrmac.

## Consum d'Estatines a Espanya

El consum d'estatines a Espanya ha augmentat un 522 % des del 2000 al 2012, amb un 18,9 Dosi Habitant Dia (DHD) al 2000 a 102,6 DHD al 2012<sup>82</sup>. L'atorvastatina i la simvastatina són les dues estatines més consumides i representen el 83% del consum total d'estatines<sup>83</sup>. Al 2016, segons l'informe anual de la Prestació Farmacèutica del Sistema Nacional de Salut<sup>83</sup>, les estatines són el segon grup de fàrmacs més consumits parlant de número d'envasos (556.976,4 milions d'euros). La simvastatina ocupa el 3r fàrmac més consumit per número d'envasos (darrera del omeprazol i el paracetamol) i suposa un cost de 39.622 milions d'euros anuals, l'atorvastatina ocupa el 6è lloc amb un cost de 294.624 milions. Quan parlem del grup farmacològic que més cost ha suposat al sistema nacional de salut, doncs les estatines són les primeres del ranking, i d'elles l'atorvastatina és la més costosa. A Catalunya, les dades són similars a les de la resta d'Espanya: les estatines són també el medicament més facturat al 2009 (110,63 milions d'euros, 6,1 % del total) i, en funció de l'import, l'atorvastatina va ser el principi actiu més consumit (73,2 milions d'euros, 4 % de l'import total)<sup>75</sup>.



Estatines disponibles a Espanya: dosis equivalents i cost-tractament-any <sup>84</sup>							
<b>Atorvastatina</b>			10 mg 60,09€	20 mg 120,05€	40 mg 240,12€	60 mg 360,18€	80 mg 480,24€
<b>Fluvastatina</b>	20 mg 65,18€	40 mg 130,23€		80 mg 260,45€			
<b>Lovastatina</b>		20 mg 32,59€	40 mg 51,10€				
<b>Pitavastatina</b>		1 mg 271,01€	2 mg 372,04€	4 mg 557,93€			
<b>Pravastatina</b>	10 mg 53,06€	20 mg 106,24€	40 mg 212,48€				
<b>Rosuvastatina</b>			5 mg 246,38€	10 mg 338,28€	20 mg 507,35€		
<b>Simvastatina</b>		10 mg 12,38€	20 mg 20,60€	40 mg 28,29€			

Taula 6: Estatines disponibles a Espanya, dosi equivalents i cost-tractament-any.

## L'envelliment de la població

L'esperança de vida, en els països occidentals, ha augmentat considerablement en els últims anys. Les principals causes d'aquest augment són: els avenços mèdics i tecnològics, la reducció de la taxa de mortalitat infantil, canvis en els hàbits nutricionals i en els estils de vida i l'accés a la sanitat<sup>85</sup>.

A Espanya entre els anys 1997 y 2017, l'esperança de vida dels homes ha passat de 75,3 a 80,4 anys i la de les dones de 82,2 als 85,7 anys. Segons els estudis de projecció sobre l'esperança de vida que realitza l'Institut Nacional d'Estadística<sup>85</sup> preveu que l'any 2031 els homes tinguin una esperança de vida de 83,2 anys i les dones de 87,7 anys, i pel 2065 serà de 88,6 anys i de 91,6 anys respectivament. De mantenir-se la situació demogràfica actual, es calcula que a Espanya, d'aquí a 15 anys, viuran 11,7 milions de persones majors de 64 anys, 3 milions més que en l'actualitat ( un 34,8%) i d'aquí a 50 anys, 14,2 milions (un 63,1%). La taxa de dependència passaria del 53,5% actual al 62,2% en el

2031 i del 87,7% en el 2066. En valors absoluts la població major de 100 anys passaria de 16.460 persones en l'actualitat a 222.104 a l'any 2066. Per tant, si la piràmide poblacional en els pròxims anys tendirà a augmentar en la zona de la cúspide, i que l'envelliment és fisiològicament heterogeni, són 2 factors molt importants a tenir presents en relació a la prevenció de les malalties cròniques.

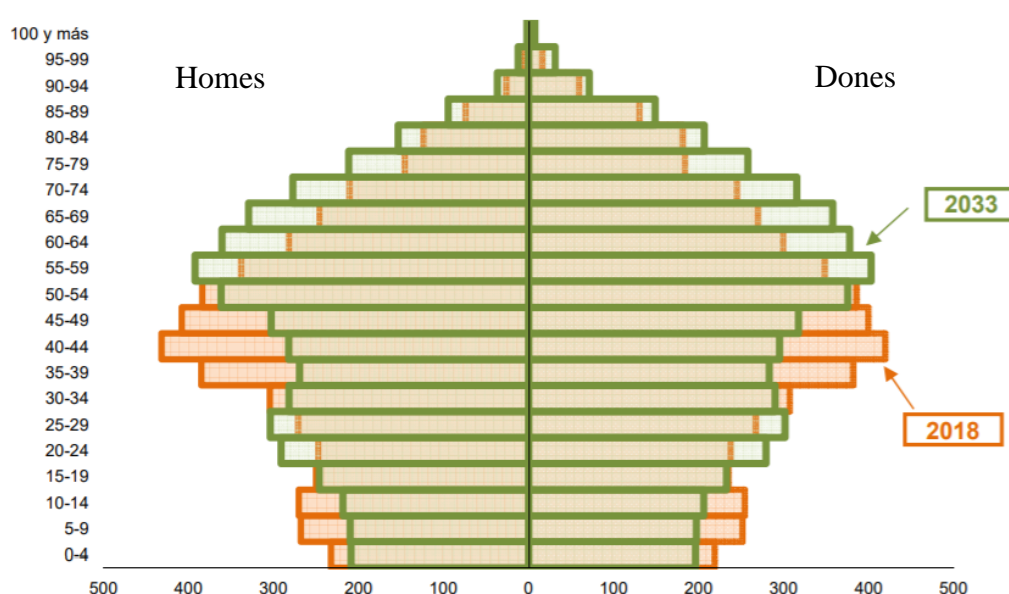


Figura 4: Piràmide poblacional a Espanya 2018-2033

Font de les dades del Institut Nacional d'Estadística<sup>86</sup>

## Prevenió cardiovascular en majors de 74 anys

A mesura que augmenta la proporció de gent gran, la prevenció primària de les malalties cardiovasculars és més important. Tot i no existir unes taules de càlcul de risc cardiovascular per majors de 75 anys en prevenció primària, l'ús de les estatines en aquests pacients, a Castilla y León, és del 16%<sup>87</sup>. I a nivell

internacional un estudi danès va observar que la proporció d'usuaris majors 75 anys d'edat amb estatines va augmentar del 3,5 % al 23,5 % entre 1996 i 2010 (prevenció primària i secundària)<sup>88</sup>. Als Estats Units la prescripció de les estatines en persones majors de 80 anys era del 24%, en prevenció primària del 22% i en prevenció secundària del 29%<sup>89</sup>.

La literatura mostra dades contradictòries en l'ús de les estatines en prevenció primària en població d'edat avançada. En un anàlisi de subgrups d'un metaanàlisi, les estatines no van demostrar una millora de la supervivència ni una reducció dels esdeveniments cardiovasculars en majors de 65 anys<sup>90</sup>. En canvi, en un estudi en pacients majors de 70 anys amb la proteïna C reactiva elevada<sup>91</sup>, l'ús d'estatina va demostrar una reducció de la incidència de la malaltia vascular mortal o no. Tot i així, aquest estudi no és extrapolable a la població > 74 anys, donat que la mitjana d'edat de la població d'estudi era precisament de 74 anys. Un altra estudi amb pacients majors de 70 anys amb insuficiència cardíaca sistòlica<sup>92</sup> no va demostrar un benefici de les estatines en la reducció de la variable principal (IAM no fatal, ICTUS no fatal i mort de causa cardiovascular). L'estudi prospectiu de Pravastatina en gent gran amb risc, PROSPER ("Patient-centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research") va ser el primer assaig dissenyat específicament per investigar els efectes d'una estatina (pravastatina, 40 mg / dia) en persones entre 70 i 82 anys. Tot i que es podria considerar un estudi en prevenció secundària per la presència de pacients amb malaltia vascular o d'un alt risc cardiovascular, en l'anàlisi del subgrup de pacients sense malaltia cardiovascular no es va demostrar una reducció significativa de la mortalitat<sup>66</sup>.

# Efectes adversos en població envellida

En general, l'envelliment produeix canvis en la farmacocinètica i farmacodinàmica, per tant els efectes terapèutics es poden veure àmpliament modificats segons l'edat i els diferents individus. Això, pot causar un augment de la concentració de fàrmacs en la gent gran, augmentant el risc d'efectes secundaris. A més, a aquests pacients, habitualment presenten múltiples comorbiditats que sovint van lligades a una polimediació. Aquesta polimediació augmenta les possibilitats de reaccions adverses als medicaments i de potencials interaccions farmacològiques, pel qual, els fàrmacs són la primera font de iatrogènia en la població anciana. Els pacients d'edat avançada tenen entre 2 a 3 vegades més possibilitats de patir un efecte advers<sup>93</sup>. S'estima que el tractament simultani amb 2 fàrmacs causa una interacció en el 5,6 % dels pacients; amb 5 fàrmacs les interaccions augmenten fins a un 50 % dels pacients; i amb 8 medicaments s'ha demostrat que les interaccions tenen lloc en el 100 % dels pacients<sup>94</sup>.

---

## JUSTIFICACIÓ

Les tecnologies de la informació i comunicació<sup>95</sup> són molt presents i en constant evolució en l'àmbit de salut. La HCE ha avançat molt en els últims 15 anys. En un inici només es podia registrar diagnòstics, cursos clínics i algunes variables i/o constants, actualment, qualsevol acte mèdic queda registrat en la HCE (prescripcions, valors de laboratoris, incapacitats temporals, permisos maternals, testos de valoracions socials, clínics o dependència, entre altres). Tota aquesta informatització permet una millora en la prestació dels serveis als ciutadans, potenciant una continuïtat assistencial i afavorint una comunicació àgil entre els diferents estaments sanitaris, diferents serveis i nivells assistencials. Aquesta millora ha agilitzat i desburocratitzat l'acte assistencial i per tant s'ha d'avaluar si els registres de la història clínica electrònica són de qualitat i representen la salut real de la ciutadania, per poder-ne fer ús en la recerca clínica. Donat que a Espanya la primera i segona causa de mort des del 2002<sup>96</sup> són les malalties isquèmiques del cor i les malalties cerebrovasculars respectivament per ambdós sexes, que els principals factors de risc associats a aquestes malalties són la hipertensió, diabetis mellitus, dislipèmia, tabaquisme, obesitat amb una alta prevalença al nostre país i que ha anat augmentant en els últims anys<sup>50</sup> denota la importància de validar el registre d'aquestes malalties i les variables associades a elles, pel seu impacte en la salut de la població en general. Però Espanya està patint un canvi demogràfic, està canviant cap a una societat més envellida on la prevalença d'aquests factors de risc cardiovascular és més elevada. Un grup de població (majors de 74 anys) on no existeixen estudis en prevenció primària amb presència d'un o més factors de RCV per evitar morbimortalitat per malalties cerebrovasculars.

---

# HIPÒTESI

1. Les bases de dades en Salut del SIDIAP, utilitzades per a l'estudi EMMA (Estació de Monitorització de Malalties Arterioescleròtiques), són dades fiables i vàlides seleccionades de les històries clíniques dels centres d'atenció primària del Institut Català de la Salut i serveixen com a recolzament per a la recerca biomèdica.
2. El tractament amb estatines no s'associa a una reducció de la incidència de malalties vasculares en pacients majors de 74 anys en prevenció primària.
3. La incidència dels efectes adversos associats a les estatines en persones majors de 74 anys en prevenció primària és superior 0,1% en el període de seguiment.



---

# OBJECTIUS

1. Validar les dades del SIDIAP utilitzades per l'estudi EMMA mitjançant:
  - a. La comparació de les mesures realitzades en un subgrup de participants en la cohort poblacional de l'estudi REGICOR2000 amb les dades disponibles a l'estudi EMMA.
  - b. Comparar les prevalences poblacionals dels principals factors de risc cardiovasculars i els seus tractaments.
  - c. Comparar la incidència de malaltia vascular i la seva associació amb els factors de risc observats en els 2 estudis en un seguiment a 5 anys.
  
2. Analitzar si el tractament amb estatines s'associa a una reducció de la incidència de malalties vasculars en pacients majors de 74 anys en prevenció primària.
  
3. Determinar la incidència d'efectes adversos associada a aquest tractament.

---

# MÉTODES

# Validesa de la HCE

Per respondre a l'objectiu 1 es van comparar les prevalences de 6 factors de risc cardiovasculars i les mitjanes de 8 variables associades, estandarditzades per edat i sexe en la població de 35 a 74 anys observats en l'estudi EMMA amb les dades equivalents de l'estudi RegiCor (Registre Gironí del Cor) de l'any 2000, estudi de referència donat que és un estudi epidemiològic amb base poblacional i metodologia estandarditzada.

Els factors de risc analitzats: Hipertensió arterial , Diabetis Mellitus, tabaquisme (fumadors i exfumadors), hipercolesterolèmia i Obesitat. I les variables associades comparades van ser CT, c-HDL, c-LDL, triglicèrids, glucèmia, IMC, pressió arterial sistòlica i diastòlica.

També es van comparar incidències de malaltia vascular i la seva associació amb aquests factors en un seguiment a 5 anys.

## Població estudi REGICOR

Aquesta cohort estava formada per 3056 pacients reclutats l'any 2000 mitjançant una selecció aleatòria a partir del cens. Es va realitzar un mostreig bietàpic. La taxa de participació va ser > 71%. Per l'estudi de validació es van incloure a 2540 pacients de 35 a 74 anys, ja que es la mateixa franja utilitzada en l'estudi EMMA. Les mesures realitzades als participants es van fer mitjançant un procediment estandarditzat:

1. Es va aplicar un qüestionari adaptat d'antecedents i tractaments de diabetis tipus 2, hipertensió arterial, consum de tabac i dislipèmia.
2. La Pressió arterial es va mesurar després de 5 minuts de repòs amb un

esfigmomanòmetre aneroide automàtic i periòdicament calibrat. Es van realitzar dues mesures separades de 10 minuts.

3. Es va utilitzar el qüestionari adaptat de l'estudi MONICA de la OMS per valorar el consum de tabac.
4. Es va mesurar el pes i la talla amb una balança de precisió i es va calcular l'IMC.
5. Es va obtenir una mostra de sang després de 10-14h de dejú i es va determinar les concentracions de glucosa, CT, c-HDL, c-LDL i triglicèrids.
6. Hipertensió arterial es va definir com: pacients prèviament diagnosticats o pacients tractats o pacients que presentaven xifres de pressió arterial sistòlica o diastòlica  $\geq 140\text{mmHg}$  /  $\geq 90\text{ mmHg}$ , respectivament.
7. Diabetis Mellitus es va definir com: pacients prèviament diagnosticats o pacients tractats o pacients que presentaven xifres de glucèmia pacients  $\geq 126\text{mg/dl}$ .
8. Hipercolesterolèmia es va definir com : pacients prèviament diagnosticats o pacients tractats o pacients que presentaven xifres de colesterol  $\geq 250\text{mg/dl}$ .
9. Obesitat es va definir com :  $\text{IMC} \geq 30$
10. Fumadors actius es van definir com aquells que referien un consum  $\geq 1\text{cig/dia}$ , exfumadors com pacients abstinents del tabac de més d'un any o no fumadors aquells que no havien fumat mai.

### Seguiment i esdeveniments d'interès:

Es va fer un seguiment telefònic per comprovar l'estat vital i la incidència dels esdeveniments cardiovasculars. A més es va creuar la base de dades amb les del Registre de mortalitat de Catalunya per detectar casos mortals. Es van considerar com esdeveniments d'interès angina de pit, infart de miocardi, ICTUS i arteriopatia perifèrica. Es van analitzar els casos sospitosos mitjançant la revisió de la història clínica hospitalària. L'assignació de cada esdeveniment la va realitzar un comitè, després de revisar les diferents fonts d'informació, utilitzant criteris diagnòstics estandarditzats:

1. Infart de miocardi, es van seguir els criteris de l'estudi MONICA de la OMS. Els casos es van classificar segons els símptomes, el electrocardiograma (ECG) i els marcadors de necrosis miocardiàica. Els casos mortals es van classificar mitjançant els certificats de defunció.
2. Angina de pit, només es va considerar si es va demostrar canvis al ECG o una prova d'esforç positiva.
3. L'ICTUS només es van tenir en compte aquells en que la seva història clínica hospitalària, el seu diagnòstic principal era ictus hemorràgic, isquèmic o no filiat. Es van excloure les hemorràgies subaracnoidees i els trastorn isquèmic transitori.
4. Malaltia arterial perifèrica, es va considerar si existia una arteriografia o doppler diagnòstic (Índex turmell/braç<0,9) o amputació d'alguna extremitat inferior o úlceres o gangrena per un dèficit isquèmic.

## Població estudi EMMA

La població de referència de l'estudi eren pacients assignats a les 23 Àrees bàsiques de Salut del Institut Català de la Salut de la província de Girona (197.620 usuaris de 35-74 anys assignats l'any 2000) en el període 1998-2002. Es van incloure a l'estudi pacients assignats a professionals que presentaven una adequada qualitat de registre de dades clíniques. Aquesta qualitat de registre es va avaluar mitjançant 5 indicadors:

- a) cobertura poblacional (definida com la proporció d'usuaris assignats que es visiten en un any) > 70%.
- b) proporció d'usuaris visitats sense cap diagnòstic registrat a la història clínica < 5%.
- c) mitjana de diagnòstics registrats per pacient-assignat > 4 ( p50 de la distribució de les mitjanes de diagnòstics de cada professional).
- d) prevalença de fumadors > 20% (p50 de la distribució de les mitjanes de diagnòstics de cada professional), i
- e) prevalença d'insuficiència cardíaca > al 1,7% (p50 de la distribució de les mitjanes de diagnòstics de cada professional).

Dels pacients assignats a aquests professionals, es van incloure com a participants de l'estudi aquells amb informació completa de les variables de l'estudi.

Les variables necessàries:

- a) Dades sociodemogràfiques: edat i sexe
- b) Mesures antropomètriques: pes i talla
- c) Pressió arterial sistòlica i diastòlica
- d) Glucosa

e) Perfil lipídic: CT, c-HDL, c-LDL, TG

Els participants havien de tenir registrades les variables de l'estudi en algun moment del període 1998-2000, però per cada participant les determinacions havien d'estar registrades amb un màxim de 6 mesos de diferència entre la primera i la última mesura com a criteri de contemporaneïtat. En el cas de que hi hagués més d'un valor en aquest període, s'utilitzava la mediana. Es va considerar la última data de registre dels factors de risc la data d'inclusió dels participants a l'estudi.

La presència dels factors de risc es va definir com :

1. Hipertensió arterial, la presència del diagnòstic a la història clínica (codis CIM10: I10, I15 i subcategories) o presentaven una pressió arterial sistòlica o diastòlica  $\geq 140\text{mmHg}$  /  $\geq 90\text{mmHg}$ , respectivament o tenia prescrit un tractament antihipertensiu.
2. Diabetis Mellitus, la presència del diagnòstic a la història clínica (codis CIM10: E11, E12, E14 i subcategories) o presentaven una glucèmia en dejú  $\geq 126\text{mg/dl}$ , o tenia prescrit un tractament antidiabètic.
3. Hipercolesterolèmia, la presència del diagnòstic a la història clínica (codis CIM10: E78 i subcategories, excepte E78.3 i E78.6) o presentaven un colesterol total en dej
4.  $\geq 250\text{mg/dl}$ , o tenia prescrit un tractament hipolipemiant.
5. Consum de tabac, la presència del diagnòstic a la història clínica (codis CIM10: F17 per fumadors, o codi Z72.0 per exfumadors). Als participants amb diagnòstic de fumador donat de baixa de més d'un any també se'ls va considerar exfumadors.



6. Obesitat, la presència del diagnòstic a la història clínica (codis CIM10: E66 i subcategories, excepte E66.1 i E66.2) o presentaven un IMC  $\geq 30$ .

#### Seguiment i esdeveniments d'interès:

Les fonts d'informació pel seguiment van ser: les altes hospitalàries i d'urgències, revisió d'històries clíniques d'atenció primària, el Registre de Mortalitat de Catalunya i el registre poblacional d'infart de miocardi.

La categorització per codis va ser la mateixa descrita per l'estudi RegiCor2000. Els casos que únicament tenien registres d'estades a urgències (habitualment amb diagnòstics d'angines, accident isquèmic transitori o arteriopatia perifèrica) es revisaven per comprovar el diagnòstic.

### Anàlisi estadístic

Es van calcular les prevalences i els nivells dels factors de risc, els seus tractaments i els seus respectius intervals de confiança del 95% (IC95%), estandarditzats mitjançant la tècnica d'estandardització directe, segons la distribució per edat i sexe de la població mundial mitjançant el programa EPIDAT 3.1.

Es va calcular la incidència anual acumulada d'esdeveniments vasculars (angina, infart de miocardi, ictus i arteriopatia perifèrica) per cada estudi i es va calcular la Hazard Ratio (HR) de la variable estudi de procedència de les dades (RegiCor vs EMMA) utilitzant un model de riscos proporcionals de Cox, per comprovar si el origen de les dades modificava la incidència de malaltia vascular observada. També es va calcular les HR i els IC 95% d'incidència acumulada de malaltia vascular a 5 anys, associats als principals factors de risc (HTA, DM,

hipercolesterolèmia, tabaquisme i obesitat) utilitzant un model de riscos proporcionals de Cox ajustats per edat i sexe.

#### Poder estadístic:

La mida de la mostra en el grup d'homes, que és on hi havia menys participants (16.846 en l'estudi EMMA i 1.243 RegiCor2000) proporciona una potència estadística del 87% per detectar com estadísticament significatiu ( $p < 0,05$ ) una diferència de 4,5 unitats percentuals entre els 2 estudis, en un factor que està present en el 50% dels individus (situació més adversa), i una potència estadística del 80% per detectar una diferència del 1% entre les 2 incidències quan es preveu que la incidència a 5 anys de malaltia vascular sigui del 2%.

## **Efectivitat i efectes adversos de les estatines en la prevenció de la MCV en majors de 74 anys**

Per analitzar els objectius 2 i 3 es va realitzar un estudi observacional prospectiu de cohorts utilitzant les dades del SIDIAP<sup>Q</sup>, una base de dades anònima amb informació longitudinal d'aproximadament 2 milions de persones. Trobem informació demogràfica, estils de vida (IMC, tabaquisme, consum d'alcohol) diagnòstics clínics codificats segons la 10ena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIM-10), informació sobre derivacions a especialistes i altes hospitalàries (9ena revisió de CIM-9), resultats de proves de laboratori, prescripcions farmacològiques i les prescripcions dispensades a farmàcia.

## Població de referència

Usuaris majors de 74 anys que formaven part de la base de dades SIDIAP<sup>Q</sup>, que haguessin tingut com a mínim un contacte amb l'AP l'1 any i 6 mesos previ a la inclusió de l'estudi (des del inici juliol 2006 fins el desembre del 2007)

### Criteris d'exclusió:

#### A. Usuaris amb antecedents personals de:

- Malaltia cardiovascular:
  - Infart agut de miocardi o angina,
  - Insuficiència cardíaca
  - Infart cerebral, hemorràgia cerebral o accident isquèmic transitori
  - Arteriopatia perifèrica, i
  - Història de revascularització, amputació o gangrena en extremitats inferiors.
- Diabetis Melitus tipus 1
- Càncer
- Paràlisi de qualsevol part del cos
- Demència
- Diàlisi
- Trasplantament d'algun òrgan

#### B. Usuaris institucionalitzats

#### C. Usuaris en tractament amb:

- Qualsevol fàrmac amb indicació de teràpia cardíaca (ATC-C01xx)
- Qualsevol fàrmac hipolipemiant

## Definició de variables

- A. **Exposició a les estatines:** es va definir un concepte de *nou-usuari d'estatines* com a qualsevol persona que rebi per primera vegada un tractament amb estatines (mínim 2 receptes dispensades a la farmàcia) o aquell que fa més de 18 mesos que no recull el fàrmac a la farmàcia i inicia de nou el tractament; aquest concepte es va crear per evitar el biaix de supervivència i el biaix de mesura de covariable<sup>97</sup>.
- B. **Estatines i la seva potència**<sup>98</sup>: Les estatines es van classificar segons la seva capacitat de reduir el c-LDL, tal com es descriu en la següent taula

Potència baixa (reducció del c-LDL $\leq$ 30%)	Potència moderada (reducció del c-LDL entre 31%-40%)
Fluvastatina 20 mg i 40 mg Lovastatina 20 mg Pitavastatina 1 mg Pravastatina 10 mg i 20 mg Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg i 20 mg Fluvastatina 80 mg Lovastatina 40 mg Pitavastatina 2 mg i 4 mg Pravastatina 40 mg i 80 mg Rosuvastatina 5mg i 10 mg Simvastatina 20 mg i 40 mg
Potència alta (reducció del c-LDL entre 41%-50%)	Potència molt alta (reducció del c-LDL >50%)
Atorvastatina 40 mg i 60 mg i 80 mg Rosuvastatina 20 mg	Atorvastatina 60mg, 80 mg Rosuvastatina 20 mg (combinats amb ezetimibe)

Taula 7: Classificació de les estatines segons la seva potència

C. **Variables independents**, que podien ajudar a realitzar l'anàlisi d'ajust pel model de propensity score<sup>99-100</sup>

- Dades demogràfiques:
  - Data de naixement
  - Sexe
- Diagnòstic i la seva data (mitjançant els codis CIM10):
  - HTA: codis I10,I15 i subcategories.
  - Dislipèmia: codis E78 i subcategories, excepte E78.3 i E78.6.
  - DM2 :codis E11, E12, E14 i subcategories.
  - Tabaquisme: codis F17 i subcategories per fumadors. Si el diagnòstic estava donat de baixa de feia més d'un any es considerava ex-fumador.
  - Consum d'Alcohol: codis E.24.4, R78.0 i F10, K70 i subcategories
  - Fibril·lació auricular: codi I48.
  - Artritis: codis M05,M06,M08.0
  - Asma: codis J45 i subcategories.
  - MPOC: codis J44 i subcategories.
  - Hipotiroïdisme: codis E02,E03 i subcategories, E89.0.
- Dades exploratòries:
  - Pressió arterial sistòlica i diastòlica (mmHg)
  - IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Dades de laboratori:
  - Perfil lipídic (mg/dl): CT, c-HDL, c-LDL i triglicèrids

- Glucosa (mg/dl)
- Hemoglobina glicosilada (%)
- Filtrat glomerular
- Tractament farmacològic, segons els codis ATC
  - Hipolipemians diferents a les estatines
  - Diurètics
  - Beta-bloquejants
  - Inhibidors de l'enzima convertidora d'angiotensina
- Altres variables:
  - Número de visites
  - Índex de privació MEDEA<sup>101</sup> (Mortalitat en àrees petites Espanyoles i Desigualtats Socioeconòmiques i Ambientals).

**D. Variables resposta a la INCIDÈNCIA** d'esdeveniments cardiovasculars

majors definits com:

- a. Mortalitat per a qualsevol causa
- b. Presència de malaltia cardiovascular
  - i. Infart agut de miocardi o angina (mortal o no) o revascularització cardíaca
  - ii. malaltia cerebrovascular mortal o no (Infart cerebral, hemorràgia cerebral o accident isquèmic transitori)

**E. Variables resposta d'aparició EFECTE ADVERS** en els primers 12

mesos de l'inici del tractament amb estatines el registre i/o alteració de les següents situacions:

- a. Hepatopatia: codi diagnòstic T88.7, o amb alteració de les variables de laboratori (alanino-amino-transferasa(u/i), aspartat-amino-transferasa(u/i).
- b. Miopatia: amb codi diagnòstic de G72 i G73 amb el subgrups.
- c. Diabetis Mellitus de novo
- d. Càncer
- e. Ictus Hemorràgic

## Seguiment

El seguiments dels pacients reclutats es va fer des del 2006 fins el desembre del 2015. Els pacients en tractament amb estatines, la data d'imputació d'inici del tractament va ser la data de la primera recepta facturada. I pel grup d'usuaris no tractats es va imputar una data aleatòria.

## Anàlisi estadístic

En primer lloc, es van analitzar els valors perduts de les variables de la base de dades. Per substituir aquests valors inicials perduts de colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicèrids, pressió arterial sistòlica i diastòlica i de l'índex de massa corporal es va utilitzar 10 imputacions múltiples per equacions encadenades. Donat que la proporció més alta de valors perduts associat al resultat d'interès (ús d'estatines) va ser menor de 0,1, les 10 imputacions que es va realitzar van ser suficients per assegurar l'eficàcia i la reproductibilitat de l'estudi.

Es va utilitzar el model *propensity score* o el model de puntuació per propensió per poder assignar el tractament d'estatines de forma no aleatòria, utilitzant una regressió logística amb les covariables potencialment confusores. La puntuació

de propensió es va calcular per separat pels participants amb i sense diabetis tipus 2, també dins de cada grup d'edat, i les diferències estandarditzades abans i després de l'ajust per la puntuació de propensió. Quan les variables tenien diferències estandarditzades  $<0,10$  es considerava que estaven ben equilibrades.

En el seguiment dels pacients, es consideraven pacients censurats quan es morien, o bé desapareixien de la base de SIDIAP<sup>Q</sup> o havien arribat al final de l'estudi.

Utilitzant els models de regressió de risc proporcional de Cox ajustats per la puntuació de propensió, es van calcular les *Hazards Ratio* d'ús d'estatina per les variables de resultat. Per cada grup (segons edat i amb o sense diabetis tipus 2) es van calcular les 10 puntuacions de propensió diferents i les 10 *Hazards Ratio*. Després la HR agrupada es va calcular segons les normes de Rubin, amb la puntuació de propensió com a covariables. Per prevenir la confusió residual, vam realitzar ajustaments de regressió addicionals després d'ajustar la puntuació de propensió. Tot així, aquelles variables que no estaven representades equitativament les vam incloure el model i es va demostrar la proporcionalitat de les *Hazards Ratio*.

També vam calcular les reduccions de risc absoluts i el Número de pacients Necessaris a Tractar (NNT) durant un any per evitar que un pacient presenti un esdeveniment. Vam analitzar les dades mitjançant un escenari simulat d'intencions de tractar, i per tant, si els participants durant l'estudi iniciaven o deixaven el tractament, a l'estudi no se'ls canviava de grup.

En una anàlisi de sensibilitat addicional, es va utilitzar el model de distribució proporcional de risc semiparamètric de Fine-Gray per als principals



esdeveniments cardiovasculars, tenint en compte totes les causes de mortalitat com a un esdeveniment competitiu. Aquest model també es va ajustar amb la mateixa puntuació de propensió que s'utilitzava al model Cox.

Tots els anàlisi estadístics es van estratificar segons la variable diabetis mellitus tipus 2 ( amb o sense). Per analitzar l'efecte de l'ús de les estatines segons l'edat es va realitzar dos anàlisis paral·lels. El primer, va ser amb un enfocament categòric estratificant-lo per grups d'edat: vells (75-84 anys) i d'edat avançada ( $\geq 85$  anys).

I el segon, un anàlisi continu mitjançant un model de Risc proporcional de Cox additiu. Per modelar l'efecte de l'edat en els nous-usuaris d'estatines i en els no-tractats de forma independent, es va utilitzar el mètode *thin plate regression splines*.

Tots els anàlisi estadístics descrits es van calcular amb el programari lliure R.

## **Consideracions ètiques:**

Aquest estudi va passar el Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del Hospital Trueta. En aquest cas no es va necessitar un consentiment informat dels pacients, ja que les dades clíniques utilitzades per a l'estudi, s'obtenen de la base de dades SIDIAP, i aquestes estan anonimitzades. L'algoritme utilitzat per l'anonimització és desconeguda per a tots els investigadors.

---

# RESULTATS

## Validesa de la HCE

Dels 212 professionals assignats en les 23 ABS (Àrea Bàsica de Salut) de Girona (ICS), un total de 57 (26,9%) complien els criteris de bona qualitat de registre. Aquests professionals estaven distribuïts en 16 dels 23 centres de salut (69,6%). La població assignada d'entre 35 i 79 anys d'aquests professionals eren de 59.340 usuaris, dels quals 38.088 (64,2%) tenien la informació completa de les variables que es requerien a l'estudi i van ser inclosos al estudi EMMA. Per a la validació només es van incloure els pacients d'entre 35 i 74 anys, ja que és la franja d'edat de l'estudi ReGicor2000.

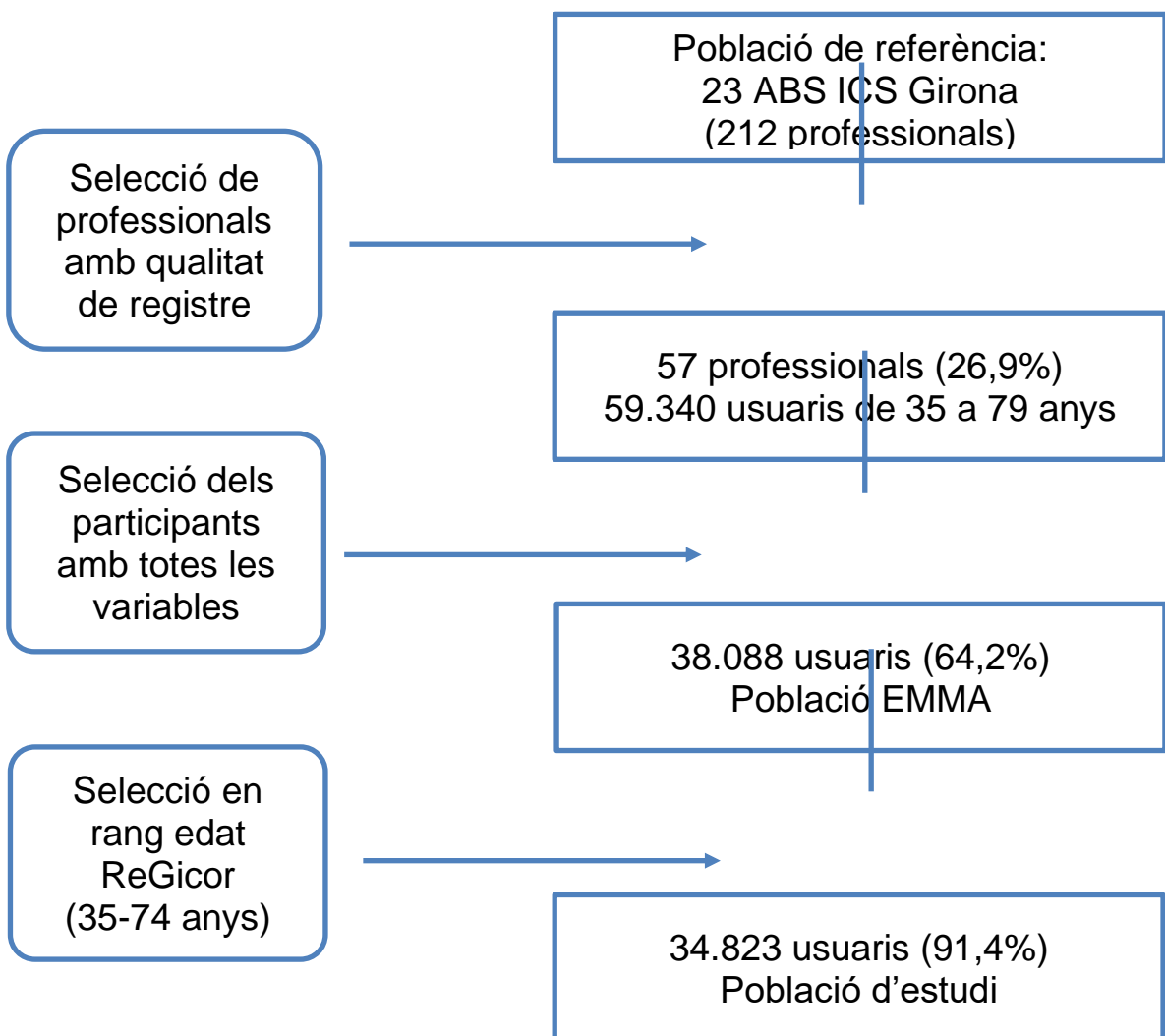


Figura 5: Diagrama de selecció dels participants a l'estudi

Quan es va analitzar si existien diferències entres els dos estudis es va veure que en relació a les mitjanes (estandarditzades per edat) de les variables associades als factors de risc, els valors obtinguts en l'estudi EMMA estaven inclosos en els intervals de confiança (IC95%) dels valors obtinguts en l'estudi de referència, pel que demostrava que no hi havia diferència entre els dos estudis, tal com es mostra en la taula 8.

	EMMA	REGICOR2000
<b>Homes (n)</b>	<b>16846</b>	<b>1243</b>
Pressió arterial sistòlica	133,8 (131,8-135,8)	134,7 (128,06-141,4)
Pressió arterial diastòlica	80,47 (78,9-82,0)	82,9 (77,6-88,2)
Índex de massa corporal	27,8 (26,9-28,7)	27,8 (24,7-30,8)
Glicèmia	106,5 (104,7-108,3)	107,7 (101,5-113,9)
Colesterol total	221,5 (218,9-224,1)	222,0 (213,0-230,9)
Colesterol-HDL	47,9 (46,8-49,1)	46,3 (42,2-50,4)
Colesterol-LDL	149,1 (147,0-151,3)	151,4 (143,8-158,9)
Triglicèrids	121,9 (120,0-123,9)	125,0 (118,2-131,7)
<b>Dones (n)</b>	<b>17977</b>	<b>1297</b>
Pressió arterial sistòlica	127,8 (125,9-129,6)	124,6 (118,3-130,8)
Pressió arterial diastòlica	78,0 (76,6-78,1)	78,1 (73,1-83,1)
Índex de massa corporal	27,6 (26,8-28,5)	27,4 (24,4-30,3)
Glicèmia	96,6 (95,0-98,2)	100,2 (94,4-106,1)
Colesterol total	221,8 (219,4-224,2)	222,7 (214,1-231,3)
Colesterol-HDL	57,0 (55,8-58,2)	55,4 (51,0-59,8)
Colesterol-LDL	145,5 (143,6-147,4)	146,6 (139,4-153,8)
Triglicèrids	96,5 (94,9-98,0)	92,4 (86,9-98,0)

*Taula 8: Mitjanes i els seus IC95% estandarditzades per edat de les variables associades als FRCV entre EMMA i REGICOR2000*

Quan es va analitzar les prevalències brutes i els seus IC95% dels factors de risc cardiovasculars s'observaven diferències entre els 2 estudis (EMMA vs REGICOR2000) en homes hipertensos (59,9 vs 54,8), en homes fumadors (26,2 vs 32,4), exfumadors (28,5 vs 27,7) i en homes diabètics. I en les dones també hi havia diferències en relació a la prevalença bruta de dones hipertenses (52,2 vs 44,6), fumadores (12,2 vs 15,8) i exfumadores (8,3 vs 13,3), com s'observa en la taula 9.

	<b>EMMA</b>	<b>REGICOR2000</b>
<b>Homes (n)</b>	<b>16.846</b>	<b>1.243</b>
Hipertensió arterial	59,9 (59,2-60,6)	54,8 (52-58,4)
Hipercolesterolèmia	40,6 (39,9-41,4)	39,1 (36,4-41,8)
Obesitat	24,6 (23,9-25,2)	23,8 (21,5-26,3)
Fumadors actuals	26,2 (25,6-26,9)	32,4 (29,8-35,1)
Exfumadors	28,5 (27,8-29,2)	27,7 (22,4-28,2)
Diabetis Mellitus	21,7 (21,1-22,3)	17,8 (15,8-20)
<b>Dones (n)</b>	<b>17.977</b>	<b>1.297</b>
Hipertensió arterial	52,2 (51,5-52,9)	44,6 (41,9-47,9)
Hipercolesterolèmia	41,3 (41-42)	41,9 (39,3-44,7)
Obesitat	31 (30,3-31,7)	29,6 (27,2-32,2)
Fumadors actuals	12,2 (11,7-12,7)	15,8 (13,9-17,9)
Exfumadors	8,3 (7,9-8,7)	6,3 (5,1-7,7)
Diabetis Mellitus	15,1 (14,5-15,6)	13,3 (11,6-15,3)

*Taula 9: Comparació de prevalències brutes (IC95%) dels factors de risc en EMMA i REGICOR2000*

En canvi, quan aquestes prevalències s'estandarditzaven per edat, en ambdós sexes s'observava que la prevalença dels diferents factors de risc de l'estudi EMMA, estava inclosa en el IC95% de les estimacions observades en el REGICOR2000, excepte en la prevalença dels exfumadors entre els homes, que va ser inferior ( 24,8% ) a EMMA respecte el 30% que es va observar al REGICOR2000 (Figura 6).

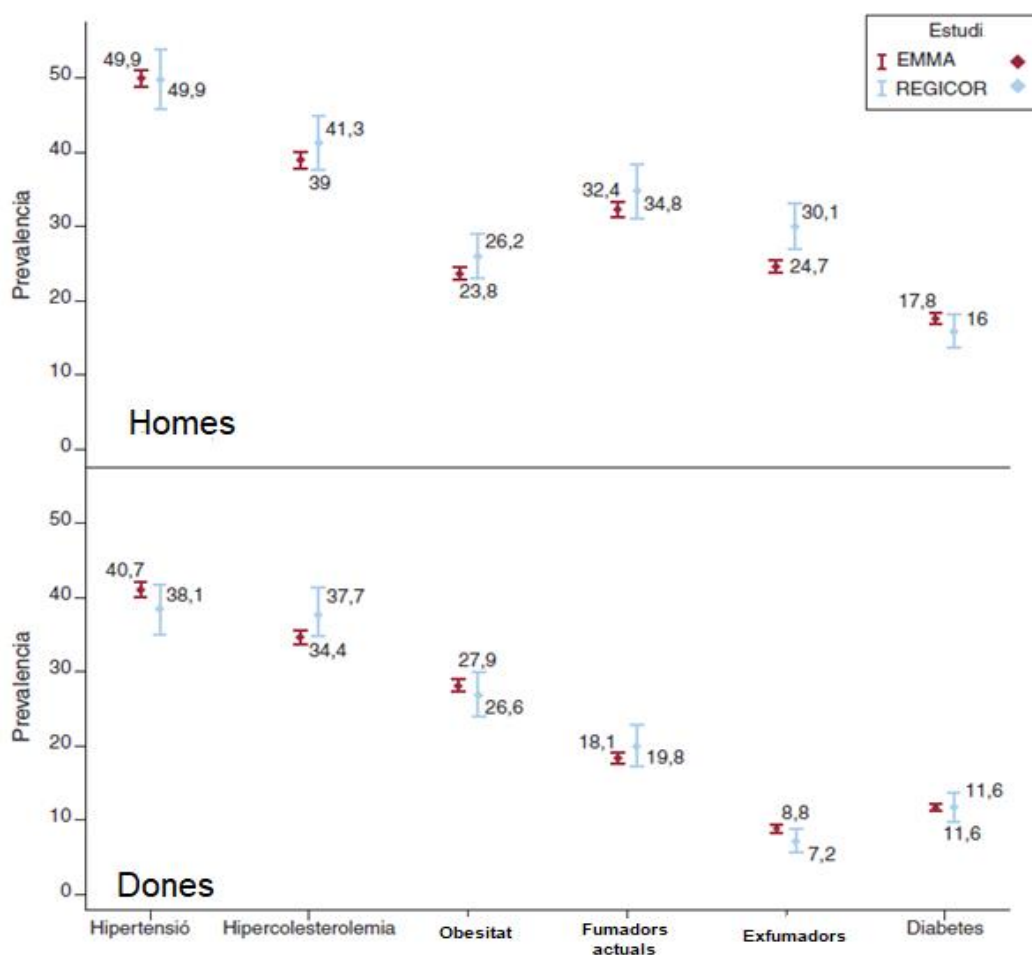


Figura 6: Comparació de proporcions estandarditzades per edat (IC95%) dels FRCV observades en EMMA i REGICOR2000.

En la figura 7 es mostren les proporcions amb els seus IC95% d'usuaris hipertensos en tractament, diabètics en tractament o en tractament amb hipolipemians en els 2 estudis. En el cas de les dones no es va observar cap diferència en la proporció de tractades, mentre que en els homes es va observar una proporció més elevada d'homes hipertensos tractats i homes en tractament amb hipolipemians en l'estudi EMMA ( del 46,9% vs el 32,7% i del 8,7% vs el 6,3%, respectivament).

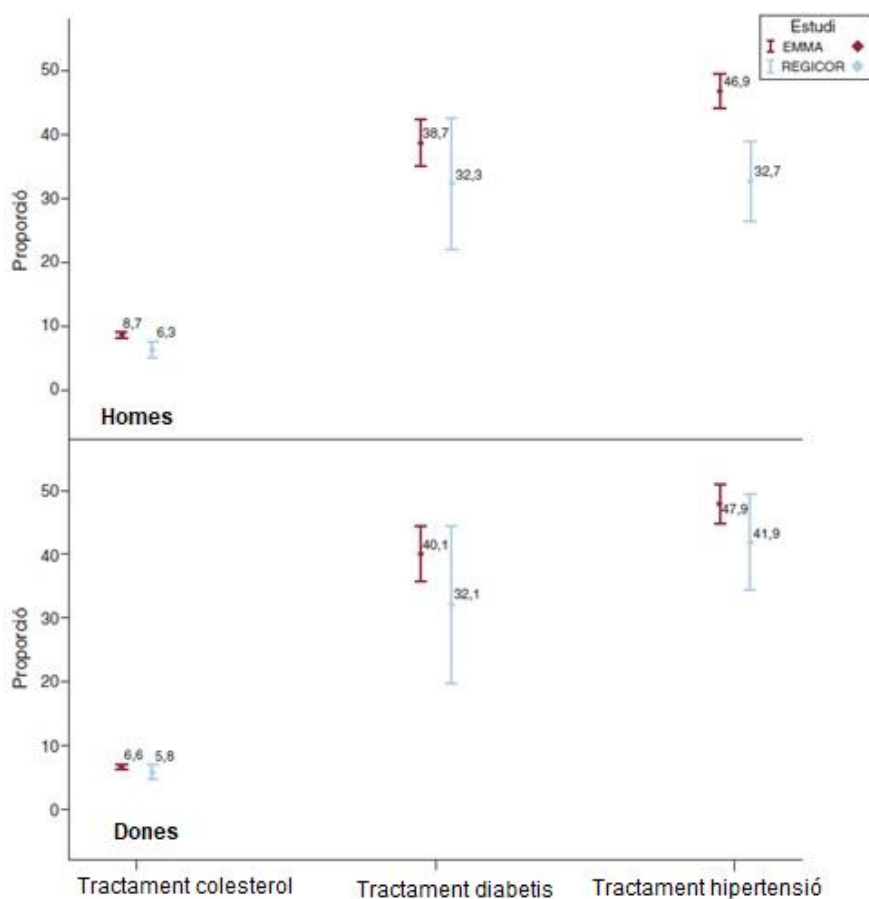


Figura 7: Comparació de la proporció (IC95%) d'hipertensos en tractament, diabètics en tractament i participants en tractament amb hipolipemians observats en EMMA i REGICOR2000.

La incidència acumulada de les malalties vasculars (angina, infart de miocardi, ICTUS i arteriopatia perifèrica) durant els 5 anys de seguiment, tant en homes com en dones, observades en l'estudi EMMA no van diferir de les observades en l'estudi REGICOR2000. Sempre la incidència acumulada d'EMMA estava inclosa en IC95% de l'estudi REGICOR2000. Tal i com es mostra en la figura 8.

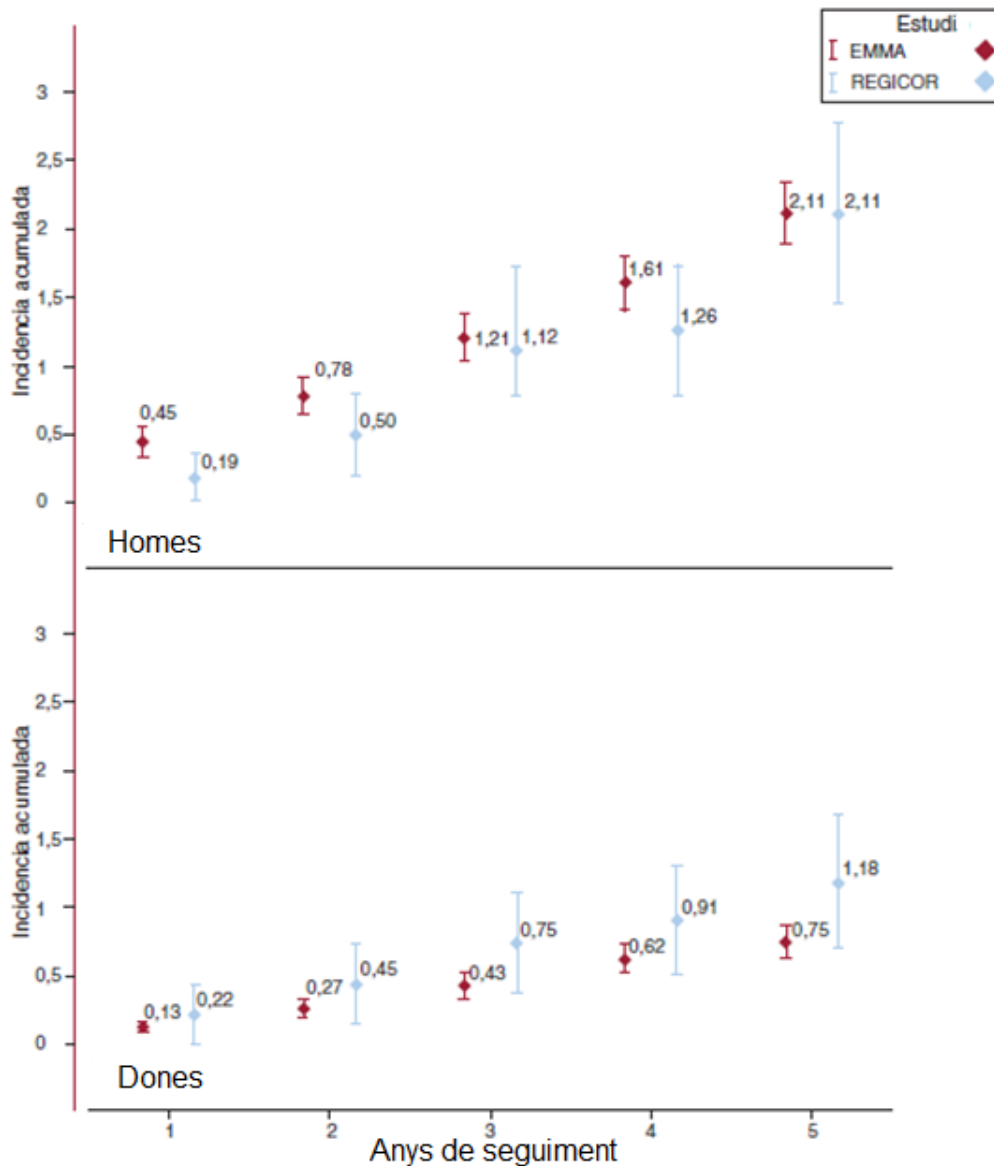


Figura 8: Incidència acumulada anual en homes i dones (IC95%) de malaltia cardiovascular en un seguiment a 5 anys.



Vam analitzar les *Hazard Ratio* d'aparició de malaltia cardiovascular segons la presència d'hipertensió, hipercolesterolèmia, consum de tabac o diabetis, ajustades per edat i sexe en el seguiment a 5 anys. Les HR observades en l'estudi EMMA per cada un dels factors de risc, novament estaven inclosos en el IC95% de les HR observades a REGICOR2000.(Figura 9). Quan es va valorar la HR de la variable estudi de procedència de les dades (REGICOR2000 vs EMMA) per l'estimació de la incidència vascular va ser 1,02 (IC95%:0,73-1,42; p=0,91). per tant, no hi havia diferència en la incidència de malaltia cardiovascular entre els 2 estudis

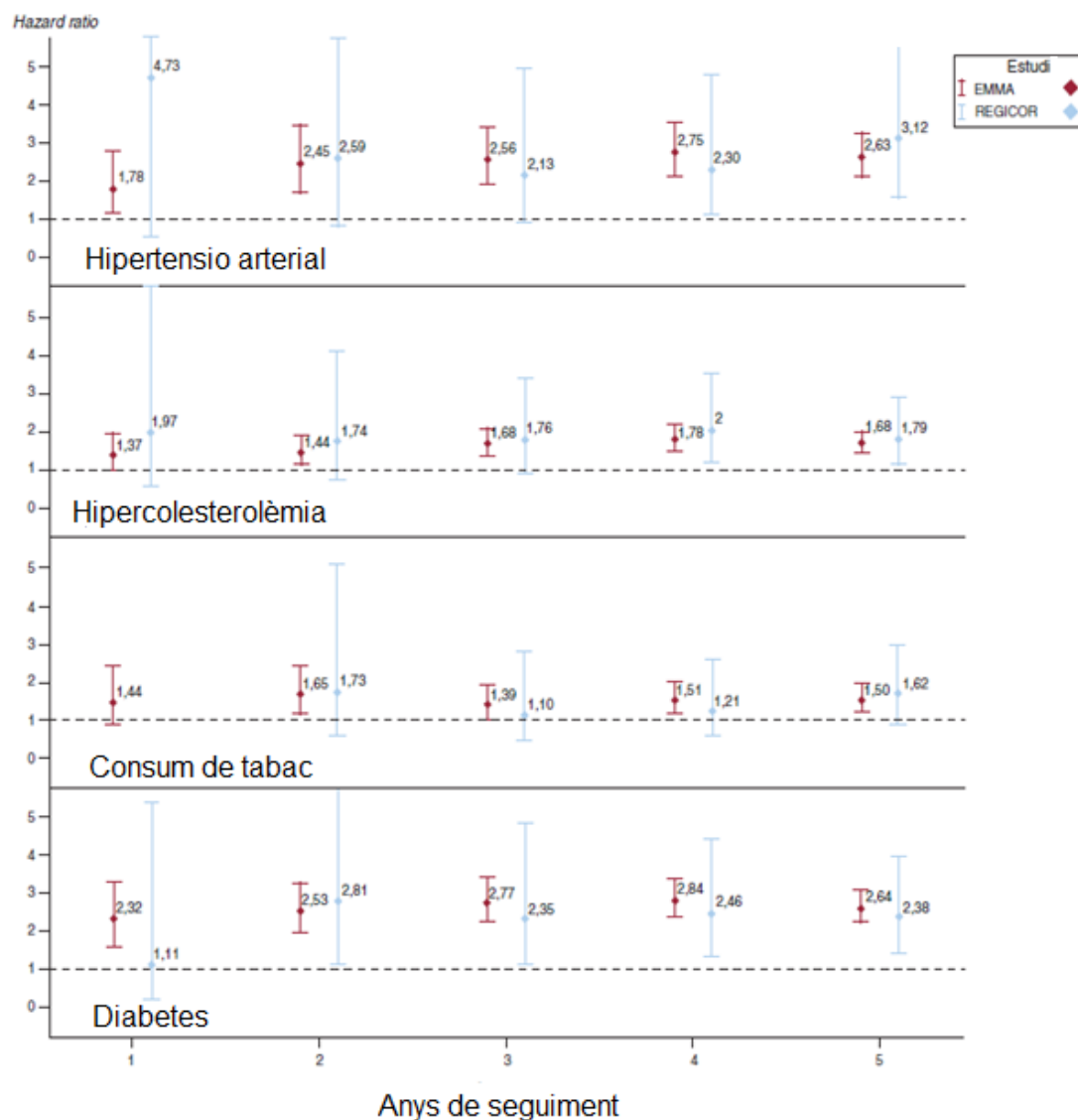


Figura 9: Hazard Ratio (IC95%) dels FR a estudi ajustades per edat i sexe per a malalties cardiovascular en un seguiment a 5 anys

# Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV

Entre el juliol del 2006 i el desembre del 2007 hi havia a la base de dades del SIDIAP<sup>Q</sup> 157.747 usuaris >74 anys. Dels quals es van excloure 111.031 pacients per presentar alguns dels criteris d'exclusió:

1. Història personal de malaltia cardiovascular prèvia (51.173 pacients)
2. Història personal de DM tipus 1 prèvia (73 pacients)
3. Història personal de Demència, Càncer o viure en una residència (20.461 pacients)
4. Pacients tractats prèviament amb estatines (n=39.324 pacients)

Dels 46.846 usuaris que finalment van entrar a l'estudi es creen 4 grups segons edat i presència o no de DM tipus 2 per al posterior anàlisi. La mitjana de seguiment d'aquests pacients va ser de 7,7 anys (rang interquartil entre 7,2-8 anys).

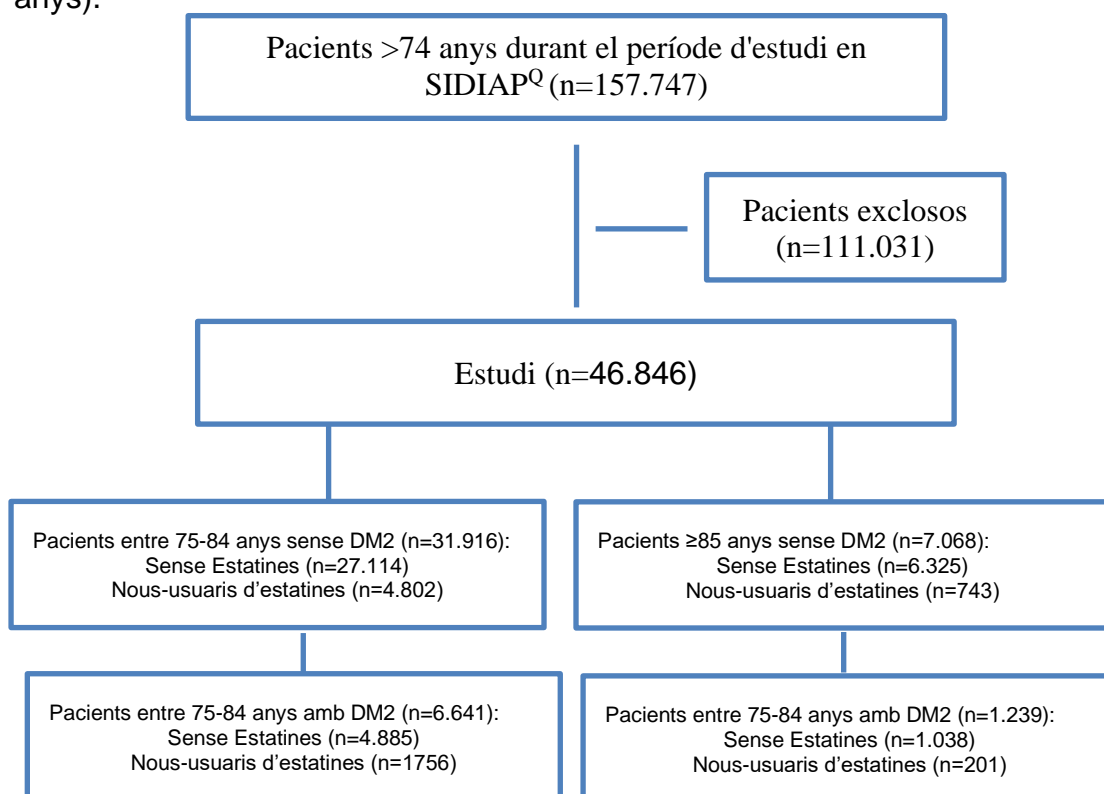


Figura 10: Diagrama de selecció de la població en l'Estudi de l'ús de les estatines en majors de 74 anys

En la taula 10 es mostren la proporció de dades que falten per les variables de l'estudi i la comparació dels valors observats i els valors imputats en cada uns de les variables. Les mitjanes dels valors d'aquestes variables es van mantenir similars després de les imputacions múltiples.

	Valors Perduts	Casos observats	Casos Imputats
<b>Participants sense diabetis</b>			
Total Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	31.9%	214.8 (214.3-2215.4)	209.9 (209.5-210.3)
HDL Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	43.7%	59.9 (59.6-60.1)	59.7 (59.6-59.9)
LDL Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	43.9%	132.9 (132.4-133.3)	129.0 (128.7-129.3)
Triglicèrids, mitjana (95% CI), mg/dL	40.7%	111.3 (110.6-112.1)	107.2 (106.8-107.7)
Glucosa, mitjana (95% CI), mg/dL	31.1%	94.9 (94.7-95.1)	94.3 (94.1-94.4)
PAS, mitjana (95% CI), mmHg	13.1%	137.8 (137.6-138.0)	137.4 (137.2-137.6)
PAD, mitjana (95% CI), mmHg	13.9%	74.8 (74.7- 75.0)	75.1 (75.0-75.2)
Índex Massa Corporal	27.6%	28.6 (28.6-28.7)	28.1 (28.1-28.1)
<b>Participants amb diabetis</b>			
Total Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	16.2%	202.1 (201.1-203.0)	200.1 (199.3-200.9)
HDL Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	20.3%	54.5 (54.1-54.9)	54.4 (54.1-54.7)
LDL Colesterol, mitjana (95% CI), mg/dL	20.4%	121.8 (121.0-122.6)	120.3 (119.6-121.0)
Triglicèrids, mitjana (95% CI), mg/dL	18.8%	129.6 (127.9-131.3)	128.1 (126.7-129.6)
Glucosa, mitjana (95% CI), mg/dL	15.0%	140.3 (139.2-141.3)	139.7 (138.8-140.6)
PAS, mitjana (95% CI), mmHg	4.3%	140.6 (140.2-141.1)	140.6 (140.2-140.9)
PAD, mitjana (95% CI), mmHg	5.2%	74.7 (74.4- 74.9)	74.6 (74.4-74.9)
Índex Massa Corporal	10.6%	29.4 (29.2-29.5)	29.2 (29.1-29.3)

Taula 10: Mitjana (IC95%) de les variables amb valors perduts dels casos complets i dels casos imputats segons presència o absència de diabetis mellitus 2.

Del total de participants inclosos, el 16,8% eren diabètics. Del grup sense diabetis tipus 2 el 64,4% eren dones i la mitjana d'edat de 80,8 anys ( $\pm 4,7$  SD). Del total de participants el 58,8% eren hipertensos, l'11,5% fumadors i el 25,5% tenien hipercolesterolèmia. Al voltant del 85% dels nous-usuaris d'estatines eren tractats amb estatines de baixa o moderada intensitat per reduir els nivell de c-LDL.

**Taula 11:** Característiques basals: Comparació dels participants entre els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, sense Diabetis mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per *Propensity Score*

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada
N	27114	4802			6325	743		
Edat, mitjana (DS) anys	79.1 (2.8)	78.8 (2.7)	0.13	0,03	88.6 (3.2)	88.5 (3.2)	0.06	0.05
Sexe (% homes)	37.2	34.9	0.05	0.01	30.2	30.2	-0.00	0.03
Fumadors (%)	12.4	13.5	-0.03	0.01	6.7	7.8	-0.04	0.04
Hipertensió (%)	57.3	65.7	-0.17	0.08	58.7	66.8	-0.17	0.06
Hipercolesterolèmia (%)	21.9	54.3	-0.71	0.09	16.9	42.2	-0.58	0.23
Obesitat (%)	35.9	37.5	-0.03	0.05	23.6	27.3	-0.09	0.13
IMC, mitjana (DS)	28.4 (4.6)	28.6 (4.6)	-0.06	0.05	27.6 (4.5)	27.1 (4.3)	-0.08	0.13
Pressió Arterial	61.8(14.6)	61.7(14.8)	0.00	0.01	64.9(16.4)	65.3(16.9)	-0.02	0.03
Sistòlica, mitjana (DS), mm Hg	137.1 (16.2)	137.4 (16.3)	-0.02	0.02	138.5 (17.8)	138.9 (17.5)	-0.02	0.07
Diastòlica, mitjana (DS), mm Hg	75.4 (9.1)	75.7 (9.2)	-0.03	0.05	73.6 (9.6)	73.5 (9.4)	0.01	0.07
CT total, mitjana (DS), mg/dL	206.8 (32.9)	236.6 (42.7)	-0.78	0.16	200.9 (35.0)	226.7 (46.0)	-0.63	0.03
c-LDL, mitjana (DS), mg/dL	126.4(28.5)	151.9 (37.4)	-0.77	0.17	120.8 (29.5)	143.1 (39.3)	-0.64	0.03
c-HDL, mitjana (DS), mg/dL	59.7 (14.9)	59.7 (14.6)	0.00	0.02	60.0 (15.4)	58.9 (15.1)	0.07	0.02
Triglicèrids, mg/dL	104.9(45.7)	124.0 (58.0)	-0.36	0.02	102.6(42.4)	121.2 (57.6)	-0.37	0.02
Medicació, (%)								
Aspirina	7.8	16.9	-0.28	0.13	13.3	26.6	-0.34	0.13
Diurètics	22.9	32.2	-0.21	0.10	27.3	41.4	-0.30	0.13
β-Bloquejants	7.0	12.2	-0.18	0.08	4.8	11.7	-0.25	0.07
ACE	34.5	50.6	-0.33	0.16	33.4	56.0	-0.47	0.15

**Continuació-Taula 11: Característiques basals: Comparació dels participants entre els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, sense Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per *Propensity Score***

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada
N	27114	4802			6325	743		
Bloquejants dels canals del Calci	10.8	17.3	-0.19	0.13	12.6	22.4	-0.26	0.05
Sense estatines	1.6	4.0	-0.14	0.07	1.2	2.8	-0.12	0.06
Antinflamatoris	27.0	35.7	-0.19	0.09	19.0	29.8	-0.25	0.13
Antidiabètics	1.0	5.2	-0.25	0.13	0.8	6.6	-0.31	0.06
Estatines segons reducció c-LDL (%)								
Baix (<30%)		6.9			8.8			
Moderat (30-40%)		78.2			73.9			
Alt (40-50%)		14.4			17.1			
Molt alt (>50%)		0.5			0.3			
Comorbiditats (%)								
Fibril·lació auricular	5.8	5.5	0.01	0.01	7.5	9.7	-0.08	0.04
MPOC	10.2	10.2	0.00	0.01	9.9	10.1	-0.01	0.05
Artritis	1.3	1.3	-0.00	0.01	1.1	0.7	0.04	0.02
Asma	4.3	4.6	-0.01	0.02	3.1	3.2	-0.01	0.00
Càncer								
Hipotiroïdisme	4.6	4.7	-0.01	0.00	3.5	3.7	-0.01	0.07
Depressió								

**Continuació-Taula 11: Característiques basals: Comparació dels participants entre els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, sense Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per Propensity Score**

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada
N	27114	4802			6325	743		
Número de visites, mitjana (DS)	20.1(23.2)	23.4((23.7)	-0.14	0.10	18.4(22.5)	19.6(23.2)	-0.05	0.10
1 (Major privació)	11.0	11.3	-0.01	0.02	13.3	15.3	-0.06	0.03
2	14.8	16.0	-0.03	0.03	16.7	17.0	-0.01	0.01
3	17.1	19.0	-0.05	0.02	17.1	16.3	0.02	0.03
4	18.1	18.7	-0.02	0.04	15.7	15.7	0.00	0.06
5 (Menor privació)	17.8	17.2	0.02	0.01	13.5	14.3	-0.02	0.01

DS: Desviació estandard; IMC: índex de massa corporal; CT: colesterol total; HDL: Lipoproteïna d'alta densitat; LDL: Lipoproteïna de baixa densitat; ACE:Enzims convertidors d'Angiotensina; MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

*Taula 11:Característiques basals-Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, sense Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per Propensity Score*

**Taula 12.** Característiques basals: Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, amb Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per *Propensity Score*.

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada
N	4885	1756			1038	201		
Edat, mitjana (DS) anys	79.2 (2.8)	78.8 (2.6)	0.16	0.04	88.2 (2.7)	88.2 (2.8)	-0.03	0.15
Sexe (% homes)	42.0	38.7	0.07	0.04	32.0	32.8	-0.02	0.20
Fumadors (%)	14.7	15.4	-0.02	0.04	8.2	6.5	0.07	0.01
Diabetis, (%)	100.0	100.0	0.00	0.00	100.0	100.0	0.00	0.00
Hipertensió (%)	75.1	78.4	-0.08	0.02	75.8	82.6	-0.17	0.10
Hipercolesterolemia (%)	21.8	53.4	-0.70	0.05	22.4	39.3	-0.37	0.02
Obesitat (%)	46.3	49.4	-0.06	0.01	33.2	38.2	-0.10	0.03
IMC, mitjana (DS)	29.4 (4.8)	29.7 (4.7)	-0.08	0.00	27.5(4.4)	28.2 (4.3)	-0.17	0.04
Pressió Arterial	65.4(15.5)	65.9(16.3)	-0.03	0.02	68.0(17.4)	66.3(15.2)	0.11	0.02
Sistòlica, mitjana (DS), mm Hg	140.3 (17.2)	141.0 (18.0)	-0.04	0.01	141.0 (18.5)	138.7 (16.7)	0.13	0.02
Diastòlica, mitjana (DS), mm Hg	74.9 (9.6)	75.1 (9.6)	-0.03	0.02	73.0 (9.9)	72.4 (10.6)	0.05	0.01
CT total, mitjana (DS), mg/dL	193.2 (31.7)	223.4 (39.5)	-0.84	0.20	194.3 (35.4)	210.7 (42.2)	-0.42	0.22
c-LDL, mitjana (DS), mg/dL	114.4 (27.1)	140.3 (33.8)	-0.85	0,17	115.0 (29.2)	128.6 (37.7)	-0.40	0.19
c-HDL, mitjana (DS), mg/dL	54.4 (14.2)	53.6 (13.8)	0.05	0.06	55.7 (14.8)	53.5 (13.3)	0.15	0.04
Triglicèrids, mg/dL	122.4 (60.2)	147.8 (74.5)	-0.38	0.06	121.2 (62.6)	144.2 (76.2)	-0.33	0.04
Medicació, (%)								
Aspirina	21.4	30.9	-0.22	0.16	21.9	36.3	-0.32	0.09
Diurètics	28.3	32.3	-0.09	0.05	31.2	40.3	-0.19	0.11
β-Bloquejants	9.7	12.3	-0.08	0.02	6.1	10.5	-0.16	0.05

**Continuació Taula 12.** Característiques basals: Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, amb Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per *Propensity Score*.

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	
N	4885	1756			1038	201		
ACE	55.6	68.2	-0.26	0.12	52.8	71.1	-0.38	
Bloquejants dels canals del Calci	19.1	22.6	-0.09	0.09	20.8	34.3	-0.31	
Sense estatines	4.5	5.9	-0.07	0.07	2.2	4.5	-0.13	
Antinflamatoris	27.2	30.5	-0.07	0.06	20.4	25.9	-0.13	
Antidiabètics	64.2	73.0	-0.19	0.11	58.6	64.7	-0.13	
Estaines segons reducció c-LDL (%)								
Baix (<30%)		6.1			5.5			
Moderat (30-40%)		79.6			74.6			
Alt (40-50%)		14.1			19.4			
Molt alt (>50%)		0.2			0.5			
Comorbiditats (%)								
Fibril·lació auricular	7.5	6.6	0.04	0.04	9.5	10.0	-0.01	
MPOC	11.1	9.7	0.05	0.00	9.4	10.0	-0.02	
Artritis	1.0	1.0	0.00	0.03	0.7	1.0	-0.03	
Asma	4.4	4.6	-0.01	0.00	4.2	3.0	0.07	
Càncer								
Hipotiroidisme	4.6	6.0	-0.06	0.02	4.2	3.5	0.04	
Depressió								



**Continuació Taula 12.** Característiques basals: Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, amb Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per *Propensity Score*.

	Pacients 75-84 anys				Pacients > 84 anys			
	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada	Diferència Estandarditzada ajustada	N	No-tractats	Nous-usuaris estatines	Diferència Estandarditzada
N	4885	1756				1038	201	
Número de visites, mitjana (DS)	28.1(29.0)	30.4(28.3)	-0.08	0.09	24.9(26.4)	27.1(26.6)	-0.09	0.10
1 (Major privació)	9.2	9.2	0.00	0.03	12.2	13.9	-0.05	0.09
2	13.6	13.8	-0.00	0.02	14.8	16.4	-0.04	0.11
3	17.6	17.5	0.00	0.01	17.7	19.9	-0.06	0.04
4	19.7	19.1	0.02	0.02	17.3	11.9	0.15	0.03
5 (Menor privació)	20.6	22.4	-0.04	0.01	17.7	13.4	0.06	0.03

DS: Desviació estandard; IMC: índex de massa corporal; CT: colesterol total; HDL: Lipoproteïna d'alta densitat; LDL: Lipoproteïna de baixa densitat; ACE:Enzims convertidors d'Angiotensina; MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

*Taula 12: Característiques basals-Comparació dels participants: els Nous-usuaris d'estatines i els no-tractats, amb Diabetis Mellitus 2 per grups d'edat, abans i després de l'ajust per Propensity Score*

En la taula 11 i 12 es mostren les característiques basals dels pacients *nous-usuaris d'estatines* i els no-tractats per grup d'edat i presència de diabetis mellitus tipus 2. Es va observar que després de l'ajust pel *propensity score*, no hi havia diferències estadísticament significatives o clínicament rellevants entre els dos grups.

En l'anàlisi sobre l'efectivitat de les estatines es va valorar en el grup de pacients entre 75-84 anys i en els pacients  $\geq 85$  anys (diabètics o no): el número d'esdeveniments, el percentatge d'esdeveniments per cada 1000 persones-any i, les *Hazards Ratio* ( IC95%) per cada una de les variables resultats d'interès: cardiopatia isquèmica, ICTUS , malalties cardiovasculars arterioescleròtiques i mortalitat per totes les causes. Es va observar que el risc era proporcional al temps de seguiment en totes les variables de resultat, excepte en el grup de pacients diabètics majors de 84 anys en relació l'aparició de MCV, i per tant, en aquest grup es va considerar que el temps d'exposició interaccionava i es va ajustar el model al temps d'exposició. En la taula 13, on es presenten els resultats de les *Hazards ratio* dels pacients sense diabetis mellitus tipus 2; Els participants nous-usuaris d'estatines respecte els no-tractats no presentaven cap benefici de l'ús de les estatines per evitar l'aparició de qualsevol dels esdeveniments que s'estudiaven (cardiopatia isquèmia, ICTUS, MCV, inclús en l'anàlisi de la mortalitat per qualsevol causa). Aquesta falta de benefici tant es presentava en el grup de pacients entre 75-84 anys com en els pacients d'edats més avançades ( $\geq 85$  anys).

	No-tractats		Nous-usuaris d'Estatines		HR (IC95%)	NNT
	Casos	Taxa incidència* (IC95%)	Casos	Taxa incidència* (IC95%)		
<b>Participants 75-84 anys</b>						
	N=27114		N=4802			
<b>Resultats d'interès</b>						
Coronariopatia	1328	7.1 (6.7 - 7.5)	270	8.2 (7.2 - 9.1)	0.94 (0.81 - 1.09)	----
ICTUS	2066	11.2 (10.7 - 11.6)	364	11.1 (9.9 - 12.2)	0.94 (0.83 - 1.07)	----
MCV	3229	17.8 (17.2 - 18.4)	600	18.8 (17.3 - 20.3)	0.94 (0.86 - 1.04)	----
Mortalitat-totes les causes	7075	37.0 (36.1 - 37.8)	1109	32.6 (30.7 - 34.5)	0.98 (0.91 - 1.05)	----
<b>Efectes adversos</b>						
Càncer	4125	27.3 (26.5 - 28.2)	730	27.1 (25.2 - 29.1)	1.02 (0.93 - 1.11)	----
ICTUS hemorràgic	639	3.9 (3.6 - 4.2)	98	3.4 (2.7 - 4.0)	0.89 (0.70 - 1.13)	----
Diabetis	2133	13.8 (13.2 - 14.4)	430	15.8 (14.3 - 17.3)	1.02(0.90 - 1.15)	----
Hepatotoxicitat	13	0.5 (0.2 - 0.7)	2	0.4 (-0.2 - 1.0)	1.01 (0.20 - 4.99)	----
Miopatia	12	0.5 (0.2 - 0.7)	0	0.0 (0.0 - 0.0)	----	----
<b>Participants ≥85 anys</b>						
	N: 6325		N: 743			
<b>Resultats d'interès</b>						
Coronariopatia	254	7.6 (6.7 - 8.5)	38	9.6 (6.5 - 12.6)	0.84 (0.58 - 1.24)	----
ICTUS	581	17.8 (16.3 - 19.2)	83	21.7 (17.0 - 26.3)	1.10 (0.85 - 1.41)	----
MCV	801	24.9 (23.2 - 26.6)	115	30.6 (25.0 - 36.2)	1.00 (0.80 - 1.24)	----
Mortalitat-totes les causes	4077	120.0 (116.3 - 123.7)	471	116.2 (105.7 - 126.8)	1.00 (0.90 - 1.11)	----
<b>Efectes adversos</b>						
Càncer	734	28.5 (26.4 - 30.6)	87	28.6 (22.6 - 34.6)	0.92 (0.72 - 1.17)	----
ICTUS hemorràgic	145	5.3 (4.4 - 6.1)	19	5.8(3.2 - 8.4)	1.13 (0.67 - 1.92)	----
Diabetis	336	12.6 (11.3 - 14.0)	41	13.1 (9.1 - 17.1)	0.87 (0.60 - 1.26)	----
Hepatotoxicitat	0	----	0	----	----	----
Miopatia	7	1.1 (0.3 - 2.0)	0	----	----	----

\*1000 persones-any ;MCV: Malaltia cardiovascular; NNT: Nombre Necessari per Tractar; HR: Hazard Ratio; IC: Interval de confiança

*Taula 13: Hazard Ratios de la Incidència d'esdeveniments Cardiovasculars i la Mortalitat, NNT a un any en pacients amb estatines en participants sense Diabetis Mellitus 2. Anàlisi per Intenció de Tractar.*

	No-tractats		Nous-usuaris d'estatines		HR (IC95%)	NNT
	Casos	Taxa incidència* (IC95%)	Casos	Taxa incidència* (IC95%)		
<b>Participants 75-84 anys</b>						
	N=4885		N=1756			
<b>Resultats d'interès</b>						
Coronariopatia	385	12.4(11.2 - 13.7)	125	10.6 (8.7 - 12.5)	0.75 (0.60 - 0.94)	341
ICTUS	525	17.1 (15.6 - 18.5)	165	14.2 (12.0 - 16.4)	0.81 (0.66 - 0.99)	384
MCV	865	29.2 (27.2 - 31.1)	271	24.0 (21.1 - 26.8)	0.76 (0.65 - 0.89)	164
Mortalitat-totes les causes	1752	54.5 (52.0 - 57.1)	503	41.5(37.9 - 45.2)	0.84 (0.75 - 0.94)	306
<b>Efectes adversos</b>						
Càncer	733	29.3 (27.2 - 31.4)	258	26.7(23.4 - 30.0)	0.93 (0.79 - 1.10)	----
ICTUS hemorràgic	157	5.8 (4.9 - 6.7)	49	4.8 (3.4 - 6.1)	0.96 (0.67 - 1.38)	----
Diabetis	1	0.2(-0.2 - 0.6)	3	0.6 (-0.1 - 1.3)	----	----
Hepatotoxicitat	1	0.2(-0.2 - 0.6)	0	----	----	----
<b>Participants aged ≥85 years</b>						
	N: 1038		N: 201			
<b>Resultats d'interès</b>						
Coronariopatia	57	11.5 (8.5 - 14.6)	14	13.9(6.6 - 21.1)	1.15 (0.58 - 2.28)	----
ICTUS	107	22.1 (17.9 - 26.3)	16	15.8 (8.1 - 23.6)	0.66 (0.37 - 1.17)	----
MCV	159	33.5 (28.2 - 38.7)	30	30.6 (19.6 - 41.5)	0.82 (0.53 - 1.26)	----
Mortalitat-totes les causes	696	137.0 (126.8 - 147.2)	140	134.6 (112.3 - 156.9)	1.05 (0.86 - 1.28)	----
<b>Efectes adversos</b>						
Càncer	117	31.0(25.4 - 36.7)	17	21.3(11.2 - 31.4)	0.64(0.37 - 1.10)	
ICTUS hemorràgic	18	4.4(2.4 - 6.5)	6	7.3(1.4 - 12.8)	1.96(0.67 - 5.75)	----
Hepatotoxicitat	0	----			----	----
Miopatia	1	1.0(-0.98 - 3.0)	0		----	----

\*1000 persones-any ;MCV: Malaltia cardiovascular; NNT: Nombre Necessari per Tractar; HR: Hazard Ratio; IC: Interval de confiança

*Taula 14: Hazard Ratios de la Incidència d'esdeveniments Cardiovasculars i la Mortalitat, NNT a un any en pacients amb estatines en participants amb Diabetis Mellitus 2. Anàlisi per Intenció de Tractar*

En canvi, en la taula 14 s'analitzen les *Hazard Ratios* de pacients diabètics; En aquest cas s'observava una reducció de risc entre els pacients diabètics entre 75-84 anys en totes les variables resposta, per tant, existeix un benefici en prendre estatines respecte no prendre-les. Amb una HR de 0,75 (IC95% 0,60-0,94) en el cas de la cardiopatia isquèmica, o bé una HR de 0,76 (IC95% 0,65-

89) en el cas de l'aparició de MCV. Les NNT a un any necessàries per evitar un esdeveniment era de 164 persones en el cas de MCV i de 306 persones per evitar una mort per qualsevol causa. En el grup de diabètics i majors de 84 anys novament no es va veure cap benefici el fet de tractar pacients en prevenció primària.

Quan a posteriori, vam analitzar mitjançant l'estudi de sensibilitat de *Thin plate regression splines of Hazard Ratios*, els riscos per cada any d'edat entre els participants nous-usuaris d'estatines respecte els no-tractats en l'aparició de MCV o mortalitat per qualsevol causa, es va observar que el patró era el mateix, la HR tendien sempre a 1, i per tant, tractar en aquest grup de pacients no aportava cap benefici, donat que no s'observen diferències estadísticament significatives. En canvi, en els participants amb diabetis tipus 2, les HR van mostrar una reducció estadísticament significativa i clínicament rellevant ( HR entre 0,7-0,8) en l'aparició de MCV, fins als 85 anys, on a partir d'aquesta edat es perdria aquest efecte protector. I quan ho vam analitzar per la variable resposta Mortalitat per a qualsevol causa l'efecte beneficiós s'observa clarament fins als 82, i a partir del 82 fins els 88 l'efecte anava disminuint fins a prendre's més enllà del 88 anys.

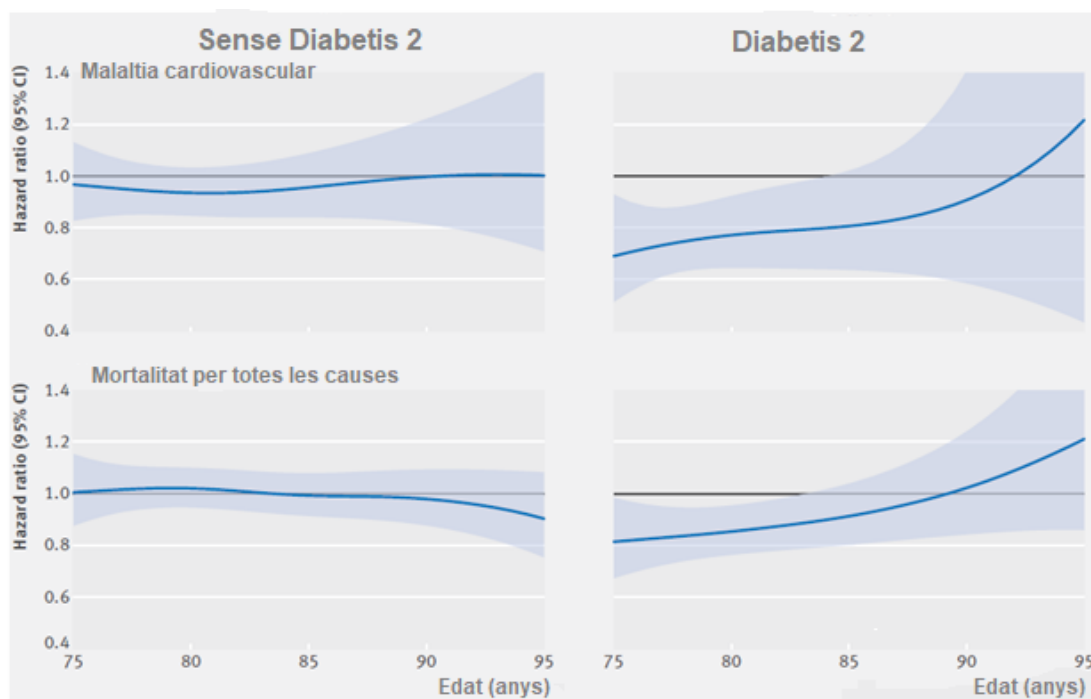


Figura 11: Thin plate regression splines de les HR per malaltia cardiovascular i per mortalitat per qualsevol causa

## Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines

En el nostre estudi les taxes d'incidència per cada 1000 persones-any d'efectes adversos eren similars entre els dos grup (no-tractats respecte els nous-usuaris d'estatines), fins i tot, en els efectes més descrits en la literatura (miopatia, hepatotoxicitat), tal i com es mostra en la taula 12 i 13.

---

## DISCUSSIÓ

En el present estudi hem observat que la informació clínica obtinguda de la HCE i que forma part de la base de dades del SIDIAP presenta una elevada validesa interna i externa. Per tant, és una font adequada per a l'estudi de malalties cardiovasculars i dels seus factors de risc. Aquest fet té especial rellevància per a l'estudi d'aquestes malalties en grups de població que són pocs presents en els assajos clínics, com és el cas de la població envellida ( majors de 74 anys, però sobretot la major de 84). En aquesta població, utilitzant el SIDIAP, es va poder observar que els estatines redueixen la incidència de malaltia cardiovascular, però només en pacients diabètics i si el tractament s'inicia abans dels 85 anys.

## Validesa de la HCE

La prevalença dels factors de risc clàssics, la incidències de les malalties cardiovasculars a 5 anys i les HR d'incidència de malaltia cardiovascular associades als principals factors de risc (HTA, DM, Hipercolesterolèmia i tabaquisme) observades en l'estudi EMMA s'ajusten a les observades en l'estudi REGICOR2000. Tot i la diversitat metodològica i la variabilitat geogràfica en els estudis de factors de risc cardiovasculars<sup>50,102</sup>, les prevalences observades en l'EMMA coincideixen amb les prevalences d'HTA<sup>23,50,102,103</sup>, obesitat<sup>50,102,103</sup> i consum de tabac<sup>102</sup> publicades en els últims anys al nostre país. En relació a la prevalença de la hipercolesterolèmia<sup>23,50</sup>, les prevalences són similars si ens comparem amb estudis on el criteri és CT  $\geq$  250 mg/dl; En el estudis, on es definia Hipercolesterolèmia amb un CT > 200mg/dl la prevalença és evidentment, superior. En el cas de la diabetis mellitus es va obtenir una prevalença en homes superior a la observada en l'estudi ERICE<sup>102</sup>, tot i que coincideix amb les



presentades per Baena Díez et al<sup>50</sup> a Catalunya i Rigo a Balears<sup>103</sup>. En l'estudi ERICE<sup>102</sup> es va posar de manifest que l'àrea mediterrània presentava major prevalença de diabetis mellitus.

La comparació de taxes s'ha utilitzat moltes vegades per realitzar validacions de bases de dades clíniques utilitzades a posteriori per a la investigació, com la base de dades per la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) i el QRESEARCH, on la validesa externa i la representativitat observada van ser comparables amb les obtingudes per l'estudi EMMA per la HTA<sup>10</sup> (BIFAP va observar una diferència al voltant del 1,5% respecte a la prevalença obtinguda en ambdós sexes en l'enquesta nacional de salut), per l'obesitat<sup>104</sup> (QRESEARCH va observar una diferència del 1% respecte a la prevalença observada en el Health Survey for England) i la diabetis mellitus<sup>10,105</sup> (el QRESEARCH va observar una diferència del 2,9% respecte a la prevalença observada en les dades del Royal College of General Practitioners y el BIFAP al voltant del 0,2% respecte la prevalença observada en l'enquesta nacional de Salut).

La menor prevalença d'exfumadors observades en l'EMMA es pot explicar perquè el procés d'informatització de les històries clíniques no es recull l'antecedent de forma exhaustiva en els casos en què el pacient ja era exfumador des de feia molts anys i es registrava com a no fumador. En relació a la major proporció en el tractament antihipertensiu entre els homes de l'estudi EMMA pot ser causat, en part, perquè en l'estudi REGICOR2000 el percentatge d'homes joves tractats era molt baix i amb l'ajust per edat, la proporció passa del 45% (taxa bruta) al 32% (taxa ajustada), mentre que en l'EMMA, amb l'ajust per edat

passa del 49% al 46%, que aquesta xifra de pacients tractat s'ajusta més a l'observada en altres estudis<sup>106</sup>.

L'absència de diferències significatives en la comparació de les HR dels diferents factors de risc per la incidència de malalties vasculars també indica una elevada validesa interna y precisió en el registre dels diagnòstics dels factors de risc. Les HR observades no difereixen en la seva magnitud de les observades en altres estudis<sup>107-109</sup>.

## **Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV**

Els resultats de l'estudi conclouen que no hi ha evidència que les persones majors de >74 anys sense diabetis tipus 2 es beneficiïn del tractament amb estatines en prevenció primària, ja que no redueix la mortalitat per totes les causes ni tampoc es redueix l'aparició d'esdeveniments MCV. En canvi, en els participants amb diabetis tipus 2 es va observar un efecte beneficiós reduint la mortalitat per totes les causes en un 16% i l'aparició de MCV en un 24%, però només en un grup seleccionat de pacients entre 74-85 anys. Quan s'analitzava aquest efecte de l'edat mitjançant l'anàlisi *splines* es corroborava que l'ús de les estatines en pacients diabètics fins els 85 anys els aportava un efecte protector per a l'aparició de MCV, però que a partir dels 85 disminuïa fins a perdre's a partir dels 92 anys. En relació a la mortalitat per totes les causes l'efecte es començava a perdre's a partir dels 83 anys. Una falta de relació plausible perquè l'edat molta avançada, en sí, ja pot ser la causa de mort.

És veritat, que el nombre de participants diabètics majors de 85 anys i nous-usuaris d'estatines era limitat, i que per això no s'observés cap efecte, per tant,

es requereixen nous estudis amb una mostra de població més àmplia per valorar si en aquest grup de pacients realment se'n beneficiarien de l'ús de les estatines en prevenció primària com passa en el grup de 74 a 85 anys.

S'ha de tenir present que possiblement existeix un biaix de supervivència, ja que els participants de l'estudi havien arribat a l'edat de 75 anys sense presentar MCV per tant, amb bona salut cardiovascular i que per això no s'observés l'efecte beneficiós. Tampoc podem assegurar que algunes persones de l'estudi haguessin pres estatines prèviament a l'estudi i per això no s'observessin diferències en la població no diabètica<sup>110</sup>.

És difícil poder marcar un punt de tall d'edat precís per determinar l'efecte beneficiós o no de les estatines en persones diabètiques, però en el nostre estudi s'observa clarament una disminució de l'efecte a partir del 85, i desapareix completament als pacients nonagenaris.

Com he mencionat amb anterioritat, l'ús de les estatines en pacients majors de 74 anys és un tema d'estudi controvertit. S'han realitzats diferents estudis però la majoria en prevenció secundària i en població jove. L'únic assaig clínic dissenyat per la població d'edat avançada va ser l'estudi PROSPER<sup>66</sup> amb una mitjana d'edat de 75 anys, però la proporció de participants amb prevenció secundària era elevada. Quan es va fer l'anàlisi de subgrup de pacients en prevenció primària no es va observar cap benefici en el tractament amb les estatines. En l'estudi JUPITER<sup>74</sup> es va observar una reducció de risc del 39% de patir una MCV no mortal en el pacients tractats en rosuvastatina respecte el grup control en pacients majors de 70 anys, però cap efecte en la mortalitat de causa cardiovascular. En l'assaig clínic, HOPE-3<sup>111</sup>, va estudiar l'efecte de les estatines en persones  $\geq 65$  anys i va trobar un efecte protector sobre la incidència de la

variable resposta composta (mort per causes cardiovasculars, IAM no falta i ICTUS).

En l'estudi post-hoc de ALLHAT-LLT del 2017 s'avaluen pacients majors de 65 anys en prevenció primària i no observen que existeixi benefici en reducció de mortalitat ni tampoc en la disminució dels esdeveniments cardiovasculars en aquest tipus de població, que aniria en consonància amb el nostre estudi en el grup de pacients no diabètics<sup>112</sup>.

I aquest 2019, va sortir publicat a la revista Lancet un meta-anàlisi de 27 assajos clínics associats al CTT (Cholesterol Treatment Trialist) on conclouen que tot i observar-se una mínima reducció d'esdeveniments vasculars en prevenció primària majors de 75 anys en tractament amb estatines, expressada amb un Risc Relatiu (RR) de 0,92 (0,73-1,16 IC99%) no és ni estadísticament significant ni clínicament rellevant<sup>113</sup>.

Actualment, els estudis que s'han publicat sobre les estatines s'han fet en població jove, i els que s'han basat en població majors de 74 anys són pocs i amb poca evidència en l'ús de les estatines, i en cap cas els estudis diferenciaven els pacients diabètics, on no només hem trobat diferències estadísticament significatives sinó també clínicament rellevant, ja que la reducció de risc absolut d'un esdeveniment cardiovasculars de pacients diabètics d'entre 75-84 anys és de 7 per cada 1000 pacients tractats en un any, i 3 pacients de cada 1000 tractats en un any per evitar una mort per qualsevol causa. Tot això, va a favor de la idea que la presència de la DM és un factor que augmenta el risc cardiovascular i la mortalitat independentment de l'edat, i aquest efecte es potencia més quan la DM és de llarga evolució<sup>114</sup> i s'afegeixen la presència d'altres FRCV<sup>115</sup>, com és habitualment en la població d'edat avançada. En el

nostre estudi (taula 12 i taula 13), la prevalença de FRCV és superior en el grup diabètic, i la incidència de malaltia vascular va ser aproximadament del 50% en la població diabètica respecte la no diabètica.

Entre el 2022-2023 està previst que es publiqui el primer assaig clínic en pacients  $\geq 70$  anys sobre l'efecte de les estatines ( en concret, atorvastatina 40mg ) en prevenció primària on la variable resultat primària serà l'augment de la supervivència amb bona qualitat de vida en aquests pacients (STAREE)<sup>116</sup>.

## **Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines**

Quan es va analitzar si hi havia un augment de miopaties, hepatotoxicitat o incidència de diabetis mellitus tipus 2 associat a l'ús de les estatines, no vam trobar cap associació. Es va sospitar que podria ser per diverses causes: Els efectes adversos solen aparèixer en dosis altes i/o estatines potents, tal i com descriu un meta-analisi del 2011, on la *odds ratio* d'aparició de DM2 és de 1,12 en pacients amb estatines potents respecte les moderades<sup>117</sup>, o en un assaig clínic que comparava l'ús de 80 mg de simvastina vs 20 mg on la presència de miopatia va ser superior en els casos en tractament a dosis altes<sup>118</sup>, com també en el cas d'hepatopatia<sup>119</sup>. En el nostre estudi el 85% utilitzava estatines de baixa-moderada intensitat, també es va pensar que el registre dels efectes adversos en la HCE sol ser poc sistemàtica i, possiblement si hi havia efectes adversos, aquests haurien estat lleus i solien passar desapercebuts pel pacient.

---

## LIMITACIONS

En l'estudi de validació, vam utilitzar un sistema de validació consolidat i utilitzat en la validació d'altres bases de dades. Tot i així, la principal limitació d'aquest estudi va ser que no es podia estar completament segur que la codificació que utilitzaven el sanitaris eren de màxima qualitat, ja que no vam comparar de forma individual amb els pacients inclosos al estudi. N'obstant, la concordança observada en la HR dels diferents factors de risc per la incidència de malalties vasculares en els dos estudis confirmava la qualitat d'aquests registres.

En relació al fet que els pacients de l'estudi EMMA tenien una major proporció de tractaments, seria una cosa evident, ja que els pacients d'aquest estudi provenien d'una base de dades visitada en l'àmbit clínic i per tant amb més probabilitat de ser medicalitzada, a part, que els pacients seleccionats van ser aquells que tenien totes les variables registrades.

El fet d'agafar com estudi de referència, l'estudi REGICOR2000, un estudi epidemiològic, on els diagnòstics dels factors de risc habitualment es fan amb una única mesura, quan en alguns d'ells se'n necessiten més d'una, podria fer que es classifiqués una proporció de pacients de forma incorrecta.

Un punt clau en l'estudi EMMA per obtenir una bona validació interna era el procés de selecció de registres de qualitat. Aquesta selecció estava dirigida a minimitzar el biaix de registre que es produeixen en aquestes bases de dades d'ús clínic en comparació amb els estudis epidemiològics. En el cas de l'EMMA, aquests criteris es van seleccionar de manera arbitrària per tots els investigadors i, tot i que els resultats de l'estudi confirmen la validesa, aquests criteris suposen un possible biaix de selecció. Per tant, la validesa externa de l'EMMA només és extrapolable a aquells pacients que són atesos per professionals amb bona qualitat de registre. En general, les bases de dades clíniques utilitzades com una

eina d'investigació tenen els següents punts forts: la mida de la mostra, l'àmplia representativitat dels participants, la minimització del biaix de memòria, un historial mèdic quasi complet amb dades de comorbiditat i sobretot amb llargs seguiments. Aquesta validesa en ha ajudat a poder realitzar diferents estudis entre ells el de valoració de l'ús de les estatines en pacients majors de 74 anys. En relació a la informació de la base de dades una limitació seria la falta de registre de la ètnia de la població. Tot i que aquesta variable podria afectar als resultats, hem suposat que bàsicament la població de l'estudi és majoritàriament blanca, bàsicament per les edats de la població seleccionada, ja que a Catalunya la població immigrant major de 74 anys és aproximadament del 3,5%. En segon lloc, una altra limitació en el registre de dades podria ser el percentatge de valors buits en les variables d'estudi, per això es va realitzar les imputacions de valors, per evitar un biaix de selecció que haguéssim tingut si exclouïem aquests participants. El percentatge de valors buits variava entre el 4,3% (PAS) al 20,4% (c-LDL) en els pacients amb diabetis tipus 2 i del 13,1% (PAS) al 43,9% (c-LDL) en els participants sense diabetis. Però un cop fet el anàlisi, els valors imputats no diferien dels valors obtinguts en pacients amb totes les variables registrades. La tercera limitació en relació a la base de dades era que en el SIDIAP<sup>Q</sup> no existeix el registre de mortalitat i per tant, no es va poder analitzar l'efecte de les estatines en la mort cardiovascular.

Tampoc podem descartar la presència d'un infraregistre de les variables resultats, que ens podrien portar a una falsa absència de relació quan en realitat sí existia; això és important, sobretot, en les variables resultats dels efectes adversos de les estatines. On no es va trobar un augment de la incidència de miopatia, hepatotoxicitat, fatiga, entre altres. A part de l'infraregistre, en el



moment de l'estudi no es disposava de les eines informàtiques per analitzar text lliure de les històries clíniques, una metodologia d'anàlisi que actualment sí que existeix i que podria identificar més efectes adversos.

Seria interessant que en futurs estudis es poses èmfasi en valorar els efectes de prendre estatines per part dels pacients, donat l'impacte que tenen aquests símptomes en la qualitat de vida en els pacients, sobretot els d'edat avançada.

En aquest estudi és possible que persisteixi certa confusió residual tot i que s'hagi utilitzat la metodologia de propensity score en cada grup analitzat. Aquest mètode té en compte els factors de confusió coneguts, però no tots.

Una altra possible limitació, va ser que es va assignar de forma aleatòria la data d'inici de no prescripció en els pacients no-tractats, la mateixa data d'inici de la prescripció en els nous-usuaris d'estatines. Això simula que els dos grups van començar en el mateix període de temps l'estudi, aquesta opció ens ajuda en l'anàlisi però podem haver generat un biaix de supervivència.

I finalment, el poder estadístic en alguns casos va ser limitat i per tant, no es va poder fer un anàlisi de subgrups de l'efecte de les estatines segons la seva capacitat de reduir el c-LDL.

Tot i que aquest estudi, és un estudi observacional, i els resultats obtinguts demostren la necessitat de fer assajos clínics en aquest grup de població, els resultats poden ajudar a prendre decisions en el dia a dia dels professionals sanitaris.

---

# CONCLUSIONS

## **Validesa de la HCE**

Les prevalences dels factors de risc cardiovasculars i la seva relació amb la incidència de les malalties vasculars observades en l'estudi EMMA concorden amb les observades en un estudi epidemiològic de base poblacional i amb una metodologia estandarditzada àmpliament contrastada, pel que ens va donar la validesa externa necessària per utilitzar la informació de la base de dades del SIDIAP<sup>Q</sup> per a realitzar altres estudis de recerca.

## **Efectivitat de les estatines en la prevenció de la MCV**

Iniciar una estatina en la població de major de 74 anys i no diabètica no aporta cap benefici per evitar un esdeveniment vascular o per reduir la mortalitat per totes les causes. En canvi, en pacients diabètics d'entre 75 i 84 anys es podrien beneficiar clarament de la prescripció d'una estatina tant per reduir la incidència de malaltia cardiovascular com de la mortalitat per totes les causes. En pacients diabètics majors de 84 anys aquest efecte disminueix fins a desaparèixer en pacients majors de 90 anys.

## **Incidència d'efectes adversos amb l'ús de les estatines**

No es van observar diferències en la incidència d'efectes adversos pel tractament amb estatines en cap del grups d'estudi, ni tant sols, amb els efectes adversos més descrits en la literatura (miopatia, hepatotoxicitat).

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE [en línea], núm. 274, 15-11-1995, pág.40126-40132). Disponible: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
2. SEIS (Sociedad Española de Informática de la Salud). Informes SEIS. De la historia clínica a la historia de salud electrónica. 2003. Disponible a: <https://seis.es/informe-5/>.
3. Raftery J, Roderick P, Stevens A. Potential use of routine databases in health technology assessment. Health Technol Assess (Rockv). 2005;9(20).
4. SIDIAP (Sistemes d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació en l'Atenció Primària). Disponible a: <https://www.sidiap.org/> .
5. CPRD (Clinical Practice Research Datalink) Disponible a: <https://www.cprd.com/>.
6. QRESEARCH specialises in research & analyses using primary care electronic health data. Disponible a: <http://www.Qresearch.org>.
7. THIN, The Health Improvement Network. Disponible a : <https://www.the-health-improvement-network.co.uk/> .
8. PHARMO database Network. Disponible a <https://www.pharmo.nl/> .
9. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA, De Abajo Iglesias FJ. El proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. Aten Primaria. 2002;10:655-61.

10. Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria. Proyecto BIFAP .Disponible a: <http://www.bifap.org>.
11. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: La historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. Med Clin (Barc). 2012;138(14):617-21.
12. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). Inform Prim Care. 2011;19(3):135-45.
13. Thiru K, Hassey A, Sullivan F. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. BMJ. 2003; 326(7398):1070.
14. Khan NF, Harrison SE, Rose PW. Validity of diagnostic coding within the General Practice Research Database: a systematic review. Br J Gen Pract. 2010;60:199-206.
15. Treweek S. The potential of EMR systems to support quality improvement work and research in Norwegian general practice. BMC Health Serv Res. 2003; 3(1):10.
16. SEIS(Sociedad Española de Informática de la Salud). Informes SEIS. El sistema integrado de información clínica. 2004. Disponible en <https://seis.es/informe-6/>.
17. Hogan WR, Wagner MM: Accuracy of data in computer-based patient records. JAMIA 1997, 4:342-355.

18. Pringle M, Ward P, Chilvers C: Assessment of the completeness and accuracy of computer medical records in four practices committed to recording data on computer. Br J Gen Pract 1995, 45:537-541.
19. Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(1):4-14.
20. WHO. OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? WHO. World Health Organization; 2015.
21. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Disponible en: <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>.
22. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud. PAPPS 2018. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-sumario-vol-50-num-s1-S0212656718X70115> .
23. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. Epidemiología en las enfermedades cardiovasculares en Atención Primaria. Estudio Cohorte Zona Franca de Barcelona. Rev Española Cardiol. 2010;63(11):1261–9.
24. Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compared V, Bárcena M, et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. BMC Public Health. 2006;6:38.
25. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJL, et al. The preventable causes of death in the United States: Comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. PLoS Med. 2009;6(4).

26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm 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.
28. Banegas JR, Graciani A, De La Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60(4):898-905.
29. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
30. WHO. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Bulletin of the World Health Organization*. Geneva; 2009.
31. Artola Menendez S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. *Diabetes Práctica*. 2017;08(02):57-9.
32. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.



33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40.
34. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Rev Española Cardiol*. 2014;67(06):442-8.
35. Grup d'Avaluació Estratègica (SIDIAP). Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). *Diabetes mellitus 2*. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; ICS. 2016.
36. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* [Internet]. 7 de agosto de 2010;376(9739):419-30.
37. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation UKPDS UK Prospective D. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
38. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151(6):394-403.

39. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
40. WHO. The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. *Educ Heal Chang Learn Pract.* 2003.
41. Canals JV. Dislipemias. *AMF.* 2017;13(11):614-25.
42. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
43. Díez B, Miguel J, Colomer B, Estrella M, Misol C, Siso F, et al. Hipercolesterolèmia [Internet]. *Guies de Pràctica clínica: Guia Breu.* 2017.
44. Collaborators CTT (CTT). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.
45. Collaboration CTT (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
46. Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: An update for clinicians. *Circulation.* 2005;111(14):1847-54.

47. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2012.103p. Disponible en: [https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/06/Gu%C3%ADa\\_Dislipemias\\_2012.pdf](https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/06/Gu%C3%ADa_Dislipemias_2012.pdf).
48. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13(4):388-92.
49. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(06):442-8.
50. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):295-304.
51. J. Aranceta-Bartrina et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014 – 2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(6):579–587.
52. Aranceta J, Serra L, Foz M, Moreno B, y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin(Barc).* 2005;125(12):460-6.

53. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis—The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):537-47.
54. World Health Organization (WHO). *Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. Geneva; 2007.
55. Calderón, María Barquilla; Benitez M. Modificaciones de los estilos de vida y riesgo cardiovascular. *AMF*. 2019;15(3):124-32.
56. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes y Nutr (English ed) [Internet]*. 2017 [citado 24 de septiembre de 2019];64:15-22.
57. Wilkins E, L. W, Wickramasinghe K, P B. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition*. *Eur Hear Netw*. 2017;8-15; 94, 118, 127, 149, 162, 174.
58. Encuesta Nacional de Salud 2017. Determinantes de salud ( consumo de tabaco , exposición pasiva al humo de tabaco , alcohol , problemas medioambientales en la vivienda ) *Salud*. 2018;1-13.
59. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years; observations on male British doctors. *BMJ* .2004;328(7455):1519.
60. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:5855.
61. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*.2011;97(9):689 - 697.

62. Elosua R. Las funciones de riesgo cardiovascular: utilidades y limitaciones. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(02):77-79.
63. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):40-7.
64. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al. Evaluación de la validez de las funciones SCORE de bajo riesgo y calibrada para población española en las cohortes FRESCO. *Rev Española Cardiol.* 2018;71(4):274-82.
65. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de noviembre de 1995;333(20):1301-8.
66. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.*2002;360(9346):1623-30.
67. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288(23):2998-3007.
68. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*2004;364(9435):685-96.

69. ¿Estatinas para todos? Vol. 27, butlletí groc. 2014. p. 1-4.
70. Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*.1994;344(8934):1383-9.
71. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*.1995;333(20):1301-8.
72. LIPID study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med*.1998;339(19):1349-57.
73. Galve E. Estatinas postinfarto: Un beneficio incuestionable. Una estrategia terapéutica perfeccionable. *Arch Cardiol México*. 2002;72(1):58-67.
74. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk  $\geq 5$  or Framingham risk  $> 20$ : Post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32(1):75-83.
75. Troncoso Mariño A, Martín Cantera C. Novetats sobre estatines :Rosuvastatina i Pitavastatina. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2011;22(8):6.
76. Aguilera C, Bosch M, Llop R. Estatinas: l'altra cara de la moneda. Vol. 26, *Butlletí Groc*. 2014. p. 13-6.
77. Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(12):2001-9.

78. Pedro-Botet J, Climent E, Chillarón JJ, Toro R, Benaiges D, Flores-Le Roux JA. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(4):431-8.
79. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins : A study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):390-9.
80. McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI. Long-Term Statin Use and Risk of Ductal and Lobular Breast Cancer among Women 55 to 74 Years of Age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(9):1529 - 1537.
81. Ravnskov U, McCully KS, Rosch PJ. The statin-low cholesterol-cancer conundrum. *QJM An Int J Med.* 2011;105(4):383-8.
82. AEMPS. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Vol. 15012014, Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad. 2014.
83. Gonzalo SE. Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2017.
84. CADIME. Hipolipemiantes en prevención cardiovascular. *Bol Ter Andal.*2015;30(3).
85. INE. Proyecciones de Población 2016-2066 [Internet]. Vol. 2066. 2017.
86. INE. Proyecciones de Población 2018. Instituto Nacional de Estadística. 2018;2018:1-20.

87. Portal del Medicamento (Estatinas para prevención primaria de ECV ¿en mayores de 75 años). Disponible en:  
<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/estatinas-prevencion-primaria-ecv-mayores-75>.
88. Wallach Kildemoes H, Vass M, Hendriksen C, Andersen M. Statin utilization according to indication and age: A Danish cohort study on changing prescribing and purchasing behaviour. *Health Policy (New York)*;108(2-3):216-27.
89. Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, Supariwala AA, Shah NR. Appropriateness of statins in patients aged  $\geq 80$  years and comparison to other age groups. *Am J Cardiol*;110(10):1477-81.
90. Westendorp RGJ, Craen AJM De, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, Domburg R Van. cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors : *BMJ*. 2008;1-8.
91. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for Primary Prevention in Older Persons With Elevated C-Reactive Protein and Low to Average Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*.2010;152(8):488-96.
92. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
93. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*.2007;5(4):345-51.



94. Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, Kowalski J, Pawlicki L, Ahmed A, et al. Statin therapy in the elderly: A review. Arch Gerontol Geriatr.2010;50(1):114-8.
95. Institut Català de la Salut (ICS). Tecnologies de la informació i la comunicació. Departament de Salut. Disponible en: [http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits\\_actuacio/linies\\_dactuacio/tecnologies\\_i\\_informacio\\_i\\_comunicacio/](http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_actuacio/linies_dactuacio/tecnologies_i_informacio_i_comunicacio/)
96. Workbook: CAUSAS DE MUERTE1. Disponible en: <https://public.tableau.com/views/CAUSASDEMUERTE1/Dashboard1?:showVizHome=no&:embed=true>.
97. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. Am J Epidemiol. 2003;158(9):915-20.
98. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010;35(2):139-51.
99. Ojeda D, Gómez R, Burgos Á. ¿Qué son las puntuaciones de propensión? Rev Med Chil.2016;144(3):364-70.
100. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Matched Sampl Causal Eff. 2006;70(1):170-84.
101. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). Gac Sanit. 2008;22(3):179-87.
102. Gabriel Sánchez R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales

- factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: Estudio ERICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61(10):1030-40.
103. Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, Rodríguez Ruiz T, Borrás Bosch I, Fuentespina Vidal E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). Rev Esp Cardiol. 2005;58(12):1411-9.
104. Hippisley-Cox J, Ronan R. Obesity in the United Kingdom: Analysis of QRESEARCH. Disponible:  
[http://www.qresearch.org/Public\\_Documents/DataValidation/Obesity\\_in\\_the\\_UK.pdf](http://www.qresearch.org/Public_Documents/DataValidation/Obesity_in_the_UK.pdf).
105. Hippisley-Cox J, Ronan R. Diabetes in the United Kingdom: Analysis of QRESEARCH. Disponible:  
[http://www.qresearch.org/Public\\_Documents/DataValidation/Diabetes\\_in\\_the\\_UK\\_analysis\\_of\\_QRESEARCH\\_data.pdf](http://www.qresearch.org/Public_Documents/DataValidation/Diabetes_in_the_UK_analysis_of_QRESEARCH_data.pdf).
106. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smiath R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. Diabetes Care. 1997;20(6):935-42.
107. Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study; a public health perspective on cholesterol. Eur Heart J. 1999;20(11):796-802.
108. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ. 1998;316(7137):1043.
109. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J HJ. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-

- analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. *Lancet*.2007;370(9602):1829-39.
110. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy 20-year follow-up of west of Scotland coronary prevention study. *Circulation*. 2016;133(11):1073-80.
111. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*.2016;374(21):2021-31.
112. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: The ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):955-65.
113. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
114. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: Influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*.2011;171(5):404-10.
115. Howard B V, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary Heart Disease Risk Equivalence in Diabetes Depends on Concomitant Risk Factors. *Diabetes Care*. 2006;29(2):391-397.

116. Zoungas S. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
117. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA*.2011;305(24):2556-64.
118. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-1669.
119. Gotto AM. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol*.2003;26(4 Suppl 3):III3-12.

---

# ANNEX

Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:29-37.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.017>

©Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## **Introduction and objectives**

Information in primary care databases can be useful in research, but the validity of these data needs to be evaluated. We sought to analyze the validity of the data used in the EMMA study based on data from the Information System for the Development of Research in Primary Care.

## **Methods**

We compared the prevalence of cardiovascular risk factors observed in EMMA??hypertension, diabetes, hypercholesterolemia (and its treatments), obesity, and smoking??with equivalent data from the Registre Gironí del Cor (REGICOR), a population-based study that uses standardized methodology, in 2000. We also compared the incidence rates of vascular diseases and its association with these risk factors in a 5-year follow-up.

## **Results**

We analyzed data from 34 823 participants included in EMMA and 2540 REGICOR2000 study participants aged 35 to 74. The prevalence of risk factors did not differ significantly between the 2 studies, except for the prevalence of former smokers in men, which was higher in REGICOR2000 (24.7% [95% confidence interval, 23.9%-25.5%] vs 30.1% [95% confidence interval, 27.1%-33.1%]), and the proportion of patients with lipid-lowering and antihypertensive therapy, which was higher in EMMA (46.9% vs 32.7% and 8.7% vs 6.3%, respectively). There were no differences between the 2 studies when comparing the incidence of vascular diseases (2.1% in both studies in men and 1.18% [95% confidence interval, 0.7%-1.7%] in REGICOR2000 vs 0.75% [95% confidence interval, 0.64%-0.87%] in EMMA in women) and its association with risk factors.

## **Conclusions**

The prevalence of cardiovascular risk factors and their association with the incidence of vascular disease observed in the EMMA study are consistent with those observed in an epidemiological population-based study with a standardized methodology.

## **Keywords:**

Cardiovascular diseases, Risk factors, Validation studies, Databases



OPEN ACCESS

# Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study

Rafel Ramos,<sup>1-4</sup> Marc Comas-Cufí,<sup>1,2</sup> Ruth Martí-Lluch,<sup>1-3</sup> Elisabeth Balló,<sup>1-4</sup> Anna Ponjoan,<sup>1-3</sup> Lia Alves-Cabrato,<sup>1,2</sup> Jordi Blanch,<sup>1,2</sup> Jaume Marrugat,<sup>5,6</sup> Roberto Elosua,<sup>5,6</sup> María Grau,<sup>5,6</sup> Marc Elosua-Bayes,<sup>1,2</sup> Luis García-Ortiz,<sup>7</sup> Maria Garcia-Gil<sup>2-4</sup>

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: R Ramos, Carrer Maluquer Salvador, 11. 17002 Girona, Spain rramos.girona.ics@gencat.cat (ORCID 0000-0001-7970-5537)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2018;362:k3359 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3359>

Accepted: 17 July 2018

## ABSTRACT OBJECTIVE

To assess whether statin treatment is associated with a reduction in atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) and mortality in old and very old adults with and without diabetes.

## DESIGN

Retrospective cohort study.

## SETTING

Database of the Catalan primary care system (SIDIAP), Spain, 2006-15.

## PARTICIPANTS

46 864 people aged 75 years or more without clinically recognised atherosclerotic CVD. Participants were stratified by presence of type 2 diabetes mellitus and as statin non-users or new users.

## MAIN OUTCOME MEASURES

Incidences of atherosclerotic CVD and all cause mortality compared using Cox proportional hazards modelling, adjusted by the propensity score of statin treatment. The relation of age with the effect of statins was assessed using both a categorical approach, stratifying the analysis by old (75-84 years) and very old ( $\geq 85$  years) age groups, and a continuous analysis, using an additive Cox proportional hazard model.

## RESULTS

The cohort included 46 864 participants (mean age 77 years; 63% women; median follow-up 5.6 years). In participants without diabetes, the hazard ratios

for statin use in 75-84 year olds were 0.94 (95% confidence interval 0.86 to 1.04) for atherosclerotic CVD and 0.98 (0.91 to 1.05) for all cause mortality, and in those aged 85 and older were 0.93 (0.82 to 1.06) and 0.97 (0.90 to 1.05), respectively. In participants with diabetes, the hazard ratio of statin use in 75-84 year olds was 0.76 (0.65 to 0.89) for atherosclerotic CVD and 0.84 (0.75 to 0.94) for all cause mortality, and in those aged 85 and older were 0.82 (0.53 to 1.26) and 1.05 (0.86 to 1.28), respectively. Similarly, effect analysis of age in a continuous scale, using splines, corroborated the lack of beneficial statins effect for atherosclerotic CVD and all cause mortality in participants without diabetes older than 74 years. In participants with diabetes, statins showed a protective effect against atherosclerotic CVD and all cause mortality; this effect was substantially reduced beyond the age of 85 years and disappeared in nonagenarians.

## CONCLUSIONS

In participants older than 74 years without type 2 diabetes, statin treatment was not associated with a reduction in atherosclerotic CVD or in all cause mortality, even when the incidence of atherosclerotic CVD was statistically significantly higher than the risk thresholds proposed for statin use. In the presence of diabetes, statin use was statistically significantly associated with reductions in the incidence of atherosclerotic CVD and in all cause mortality. This effect decreased after age 85 years and disappeared in nonagenarians.

## Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death globally.<sup>1</sup> Older populations are especially vulnerable to CVD, with incidence and mortality rates almost three times higher in those older than 74 years than in younger people.<sup>2</sup> In addition, projections of population growth anticipate that people older than 74 years will represent more than 10% of the population in developed countries in 2050.<sup>3</sup> Consequently, prevention of CVD in this population will be a major worldwide health policy challenge during the next decades.

Evidence from randomised clinical trials and meta-analysis supports statin treatment for the secondary prevention of CVD in those aged 75 years and older.<sup>4-7</sup> Data from meta-analyses also support statins for the primary prevention of CVD in those aged 65 years or more.<sup>8,9</sup> This evidence does not, however, include people older than 74 years, and especially those older

## WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

The efficiency of statins in reducing any cardiovascular event and also cardiovascular mortality in secondary prevention in those aged 75 years or older is well established

Statin prescriptions to elderly patients have increased in recent decades

Evidence on the effects of statins in primary prevention in those older than 74 years and particularly in those aged 85 years or older is lacking

## WHAT THIS STUDY ADDS

Statins were not associated with a reduction in atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) or all cause mortality in primary prevention in people without diabetes older than 74 years independently of age subgroup

Statins were significantly related to a reduction in incidence of atherosclerotic CVD and in all cause mortality in people with type 2 diabetes mellitus; this effect was substantially reduced after the age of 85 and disappeared in nonagenarians

These results do not support the widespread use of statins in old and very old populations, but they do support treatment in those with diabetes who are younger than 85 years

than 84 years—an age group that is underrepresented in clinical trials and observational studies.<sup>10</sup> People aged 85 years and older represent a rapidly increasing portion of the population worldwide and many experience disease and disability, with heavy costs in health and social care.<sup>11</sup> Recent reports from post hoc secondary analyses of data from the Lipid-Lowering Trial component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) showed no benefit of pravastatin in primary prevention in adults aged 75 years and older.<sup>12</sup>

This concern also applies to older patients with type 2 diabetes mellitus—a particularly high risk group in primary prevention of CVD. Those with longstanding diabetes have a risk of coronary heart disease similar to that of patients with a history of coronary heart disease.<sup>13</sup> Still, the benefit of statins in primary prevention in older people with diabetes has not been sufficiently evaluated.<sup>14</sup> Notwithstanding this uncertainty, the number of prescriptions for statins in those aged 75 years or older have increased in recent decades.<sup>15 16</sup> Moreover, current recommendations of the most implemented guidelines on cardiovascular prevention classify almost all patients aged 75 years or older as eligible for statin treatment based on 10 year risk estimation, because CVD incidence (ie, risk) is highly dependent on age.<sup>17-20</sup>

The older population might also be more susceptible to adverse effects and drug interactions owing to comorbidities and polypharmacy, although these aspects have been poorly studied.<sup>21</sup> In this scenario, decisions on statin use in people older than 74 years are made individually and are not supported by high quality evidence; further research is needed.<sup>17</sup> We assessed whether the use of statins was associated with a reduced incidence of atherosclerotic CVD and mortality in older people initially free of CVD, by type 2 diabetes and age.

## Methods

We carried out a retrospective cohort study using data from the Spanish Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP). This is a clinical database of anonymised longitudinal patient records of more than six million people (80% of the Catalan population and 10% of the total population of Spain) registered in 274 primary care practices and with a total of 3414 general practitioners.<sup>22</sup> A subset of records from general practitioners who surpass predefined data quality standards<sup>23</sup> constitutes the SIDIAP<sup>Q</sup>, which provides research quality anonymised data on approximately two million patients, attended by 1365 general practitioners, yielding nearly 14 million person years of clinical data for 2005-15.

The information recorded includes demographic and lifestyle factors relevant to primary care settings (eg, body mass index, smoking status, alcohol use); clinical diagnoses, outcomes, and events (coded according to the international classification of diseases, 10th revision); referrals and hospital discharge information (international classification of diseases,

ninth revision); laboratory tests; and prescribed drugs that have been dispensed by community pharmacies. The high quality of SIDIAP<sup>Q</sup> data has been previously validated and the database has been widely used to study the epidemiology of several health outcomes.<sup>24-26</sup> Confidentiality in the SIDIAP<sup>Q</sup> database is rigorously assured by a standardised system of codification that involves all possible identifier variables, which are not available to investigators.

## Study population and criteria for inclusion and exclusion

All individuals registered on SIDIAP<sup>Q</sup> aged 75 years or older with at least one visit recorded in the electronic medical records during the 1.5 years before the index date were eligible for inclusion. We excluded those with a history of CVD, defined as any of several conditions: symptomatic peripheral arterial disease, ischaemic and haemorrhagic stroke, heart failure, and coronary heart disease, including non-fatal angina, non-fatal myocardial infarction, or cardiac revascularisation. We also excluded participants taking drugs to treat cardiac diseases (Anatomical Therapeutic Chemical code C01), those with type 1 diabetes and a history of lipid lowering treatment (statins or others), and, to avoid frailty bias, people with cancer, dementia, or paralysis, and those receiving dialysis, living in residential care, or with an organ transplant.

## Statin use

To prevent survivor bias and covariate measurement bias, we selected a “new users design” over “all statin users.”<sup>27</sup> We defined a new user as anyone who received statin treatment (simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin) for the first time ever, or who initiated statin treatment with no such pharmacy invoicing recorded during the previous 18 months. We included those with at least two invoices for statins during the enrolment period. In descriptive analysis, we stratified the exposure of patients to statins according to the cholesterol reduction capacity of these drugs: low ( $\leq 30\%$ ), moderate (31-40%), high (41-50%), and very high ( $>50\%$ ).<sup>28</sup>

## Study entry and follow-up

The study period started in July 2006, with enrolment to the end of December 2007 and follow-up to the end of December 2015. People who moved from the primary care practices that provide data to SIDIAP<sup>Q</sup>, were accordingly transferred from SIDIAP<sup>Q</sup> and thus considered to be lost to follow-up. For statin users, index date was the date of the first statin invoice; for non-users, we selected the index date at random according to the distribution of the index date for statin users.

## Outcomes

We identified the onset of cardiovascular diseases during follow-up using relevant SIDIAP<sup>Q</sup> codes in both primary care and hospital discharge records. Primary outcomes were total mortality and atherosclerotic CVD,



a composite of coronary heart disease (fatal and non-fatal angina, fatal and non-fatal myocardial infarction, or cardiac revascularisation), and stroke (fatal and non-fatal ischaemic stroke). We also considered coronary heart disease and ischaemic stroke separately, as secondary outcomes.

### Adverse effects

Liver toxicity and myopathy were considered attributable to statins if they occurred within 12 months of treatment initiation. If the diagnosis of new onset type 2 diabetes, cancer, and haemorrhagic stroke occurred after one year we considered these more likely to be associated with long term use and thus attributable to statin use.<sup>29</sup>

### Baseline covariates

We explored the variables associated with statin prescription to determine candidate variables for the propensity score of statin treatment. From SIDIAP<sup>Q</sup> we obtained data on age, sex, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, vascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, smoking, high alcohol consumption), other comorbidities at baseline (atrial fibrillation, arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism), other drugs (non-statin lipid lowering drugs, diuretics,  $\beta$  blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, antidiabetics, anti-inflammatory drugs, aspirin), and laboratory tests (total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, glycated haemoglobin, glomerular filtration rate). For each participant, we also recorded the number of visits and a deprivation index.<sup>30</sup>

### Statistical analysis

We present categorical variables as percentages and continuous variables as means (standard deviations) or their 95% confidence intervals, or medians (interquartile ranges), as appropriate.

The number of imputations performed was defined according to efficiency and reproducibility based on the fraction of missing information, which measures the impact of the overall missing percentage on the estimated hazard of interest (use of statin).<sup>31</sup> To replace missing baseline values of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, systolic and diastolic blood pressure, and body mass index, we used 10 multiple imputations by chained equations.<sup>31</sup> The supplementary file describes the process of multiple imputation and the variables considered in the models. Supplementary material (eTable1) describes the missing data patterns. In addition to incorporating the missing-at-random assumption, we compared case complete results with multiple imputation as a sensitivity analysis (see supplementary file).

Because of non-random treatment allocation, we used a logistic model based on potential confounding

covariates to calculate the propensity score of statin treatment (see supplementary file for details on the development and assessment of the propensity score model). We calculated the propensity score separately for participants with and without diabetes and also within each age group, and standardised differences before and after adjustment for propensity score. Variables with standardised differences  $<0.10$  were considered to be well balanced.

Using Cox proportional hazard regression models adjusted by propensity score, we calculated the hazard ratios of statin use for the outcome events. Participants were censored at the date of transfer from SIDIAP<sup>Q</sup> or at the end of the study period. For each group (based on age and type 2 diabetes status) in each imputed dataset we calculated 10 propensity scores and 10 hazard ratios. A pooled hazard ratio was then calculated according to Rubin's rules, with propensity score as covariate. To prevent residual confounding we performed additional regression adjustments after adjustment of propensity score. Variables that remained imbalanced after propensity score adjustment were also included in the models. The proportionality of hazards assumption was tested. We also calculated the absolute risk reductions and one year number needed to treat for one additional patient to survive without reaching an endpoint.

We analysed the data using a simulated intention to treat scenario, where subsequent changes in treatment of the participants who used or did not use statins did not modify the category of use or study ending time. In an additional sensitivity analysis, we used a Fine-Gray semiparametric proportional subdistribution hazards model for the main cardiovascular outcomes, considering all cause mortality as a competitive event. This model was also adjusted by the same propensity score used in the Cox model.

We stratified all the analyses by diabetic status. For the relation of age with effect of statins, we performed two parallel statistical analyses. The first was a categorical approach stratifying the analysis by age group: old (75-84 years) and very old ( $\geq 85$  years). The second was a continuous analysis using an additive Cox proportional hazard model. To model the effect of age in users and non-users separately we used thin plate regression splines.

All statistical analyses were carried out using R software.<sup>32 33</sup>

### Patient involvement

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in the design or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are plans to disseminate the results of the research to the relevant patient community.

### Results

Between July 2006 and December 2007, 46 864 people fulfilled the inclusion criteria, of whom 7502 (16.0%)

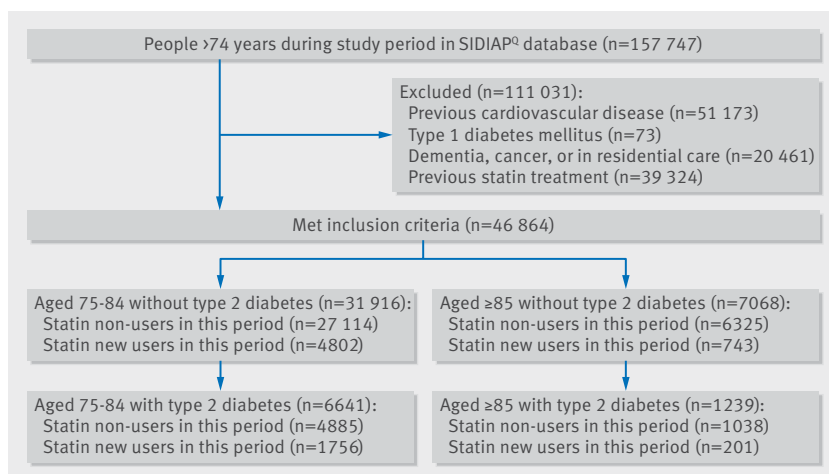


Fig 1 | Flowchart of participant selection. SIDIAP<sup>Q</sup>=Information System for the Development of Research in Primary Care

started statin treatment (fig 1). Median follow-up was 7.7 years (interquartile range 7.2-8.0 years). The highest fraction of missing information associated with the hazard of interest (use of statins) was less than 0.1. Therefore, 10 imputations would be enough to ensure efficiency and reproducibility. Table 1 shows the proportion of missing data for incomplete variables and a comparison of the complete case dataset and imputed dataset. Mean values of these variables remained similar after multiple imputations.

Of those participants included, 7880 (16.8%) had type 2 diabetes. Among those without diabetes, women constituted 64.4% and the mean age was 80.8 (SD 4.7) years. Overall, 58.8% of participants had hypertension, 11.5% were smokers, and 25.5% had hypercholesterolemia. Close to 85% of new users were treated with a statin of low or moderate capacity to reduce low density lipoprotein levels. Among participants with diabetes, 60.4% were women with a mean age of 80.5 (SD 4.3) years. Hypertension was

present in 76.2% of participants, 13.7% were smokers, and hypercholesterolemia was present in 29.2%. More than 85% of statin new users with type 2 diabetes were treated with a statin of low and moderate capacity to reduce low density lipoprotein levels.

Tables 2 and 3 show the baseline characteristics for statin new users and non-users by age group and presence of type 2 diabetes. After adjustment for propensity score, no statistically significant or clinically relevant standardised differences were observed.

### Statin effectiveness

Number of events, event rates per 1000 person years, and hazard ratios (95% confidence intervals) of coronary heart disease, stroke, atherosclerotic CVD, and mortality in the 75-84 years and 85 years or older age groups are presented for participants without diabetes (table 4) and for those with diabetes (table 5). The proportionality of hazards assumption was met in all the groups and for all the outcomes except for coronary heart disease in the population aged 85 or older with diabetes, in which case we considered a time exposure interaction in evaluating the Cox model.

In participants without diabetes, the hazard ratios for statin use were 0.94 (95% confidence interval 0.86 to 1.04) for atherosclerotic CVD and 0.98 (0.91 to 1.05) for all cause mortality in 75-84 year olds. Similarly, no benefit was observed for participants without diabetes aged 85 years and older: 0.93 (0.82 to 1.06) for atherosclerotic CVD and 0.97 (0.90 to 1.05) for all cause mortality. In participants with diabetes, the hazard ratios for statin use were 0.76 (0.65 to 0.89) for atherosclerotic CVD and 0.84 (0.75 to 0.94) for all cause mortality in 75-84 year olds. The one year number needed to treat was 164 for atherosclerotic CVD and 306 for all cause mortality. In participants with diabetes aged 85 years and older, the hazard ratios were 0.82 (0.53 to 1.26) for atherosclerotic CVD and 1.05 (0.86 to 1.28) for all cause mortality.

Table 1 | Mean (95% confidence interval) of variables with missing data in complete case dataset (observed values) and imputed dataset, by presence of diabetes

Variables	Missing values (%)	Observed values	Imputed values
Participants without diabetes:			
Total cholesterol (mmol/L)	12 432 (31.9)	5.5 (5.5 to 5.5)	5.4 (5.4 to 5.4)
HDL cholesterol (mmol/L)	17 028 (43.7)	1.6 (1.5 to 1.6)	1.5 (1.5 to 1.6)
LDL cholesterol (mmol/L)	17 138 (44.0)	3.4 (3.4 to 3.4)	3.3 (3.3 to 3.3)
Triglycerides (mmol/L)	15 849 (40.7)	1.3 (1.2 to 1.3)	1.2 (1.2 to 1.2)
Glucose (mmol/L)	12 125 (31.1)	5.3 (5.3 to 5.3)	5.3 (5.3 to 5.3)
Systolic blood pressure (mm Hg)	5 118 (13.1)	137.8 (137.6 to 138.0)	137.4 (137.2 to 137.6)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	5 436 (13.9)	74.8 (74.7 to 75.0)	75.1 (75.0 to 75.2)
Body mass index	10 752 (27.6)	28.6 (28.6 to 28.7)	28.1 (28.1 to 28.1)
Participants with diabetes:			
Total cholesterol (mmol/L)	1 279 (16.2)	5.2 (5.2 to 5.2)	5.2 (5.1 to 5.2)
HDL cholesterol (mmol/L)	1 599 (20.3)	1.4 (1.4 to 1.4)	1.4 (1.4 to 1.4)
LDL cholesterol (mmol/L)	1 606 (20.4)	3.2 (3.1 to 3.2)	3.1 (3.1 to 3.1)
Triglycerides (mmol/L)	1 478 (18.8)	1.5 (1.5 to 1.5)	1.5 (1.4 to 1.5)
Glucose (mmol/L)	1 183 (15.0)	7.8 (7.7 to 7.8)	7.7 (7.7 to 7.8)
Systolic blood pressure (mm Hg)	341 (4.3)	140.6 (140.2 to 141.1)	140.6 (140.2 to 140.9)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	408 (5.2)	74.7 (74.4 to 74.9)	74.6 (74.4 to 74.9)
Body mass index	801 (10.2)	29.4 (29.2 to 29.5)	29.2 (29.1 to 29.3)

HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein.

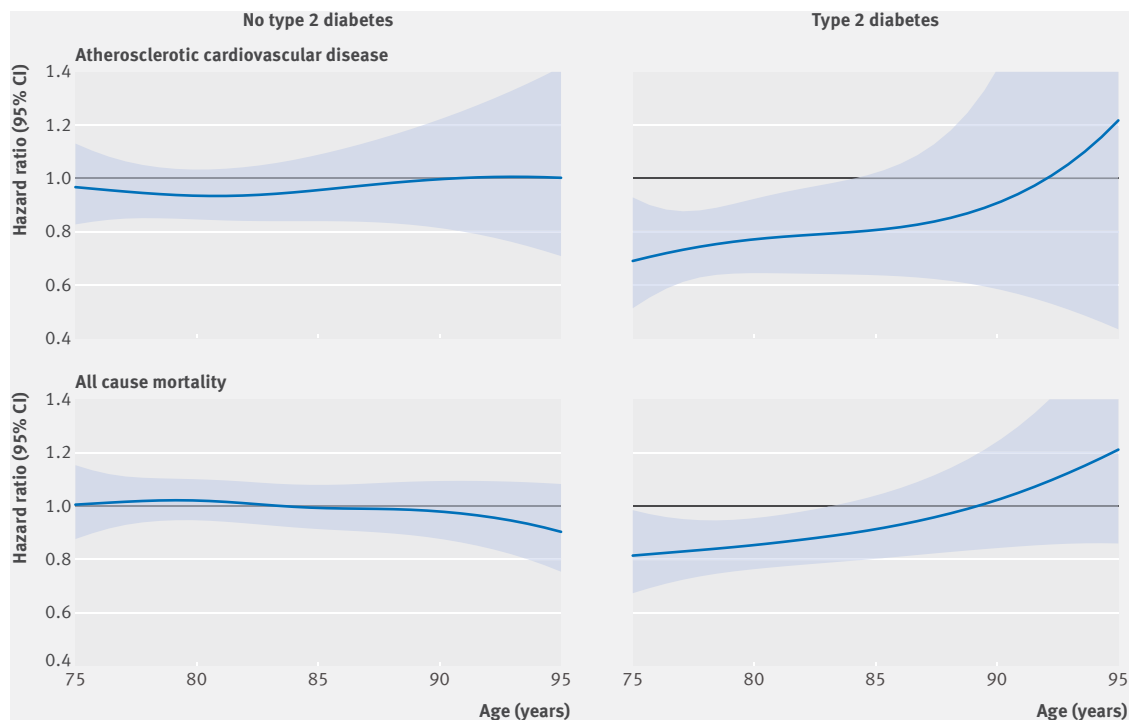


Fig 2 | Thin plate regression splines of hazard ratios of atherosclerotic cardiovascular disease and all cause mortality for statin use, by age, in participants with and without type 2 diabetes mellitus

Similarly, in the estimation of hazard ratios for each year of age (fig 2), those for the use of statins remained close to 1 in participants without diabetes and statistically non-significant, regardless of the age, for atherosclerotic CVD and all cause mortality. In contrast, in participants with diabetes the hazard ratios showed a statistically significant and clinically relevant (ranging from 0.7 to 0.8) reduction in atherosclerotic CVD. This reduction lost statistical significance at age 85 years. Statins also showed a protective effect against all cause mortality in participants with diabetes; however, this effect began to lose statistical significance at age 82 years and definitively disappeared in participants aged 88 years or more (fig 2).

The case complete analysis showed no statistically or clinically relevant differences from the hazard ratio obtained in the analysis of the dataset with multiple imputations (see supplementary eTable 2). The same occurred with the competing risk analysis, which did not differ from the Cox analysis (eTable 3). We observed no significant increase of adverse events attributable to statins (tables 4 and 5).

### Discussion

Our results show a lack of association between statin treatment and reduction in atherosclerotic CVD events or all cause mortality in the absence of type 2 diabetes mellitus in old and very old groups, although the incidence (ie, risk) of atherosclerotic CVD in both age groups (table 4) was significantly higher than the risk thresholds proposed for statin use in the guidelines for cardiovascular prevention.<sup>17-19</sup> In participants with diabetes, however, statins significantly reduced

the incidence of atherosclerotic CVD, by 24%, and all cause mortality, by 16%, in participants aged 75-84 years. No benefits were observed in participants with type 2 diabetes in aged 85 years or older. These results do not support the widespread use of statins in old and very old populations, but they do support statin treatment in selected people such as those aged 75-84 years with type 2 diabetes. Similarly, the analysis of the effect of age in a continuous scale using splines corroborated the lack of beneficial effect of statins for atherosclerotic CVD and for all cause mortality in participants without diabetes and older than 74 years. Statins showed a protective effect against atherosclerotic CVD in participants with diabetes, which began to lose statistical significance at age 85 years and definitively disappeared in those aged 92 years or older. Statins also showed a protective effect against all cause mortality in participants with diabetes, which began to lose statistical significance at 83 years of age and definitively disappeared in those aged 90 years or older. These results are clinically plausible because age itself may be the main contributor to death at these advanced ages. However, we acknowledge the limited sample size of the group of participants with diabetes aged 85 years or older, with few statin new users and few events and therefore with limited statistical power. We cannot rule out the possibility that this small sample was responsible for the lack of effect observed. Larger observational and clinical studies are needed to elucidate the effect of statins in this subgroup. In addition, the relatively low baseline low density lipoprotein cholesterol level in people with diabetes

**Table 2 | Baseline characteristics of statin new users and non-users without type 2 diabetes mellitus by age group, using standardised differences of the mean before and after adjustment for propensity score. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Characteristics	75-84 years				≥85 years			
	Statin non-users (n=27 114)	Statin new users (n=4802)	Standardised difference	Adjusted standardised difference	Statin non-users (n=6325)	Statin new users (n=743)	Standardised difference	Adjusted standardised difference
Mean (SD) age (years)	79.1 (2.8)	78.8 (2.7)	0.13	0.03	88.6 (3.2)	88.5 (3.2)	0.06	0.05
Men	10 086 (37.2)	16 766 (34.9)	0.05	0.01	19 100 (30.2)	2 244 (30.2)	-0.00	0.03
Smoker	3362 (12.4)	648 (13.5)	-0.03	0.01	424 (6.7)	58 (7.8)	-0.04	0.04
Hypertension	15 536 (57.3)	3155 (65.7)	-0.17	0.08	3713 (58.7)	496 (66.8)	-0.17	0.06
Hypercholesterolemia	5938 (21.9)	2607 (54.3)	-0.71	0.09	1069 (16.9)	314 (42.2)	-0.58	0.23
Obesity	9734 (35.9)	1801 (37.5)	-0.03	0.05	1493 (23.6)	203 (27.3)	-0.09	0.13
Mean (SD) body mass index	28.4 (4.6)	28.6 (4.6)	-0.06	0.05	27.6 (4.5)	27.1 (4.3)	-0.08	0.13
Mean (SD) pulse pressure	61.8 (14.6)	61.7 (14.8)	0.00	0.01	64.9 (16.4)	65.3 (16.9)	-0.02	0.03
Mean (SD) systolic blood pressure (mm Hg)	137.1 (16.2)	137.4 (16.3)	-0.02	0.02	138.5 (17.8)	138.9 (17.5)	-0.02	0.07
Mean (SD) diastolic blood pressure (mm Hg)	75.4 (9.1)	75.7 (9.2)	-0.03	0.05	73.6 (9.6)	73.5 (9.4)	0.01	0.07
Mean (SD) total cholesterol (mmol/L)	5.4 (0.9)	6.1 (1.1)	-0.78	0.16	5.2 (0.9)	5.9 (1.2)	-0.63	0.03
Mean (SD) LDL cholesterol (mmol/L)	3.3 (0.7)	3.9 (1.0)	-0.77	0.17	3.1 (0.8)	3.7 (1.0)	-0.64	0.03
Mean (SD) HDL cholesterol (mmol/L)	1.5 (0.4)	1.5 (0.4)	0.00	0.02	1.6 (0.4)	1.5 (0.4)	0.07	0.02
Mean (SD) serum triglycerides (mmol/L)	1.2 (0.5)	1.4 (0.7)	-0.36	0.02	1.2 (0.5)	1.4 (0.6)	-0.37	0.02
Drugs:								
Aspirin	2115 (7.8)	812 (16.9)	-0.28	0.13	841 (13.3)	198 (26.6)	-0.34	0.13
Diuretic	6209 (22.9)	1546 (32.2)	-0.21	0.10	1727 (27.3)	308 (41.4)	-0.30	0.13
β blocker	1898 (7.0)	586 (12.2)	-0.18	0.08	304 (4.8)	87 (11.7)	-0.25	0.07
ACE inhibitor/ARB	9354 (34.5)	2430 (50.6)	-0.33	0.16	2113 (33.4)	416 (56.0)	-0.47	0.15
Calcium channel blocker	2928 (10.8)	831 (17.3)	-0.19	0.13	797 (12.6)	166 (22.4)	-0.26	0.05
Non-statin lipid lowering drugs	434 (1.6)	192 (4.0)	-0.14	0.07	76 (1.2)	21 (2.8)	-0.12	0.06
Anti-inflammatory drugs	7321 (27.0)	1714 (35.7)	-0.19	0.09	1202 (19.0)	221 (29.8)	-0.25	0.13
Antidiabetes treatment	271 (1.0)	250 (5.2)	-0.25	0.13	51 (0.8)	49 (6.6)	-0.31	0.06
Statin by LDL reduction capacity:								
Low (≤30%)	—	331 (6.9)	—	—	—	65 (8.8)	—	—
Moderate (31-40%)	—	3755 (78.2)	—	—	—	549 (73.9)	—	—
High (41-50%)	—	691 (14.4)	—	—	—	127 (17.1)	—	—
Very high (>50%)	—	24 (0.5)	—	—	—	2 (0.3)	—	—
Comorbidities:								
Atrial fibrillation	1573 (5.8)	264 (5.5)	0.01	0.01	474 (7.5)	72 (9.7)	-0.08	0.04
COPD	2766 (10.2)	490 (10.2)	0.00	0.01	626 (9.9)	75 (10.1)	-0.01	0.05
Arthritis	352 (1.3)	62 (1.3)	-0.00	0.01	70 (1.1)	5 (0.7)	0.04	0.02
Asthma	1166 (4.3)	221 (4.6)	-0.01	0.02	196 (3.1)	24 (3.2)	-0.01	0.00
Hypothyroidism	1247 (4.6)	226 (4.7)	-0.01	0.00	221 (3.5)	27 (3.7)	-0.01	0.07
Mean (SD) No of visits	20.1 (23.2)	23.4 (23.7)	-0.14	0.10	18.4 (22.5)	19.6 (23.2)	-0.05	0.10
Deprivation index*:								
1 (most deprived)	2983 (11.0)	543 (11.3)	-0.01	0.02	841 (13.3)	114 (15.3)	-0.06	0.03
2	4013 (14.8)	768 (16.0)	-0.03	0.03	1012 (16.7)	126 (17.0)	-0.01	0.01
3	4636 (17.1)	912 (19.0)	-0.05	0.02	1082 (17.1)	121 (16.3)	0.02	0.03
4	4908 (18.1)	898 (18.7)	-0.02	0.04	993 (15.7)	117 (15.7)	0.00	0.06
5 (least deprived)	4826 (17.8)	826 (17.2)	0.02	0.01	85 (13.5)	106 (14.3)	-0.02	0.01

HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein; ACE=angiotensin converting enzyme; ARB=angiotensin receptor blocker; COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

\*Based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project).<sup>30</sup>

aged 85 years or older could have contributed to the observed lack of effect in this group.

A possible survival effect should also be considered. Study participants had reached age 75 years with no vascular disease, which could partially explain the limited effect size of statin treatment observed in this population. Finally, we cannot dismiss the possibility that a proportion of non-statin users might have taken statins previous to the washout period, potentially allowing a lagged effect of some statins that could partially explain the observed lack of differences between users and non-users without type 2 diabetes.<sup>34</sup>

It is rather complex to establish a precise cut-off point for the age at which statins no longer have a

beneficial effect in people with diabetes. However, in our data the effect was substantially reduced after age 85 years and disappeared in nonagenarians.

### Comparison with other studies

The effectiveness of statins for primary prevention in people aged 75 years or older has elicited wide controversy.<sup>35</sup> The only clinical trial specifically designed for elderly people, the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), included patients aged 70-82 years (mean 75 years), with a high proportion of participants in secondary prevention of CVD. Although no beneficial effect was found in the subanalysis including only participants in primary prevention.<sup>36</sup>

**Table 3 | Comparison of baseline characteristics of statin new users and non-users with type 2 diabetes mellitus by age group, using standardised differences of the mean before and after adjustment for propensity score. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Characteristics	75-84 years				≥85 years			
	Statin non-users (n=4885)	Statin new users (n=1756)	Standardised difference	Adjusted standardised difference	Statin non-users (n=1038)	Statin new users (n=201)	Standardised difference	Adjusted standardised difference
Mean (SD) age (years)	79.2 (2.8)	78.8 (2.6)	0.16	0.04	88.2 (2.7)	88.2 (2.8)	-0.03	0.15
Men	2052 (42.0)	680 (38.7)	0.07	0.04	332 (32.0)	66 (32.8)	-0.02	0.20
Smoker	718 (14.7)	270 (15.4)	-0.02	0.04	85 (8.2)	13 (6.5)	0.07	0.01
Hypertension	3669 (75.1)	1377 (78.4)	-0.08	0.02	787 (75.8)	166 (82.6)	-0.17	0.10
Hypercholesterolemia	1065 (21.8)	938 (53.4)	-0.70	0.05	233 (22.4)	7 (39.3)	-0.37	0.02
Obesity	2262 (46.3)	867 (49.4)	-0.06	0.01	345 (33.2)	77 (38.2)	-0.10	0.03
Mean (SD) body mass index	29.4 (4.8)	29.7 (4.7)	-0.08	0.00	27.5 (4.4)	28.2 (4.3)	-0.17	0.04
Mean (SD) pulse pressure	65.4 (15.5)	65.9 (16.3)	-0.03	0.02	68.0 (17.4)	66.3 (15.2)	0.11	0.02
Mean (SD) systolic blood pressure (mm Hg)	140.3 (17.2)	141.0 (18.0)	-0.04	0.01	141.0 (18.5)	138.7 (16.7)	0.13	0.02
Mean (SD) diastolic blood pressure (mm Hg)	74.9 (9.6)	75.1 (9.6)	-0.03	0.02	73.0 (9.9)	72.4 (10.6)	0.05	0.01
Mean (SD) total cholesterol (mmol/L)	5.0 (0.8)	5.8 (1.1)	-0.84	0.20	5.0 (0.9)	5.5 (1.1)	-0.42	0.22
Mean (SD) LDL cholesterol (mmol/L)	3.0 (0.7)	3.7 (0.9)	-0.85	0.17	3.0 (0.7)	3.3 (1.0)	-0.40	0.19
Mean (SD) HDL cholesterol (mmol/L)	1.4 (0.4)	1.4 (0.4)	0.05	0.06	1.4 (0.4)	1.4 (0.3)	0.15	0.04
Mean (SD) serum triglycerides (mmol/L)	1.4 (0.7)	1.7 (0.8)	-0.38	0.06	1.4 (0.7)	1.6 (0.9)	-0.33	0.04
Drugs:								
Aspirin	1045 (21.4)	543 (30.9)	-0.22	0.16	227 (21.9)	73 (36.3)	-0.32	0.09
Diuretic	1382 (28.3)	567 (32.3)	-0.09	0.05	324 (31.2)	81 (40.3)	-0.19	0.11
β blocker	474 (9.7)	216 (12.3)	-0.08	0.02	63 (6.1)	21 (10.5)	-0.16	0.05
ACE inhibitor/ARB	2716 (55.6)	1198 (68.2)	-0.26	0.12	548 (52.8)	143 (71.1)	-0.38	0.13
Calcium channel blocker	933 (19.1)	397 (22.6)	-0.09	0.09	216 (20.8)	69 (34.3)	-0.31	0.09
Non-statin lipid lowering drugs	220 (4.5)	104 (5.9)	-0.07	0.07	23 (2.2)	9 (4.5)	-0.13	0.09
Anti-inflammatory drugs	1329 (27.2)	536 (30.5)	-0.07	0.06	212 (20.4)	52 (25.9)	-0.13	0.12
Antidiabetes treatment	3136 (64.2)	1282 (73.0)	-0.19	0.11	608 (58.6)	130 (64.7)	-0.13	0.02
Statin by LDL reduction capacity:								
Low (≤30%)	—	107 (6.1)	—	—	—	11 (5.5)	—	—
Moderate (31-40%)	—	1398 (79.6)	—	—	—	150 (74.6)	—	—
High (41-50%)	—	248 (14.1)	—	—	—	39 (19.4)	—	—
Very high (>50%)	—	4 (0.2)	—	—	—	1 (0.5)	—	—
Comorbidities:								
Atrial fibrillation	366 (7.5)	11 (6.6)	0.04	0.04	99 (9.5)	20 (10.0)	-0.01	0.06
COPD	542 (11.1)	170 (9.7)	0.05	0.00	98 (9.4)	20 (10.0)	-0.02	0.05
Arthritis	49 (1.0)	18 (1.0)	0.00	0.03	7 (0.7)	2 (1.0)	-0.03	0.08
Asthma	215 (4.4)	81 (4.6)	-0.01	0.00	44 (4.2)	6 (3.0)	0.07	0.05
Hypothyroidism	225 (4.6)	105 (6.0)	-0.06	0.02	44 (4.2)	7 (3.5)	0.04	0.09
Mean (SD) No of visits	28.1 (29.0)	30.4 (28.3)	-0.08	0.09	24.9 (26.4)	27.1 (26.6)	-0.09	0.10
Deprivation index*:								
1 (most deprived)	449 (9.2)	162 (9.2)	0.00	0.03	127 (12.2)	28 (13.9)	-0.05	0.09
2	664 (13.6)	242 (13.8)	-0.00	0.02	154 (14.8)	33 (16.4)	-0.04	0.11
3	860 (17.6)	307 (17.5)	0.00	0.01	184 (17.7)	40 (19.9)	-0.06	0.04
4	962 (19.7)	335 (19.1)	0.02	0.02	180 (17.3)	24 (11.9)	0.15	0.03
5 (least deprived)	1006 (20.6)	393 (22.4)	-0.04	0.01	184 (17.7)	27 (13.4)	0.06	0.03

HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein; ACE=angiotensin converting enzyme; ARB=angiotensin receptor blocker; COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

\*Based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project).<sup>30</sup>

There are studies supporting the benefit of statins on cardiovascular disease but not on mortality. Within the JUPITER trial (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), a subanalysis of patients older than 70 years (median 74 years), showed a 39% reduction of CVD in participants treated with statins, but no beneficial effect on mortality.<sup>37</sup> Two meta-analyses have also addressed the statin effect in cardiovascular primary prevention.<sup>89</sup> Savarese et al included participants older than 65 years (mean 73 years) and found that statins were associated with a statistically significant reduction in the incidence of myocardial infarction and stroke but not in overall mortality.<sup>8</sup> Teng et al also included patients older than 65 years (mean 72.7 years), but found statins to be significantly effective only in reducing the

incidence of myocardial infarction but not of stroke or overall mortality.<sup>9</sup>

Finally, the HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) trial assessed the benefit of statins in those aged 65 years or older (mean 70.8 years) and found a protective effect on the incidence of the composite outcome including death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction or stroke.<sup>38</sup>

Extrapolations of these findings to the population aged 75 years or older should be done with caution because all these studies included a large proportion of participants younger than 75 years, leading the results towards the beneficial effect of statins observed in younger people. In a recently published post hoc analysis of the ALLHAT-LLT study,<sup>12</sup> which included patients with both hyperlipidaemia and hypertension, the authors performed a subanalysis including

**Table 4 | Hazard ratios of incident cardiovascular events and mortality and one year number needed to treat to prevent one event by use of statins in participants without type 2 diabetes mellitus by age group: intention to treat analysis**

Variables	Statin non-users		Statin new users		Hazard ratio (95% CI)	NNT
	No of events	Incidence rate/ 1000 person years (95% CI)	No of events	Incidence rate/ 1000 person years (95% CI)		
<b>75-84 years</b>		n=27 114		n=4802		
Outcomes of interest:						
Coronary heart disease	1328	7.1 (6.7 to 7.5)	270	8.2 (7.2 to 9.1)	0.94 (0.81 to 1.09)	—
Stroke	2066	11.2 (10.7 to 11.6)	364	11.1 (9.9 to 12.2)	0.94 (0.83 to 1.07)	—
Atherosclerotic CVD	3229	17.8 (17.2 to 18.4)	600	18.8 (17.3 to 20.3)	0.94 (0.86 to 1.04)	—
All cause mortality	7075	37.0 (36.1 to 37.8)	1109	32.6 (30.7 to 34.5)	0.98 (0.91 to 1.05)	—
Adverse effects:						
Cancer	4125	27.3 (26.5 to 28.2)	730	27.1 (25.2 to 29.1)	1.02 (0.93 to 1.11)	—
Haemorrhagic stroke	639	3.9 (3.6 to 4.2)	98	3.4 (2.7 to 4.0)	0.89 (0.70 to 1.13)	—
Diabetes	2133	13.8 (13.2 to 14.4)	430	15.8 (14.3 to 17.3)	1.02 (0.90 to 1.15)	—
Hepatotoxicity	13	0.5 (0.2 to 0.7)	2	0.4 (–0.2 to 1.0)	1.01 (0.20 to 4.99)	—
Myopathy	12	0.5 (0.2 to 0.7)	0	0.0 (0.0 to 0.0)	—	—
<b>≥85 years</b>		n=6325		n=743		
Outcomes of interest:						
Coronary heart disease	254	7.6 (6.7 to 8.5)	38	9.6 (6.5 to 12.6)	0.84 (0.58 to 1.24)	—
Stroke	581	17.8 (16.3 to 19.2)	83	21.7 (17.0 to 26.3)	1.10 (0.85 to 1.41)	—
Atherosclerotic CVD	801	24.9 (23.2 to 26.6)	115	30.6 (25.0 to 36.2)	1.00 (0.80 to 1.24)	—
All cause mortality	4077	120.0 (116.3 to 123.7)	471	116.2 (105.7 to 126.8)	1.00 (0.90 to 1.11)	—
Adverse effects:						
Cancer	734	28.5 (26.4 to 30.6)	87	28.6 (22.6 to 34.6)	0.92 (0.72 to 1.17)	—
Haemorrhagic stroke	145	5.3 (4.4 to 6.1)	19	5.8 (3.2 to 8.4)	1.13 (0.67 to 1.92)	—
Diabetes	336	12.6 (11.3 to 14.0)	41	13.1 (9.1 to 17.1)	0.87 (0.60 to 1.26)	—
Hepatotoxicity	0	—	0	—	—	—
Myopathy	7	1.1 (0.3 to 2.0)	0	—	—	—

CVD=cardiovascular disease.

726 people aged 75 years or older (375 receiving pravastatin and 351 receiving usual care) and found no reduction in all cause mortality or in CVD. Our results in participants without type 2 diabetes are in line with those of the ALLHAT-LLT study.

However, no previous studies had specifically analysed the effect of statins in people with diabetes aged 75 years or older, and we found a different scenario from that observed in participants without type 2 diabetes: the observed benefits were not only statistically significant but also clinically relevant, because statin treatment was associated with an absolute reduction in cardiovascular events of about 7 per 1000 people treated for one year and more than 3 per 1000 individuals treated for one year in overall mortality in the group aged 75-84 years. These results are in accordance with the idea that diabetes increases the risk of vascular events and mortality regardless of age, and this increase is even more pronounced in people who have had diabetes long term,<sup>39</sup> or when multiple cardiovascular risk factors coexist,<sup>40</sup> as is common among older people. In our study, participants with type 2 diabetes had a higher prevalence of other cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, tobacco use, obesity) than the general population of the same age (tables 2 and 3), and the incidence of cardiovascular disease in those with diabetes was more than 50% higher than in those without diabetes.

#### Implications of findings

Our results support the need to individualise the decision making process about statin treatment in

old and very old populations. Tools exist to predict CVD risk in patients aged up to 79 years,<sup>19</sup> or even 84 years,<sup>41</sup> but older populations are heterogeneous, with diverse life expectancy, different degrees of frailty or special comorbid conditions, and use of drug combinations. Thus, specific risk prediction tools are more appropriate for these older people.<sup>42</sup> Shorter term (ie, five year) prediction tools may be reasonable in older people, because life expectancy at older ages is limited.<sup>43</sup> Inclusion of information about functional capacity in the risk prediction also could make sense because Cruz et al reported that everyday functional capacity has a greater impact on 10 year mortality risk in very old people compared with traditional cardiovascular risk factors.<sup>44</sup>

Following current guidelines, most of the population in our study would be suitable candidates for statin treatment because the incidence of CVD in the control group was well above the risk threshold of 10%. However, statins were only protective in those with type 2 diabetes and younger than 85 years. Thus, our results do not support these recommendations in old and very old people without diabetes, and they raise an important question: whether the current risk threshold for statin indication (10% risk of atherosclerotic CVD at 10 years) is appropriate in this population.

#### Adverse effects

Statin use was not associated with an increased risk of myopathy, liver toxicity, or incidence of type 2 diabetes. An increased incidence of diabetes,<sup>45 46</sup> myopathy,<sup>47</sup> and hepatopathy<sup>48</sup> has been reported, mostly in intensive regimens; in our study, 85% of

**Table 5 | Hazard ratios of incident cardiovascular events and mortality and one year number needed to treat to prevent one event by use of statins in participants with type 2 diabetes mellitus by age group: intention to treat analysis**

Variables	Statin non-users		Statin new users		Hazard ratio (95% CI)	NNT
	No of events	Incidence rate/ 1000 person years (95% CI)	No of events	Incidence rate/ 1000 person years (95% CI)		
<b>75-84 years</b> n=4885						
Outcomes of interest:						
Coronary heart disease	385	12.4 (11.2 to 13.7)	125	10.6 (8.7 to 12.5)	0.75 (0.60 to 0.94)	341
Stroke	525	17.1 (15.6 to 18.5)	165	14.2 (12.0 to 16.4)	0.81 (0.66 to 0.99)	384
Atherosclerotic CVD	865	29.2 (27.2 to 31.1)	271	24.0 (21.1 to 26.8)	0.76 (0.65 to 0.89)	164
All cause mortality	1752	54.5 (52.0 to 57.1)	503	41.5 (37.9 to 45.2)	0.84 (0.75 to 0.94)	306
Adverse effects:						
Cancer	733	29.3 (27.2 to 31.4)	258	26.7 (23.4 to 30.0)	0.93 (0.79 to 1.10)	—
Haemorrhagic stroke	157	5.8 (4.9 to 6.7)	49	4.8 (3.4 to 6.1)	0.96 (0.67 to 1.38)	—
Hepatotoxicity	1	0.2 (-0.2 to 0.6)	3	0.6 (-0.1 to 1.3)	—	—
Myopathy	1	0.2 (-0.2 to 0.6)	0	—	—	—
<b>≥85 years</b> n=1038						
Outcomes of interest:						
Coronary heart disease	57	11.5 (8.5 to 14.6)	14	13.9 (6.6 to 21.1)	1.15 (0.58 to 2.28)	—
Stroke	107	22.1 (17.9 to 26.3)	16	15.8 (8.1 to 23.6)	0.66 (0.37 to 1.17)	—
Atherosclerotic CVD	159	33.5 (28.2 to 38.7)	30	30.6 (19.6 to 41.5)	0.82 (0.53 to 1.26)	—
All cause mortality	696	137.0 (126.8 to 147.2)	140	134.6 (112.3 to 156.9)	1.05 (0.86 to 1.28)	—
Adverse effects:						
Cancer	117	31.0 (25.4 to 36.7)	17	21.3 (11.2 to 31.4)	0.64 (0.37 to 1.10)	—
Haemorrhagic stroke	18	4.4 (2.4 to 6.5)	6	7.3 (1.4 to 12.8)	1.96 (0.67 to 5.75)	—
Hepatotoxicity	0	—	—	—	—	—
Myopathy	1	1.0 (-0.98 to 3.0)	0	—	—	—

CVD=cardiovascular disease.

statin regimens were of low to medium potency. Additionally, mild myopathy or hepatopathy could be underestimated in electronic medical records. In line with previous studies, our results showed no increased risk of cancer or haemorrhagic stroke associated with statin use.<sup>49 50</sup> Even so, the possibility that longer duration of statin use might have shown an increased incidence of diabetes, cancer, or haemorrhagic stroke cannot be dismissed.

### Study characteristics and limitations that merit consideration

A major strength of this study was the high quality, internally validated, database of electronic medical records that provided a large sample size, ensured high external validity,<sup>24</sup> and reflected real life clinical conditions by including participants often excluded from clinical trials. For instance, the high proportion of women in our study coincides with the general population in this age group.<sup>51</sup> Furthermore, data on statin use were obtained from official pharmacy invoicing records of the national health service.

Several general limitations are inherent to observational studies using medical records. Firstly, residual confounding is a possibility, especially by indication; we used a new users design and then adjusted by propensity score in each age group and stratum of type 2 diabetes status. Additionally, we used sample restriction (excluding patients with cancer, dementia, or paralysis and those receiving dialysis, in residential care, or with an organ transplant) to reduce the healthy user bias.<sup>52</sup> Despite these efforts, we acknowledge that some residual confounding might exist. This would affect the results because propensity score adjustment can account for some confounding

but not all. The lack of data indicating ethnicity is another limitation of the study. Our database does not include this variable. Although ethnicity could potentially affect the study results, it is reasonable to assume that the study population is mostly white. In Catalonia, the immigrant population is known to represent a small percentage (<3.5%) of the reference population older than 74 years—that is, most of the population is white. Secondly, missing data can influence results. We imputed the missing values of the continuous variables in the study to avoid the selection bias that might occur when excluding such records.

The percentage of missing data ranged from 4.3% (systolic blood pressure) to 20.4% (low density lipoprotein cholesterol) in participants with type 2 diabetes, and from 13.1% (systolic blood pressure) to 43.9% (low density lipoprotein cholesterol) in participants without diabetes, and the characteristics of the complete case analysis did not differ from those of the imputed data (eTable 2). Thirdly, we could not analyse the effect of statins on cardiovascular death, as cause of death is not available in the SIDIAP<sup>Q</sup> database. We also cannot exclude some underreporting of outcomes, which could lead to non-differential misclassification and reduce statistical power, biasing the results towards the null hypothesis. This issue is especially relevant for the incidence of hepatotoxicity, myopathy, myalgia, fatigue, or weakness, which have an important impact on older people's quality of life. Future studies should strive to involve patients in evaluating statin use to capture their point of view and experience with the drug. Fourthly, we applied prescription time-distribution matching; random index dates were assigned to the non-users matching the distribution of the users' date of first prescription.<sup>53</sup>

This prevents an imbalance in prescription time-distribution between the two groups, which can generate a survival bias.<sup>53</sup> Finally, limited statistical power was a weakness in our study, which restricts the possibility of performing a comparative analysis of some subgroups, such as patients receiving treatment with high or very high versus moderate to low intensity statins.

These results, based on observational data, may not provide enough grounds for direct clinical recommendations, but they do show the need for randomised clinical trials to further elucidate this problem. Statins for Reducing Events in the Elderly (STAREE study) is a promising ongoing trial on CVD primary prevention that compares atorvastatin (40 mg) with placebo in healthy people older than 70 years,<sup>54</sup> but until publication of the STAREE results, expected in 2022, our findings may help to make decisions in clinical practice. Ethnicity differences, sociocultural aspects, lifespan, and characteristics of health systems should be considered when extrapolating these results to other countries. The population lifespan in Catalonia at birth (83.2 years) is higher than the average lifespan in Europe (80.6 years),<sup>51</sup> and the public health system provides universal healthcare, including prescriptions, to the whole population, including the present study population ( $\geq 74$  years old).

### Conclusions

The effect of statin treatment in primary prevention in the older population varies depending on the presence of type 2 diabetes. Statins were not associated with a reduction in atherosclerotic CVD or in all cause mortality in participants without diabetes aged 75 years or older and free of clinical CVD. In participants with type 2 diabetes, however, statins were significantly related to a reduction in the incidence of atherosclerotic CVD and in all cause mortality. This effect was substantially reduced after the age of 85 years and disappeared in nonagenarians.

These results do not support the widespread use of statins in old and very old populations, but they do support treatment in those with type 2 diabetes younger than 85 years.

### AUTHOR AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Catalonia, Spain

<sup>2</sup>ISV Research Group. Research Unit in Primary Care, Primary Care Services, Girona. Catalan Institute of Health, Catalonia, Spain

<sup>3</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Catalonia, Spain

<sup>4</sup>Department of Medical Sciences, School of Medicine, University of Girona, Spain

<sup>5</sup>Registre Gironí del COR Group (REGICOR); Cardiovascular, Epidemiology and Genetics Research Group (EGEC), Municipal Institute for Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

<sup>6</sup>CIBER of Cardiovascular Diseases, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>7</sup>Institute of Biomedical Research of Salamanca, Primary Care Research Unit, the Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service-SACYL, and Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain

We thank the Registry of the Minimum Basic Data Set, Services and Quality Area, Catalan Health Service, for providing hospital discharge

data. This paper has not been prepared in collaboration with these registries and thus it does not necessarily reflect their opinions or points of view. Only the authors take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. We also thank Elaine Lilly for revising the English.

**Contributors:** RR, MG-G, and MC-C conceived and designed the study. MC-C and JB acquired the data. All authors analysed and interpreted the data. RR and MG-G drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content. MC-C, JB, and MG-G carried out the statistical analysis. RR and MG-G obtained funding. RM-L, AP, LA-C, JB, and ME-B provided administrative, technical, or material support. RR, MG-G, MC-C, and EB supervised the study. RR and MG-G are guarantors. The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

**Funding:** This project was supported by clinical research grants from the Ministerio de Salud (EC11-267); Spain's Ministry of Science and Innovation through the Carlos III Health Institute, co-financed with European Union ERDF funds (Network for Prevention and Health Promotion in primary Care (RedIAPP RD16/0007/0004); the Red de Investigación Cardiovascular (RD12/0042/0061, RD12/0042/0013) and Miguel Servet Contract CP12/03287); and by the Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Agency for Management of University and Research Grants (2014 SGR 240; 2017 SGR 1146). The sponsors had no role in the design and conduct of the study; the collection, management, analysis, or interpretation of the data; or the preparation, review, or approval of the manuscript.

**Competing interests:** All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at [www.icmje.org/doi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/doi_disclosure.pdf) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

**Ethical approval:** Ethics approval for observational research using SIDIAP<sup>Q</sup> data was obtained from the local ethics committee. Informed consent of individual patients was not required as anonymised information was obtained from medical records. In the SIDIAP<sup>Q</sup> database, confidentiality is rigorously assured by a standardised system of codification that involves all possible identifier variables, which are not available to investigators.

**Data sharing:** No additional data available.

**Transparency:** The lead author (RR) affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

- 1 Statistics WH. Geneva. World Health Organization, 2015. [cited 2018 Jan 7], [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2015/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/).
- 2 Marrugat J, Sala J, Manresa JM, et al, REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol* 2004;19:231-7. doi:10.1023/B:EJEP.0000020446.57845.b0
- 3 Ageing WP. 1950-2050. New York. United Nations, 2001. [cited 2018 Jan 10], <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>.
- 4 Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-8. doi:10.1161/01.CIR.96.12.4211
- 5 Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9. doi:10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00002
- 6 Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931-40. doi:10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00007



- 7 Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.063
- 8 Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.069
- 9 Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2015;32:649-61. doi:10.1007/s40266-015-0290-9
- 10 Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 2012;7:e33559. doi:10.1371/journal.pone.0033559
- 11 Collerton J, Davies K, Jagger C, et al. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study. *BMJ* 2009;339:b4904. doi:10.1136/bmj.b4904
- 12 Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al, ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:955-65. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1442
- 13 Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med* 2016;31:387-93. doi:10.1007/s11606-015-3556-3
- 14 Olafsdottir E, Apelund T, Sigurdsson G, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study. *BMJ Open* 2011;1:e000132. doi:10.1136/bmjopen-2011-000132
- 15 Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015;314:1818-31. doi:10.1001/jama.2015.13766
- 16 O'Keefe AG, Nazareth I, Petersen I. Time trends in the prescription of statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom: a cohort study using The Health Improvement Network primary care data. *Clin Epidemiol* 2016;8:123-32. doi:10.2147/CLEP.S104258
- 17 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- 18 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. CG181. London: NICE (UK); 2014. [cited 2018 Jan 15]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
- 19 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935-59. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005
- 20 Ueda P, Lung TW, Clarke P, Danaei G. Application of the 2014 NICE cholesterol guidelines in the English population: a cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract* 2017;67:e598-608. doi:10.3399/bjgp17X692141
- 21 Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjjidic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:513-21. doi:10.1007/s00228-016-2011-7
- 22 Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, et al, Grupo SIDIAP. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc)* 2012;138:617-21.
- 23 García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135-45.
- 24 Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:29-37. doi:10.1016/j.rec.2011.07.016
- 25 Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:630-40. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.052
- 26 García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol* 2016;10:134-42. doi:10.1016/j.jacl.2015.10.007
- 27 Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20. doi:10.1093/aje/kwg231
- 28 Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
- 29 Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:99-109. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03308.x
- 30 Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project)]. *Gac Sanit* 2008;22:179-87.
- 31 White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377-99. doi:10.1002/sim.4067
- 32 R Development Core Team. (2011). R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing (Austria); 2011 [cited 2017 Aug 25] <http://www.R-project.org/>.
- 33 Stef van Buuren. Karin Groothuis-Oudshoorn. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1-67.
- 34 Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014
- 35 Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-44. doi:10.1001/jama.2014.10924
- 36 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-X
- 37 Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96, W174. doi:10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005
- 38 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al, HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176
- 39 Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10. doi:10.1001/archinternmed.2011.2
- 40 Howard BV, Best LG, Galloway JM, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7. doi:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1299
- 41 Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25
- 42 Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al, SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093-103. doi:10.1177/2047487315588390
- 43 Life expectancy at birth, at 65, and 75 years of age by sex, race and Hispanic origin. Health, United States, 2016. Atlanta: National Center for Health Statistics (US); 2016 [cited 2018 Jan 21]. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/life-expectancy.htm>.
- 44 Cruz M, Covinsky K, Widera EW, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Predicting 10-year mortality for older adults. *JAMA* 2013;309:874-6. doi:10.1001/jama.2013.1184
- 45 Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6
- 46 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64. doi:10.1001/jama.2011.860
- 47 Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69. doi:10.1016/S0140-6736(10)60310-8

- 48 Gotto AM Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol* 2003;26(Suppl 3):III3-12. doi:10.1002/clc.4960261503
- 49 Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849
- 50 McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56. doi:10.1161/STROKEAHA.112.655894
- 51 Idescat.cat. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya (Spain); 2018 [cited 2018 May 11]. <http://www.idescat.cat/>.
- 52 McGrath LJ, Ellis AR, Brookhart MA. Controlling Time-Dependent Confounding by Health Status and Frailty: Restriction Versus Statistical Adjustment. *Am J Epidemiol* 2015;182:17-25. doi:10.1093/aje/kwu485
- 53 Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Pilote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol* 2005;162:1016-23. doi:10.1093/aje/kwi307
- 54 NIH. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE); 2014 [cited 2018 Jan 26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>.

**Supplementary information:** additional material