

Efectividad de los Inhibidores del Eje Renina-Angiotensina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en **CAT**alunya. Estudio de cohortes **IERACAT**

JORNADES DOCTORALS 2017

Rosa Morros Pedrós



ANTECEDENTS

- La coexistència de diabetis mellitus tipus 2 (DM2) i hipertensió arterial (HTA) accelera l'aparició de malaltia cardiovascular, e incrementa el risc de complicacions microvasculars, especialment la nefropatia i la retinopatia.
- Els inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i els antagonistes de l'angiotensina II (ARA II) comparteixen la majoria d'indicacions però no tenim moltes evidències comparatives directes entre IECA i ARA II
- Son els fàrmacs recomanats en el tractament de la HTA i proteïnúria en els pacients amb DM2, els IECA com a primera elecció i els ARAII com a tractament alternatiu

HIPÒTESIS

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

OBJECTIUS

OBJECTIU PRIMARI

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

OBJECTIUS SECUNDARIS

- Comparar, en pacients diabètics hipertensos de Catalunya tractats amb IECA o ARAII, la incidència de:

IAM mortal i no mortal	AVC mortal i no mortal
Macroproteïnúria	Insuficiència renal crònica
Diàlisi	Insuficiència cardíaca congestiva
Angina	Arteriopatia perifèrica
- Descriure la incidència de les variables anteriors en la cohort de pacients diabètics hipertensos tractats amb l'associació d'IECA i ARAII.

DISSENY GENERAL

Estudi observacional de cohorts retrospectiu, de base poblacional, emprant les dades provinents de la història clínica informatitzada d'atenció primària mitjançant el programa e-ECAP

Seguiment mínim de 2 anys i màxim 5 anys

Es va construir una base de dades específica i es varen revisar les incongruències complementant la informació en cada territori per infermeres entrenades.

També es varen incorporar dades procedents de facturació i del CMBD-HA

POBLACIO

Pacients diagnosticats de DM2 i HTA sense antecedents d'esdeveniments cardiovasculars o renals, que inicien tractament amb un IECA i/o un ARAII i que siguin atesos en un centre d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut (ICS)

Criteris de inclusió

- Pacients majors de 18 anys d'ambdós sexes atesos per metges de família amb un mínim de dos visites anuals al centro de salut.
- Pacients diagnosticats de de DM2 i de HTA en l'e-CAP (codis CIE-10: E11 y subcategories i I10 y subcategories)
- Pacients que inicien tractament antihipertensiu amb un IECA i/o un ARAII durant 2006 y 2007.

Criteris d'exclusió

- Cardiovasculars: antecedents de IAM, angina, AVC, accident isquèmic transitori, arteriopatia perifèrica o insuficiència cardíaca.
- Renals: presència de macroproteïnúria, xifres de creatinina > 1,5 mg/dL en homes y > 1,4 mg/dL en dones, pacients diagnosticats d'insuficiència renal o en diàlisi
- Farmacològics: tractament previ amb un IECA o ARAII (Pels pacients amb l'associació fou necessari que hagués iniciat un d'ells el darrer any).

VARIABLES D'ESTUDI

Fase d'inclusió

- Dades demogràfiques
- Antecedents patològics segons CIE-10
- Factors de risc cardiovascular: tabaquisme, índex de massa corporal, risc coronari
- Característiques de la DM2: anys d'evolució, grau de control, presència de complicacions microangiopàtiques
- Característiques de la HTA: anys d'evolució, presència d'hipertrofia ventricular esquerra i grau de control de la TA)
- Tractaments actuals

Fase de seguiment

- Canvis en el tractament
- Dades analítiques: Hb A1c, creatinina, aclariment de creatinina, albuminúria, colesterol total, c-LDL
- Xifres de TA
- Esdeveniments cardiovasculars i renals de interès: IAM, AVC, acciident isquemic transitori (AIT), macroproteïnúria, insuficiència renal crònica, diàlisi, insuficiència cardíaca congestiva (ICC), angina, arteriopatia perifèrica

VARIABLES DE RESULTATS

- **Variable principal**: Mortalitat global + IAM + AVC
- **Malalties cardiovasculars**:
 - IAM, AVC, AIT, ICC, angina i arteriopatia perifèrica
- **Malalties renals**:
 - macroproteïnúria, insuficiència renal crònica i diàlisi

PLA D'ANALISI ESTADÍSTIC

- Es va valorar la comparabilitat de les característiques basals entre cohorts mitjançant la proba exacta de Fisher per les variables nominals i la proba de Mann-Witney o Kruskal-Wallis, (segons siguin 2 o 3 les cohorts a analitzar) per les variables contínues i ordinals.
- Per l'anàlisi principal es van emprar models de regressió de Poisson per estimar les taxes de incidències i riscos, utilitzant com *offset* el valor obtingut de persones-temps.
- Per l'anàlisi principal es va ajustar les estimacions pels factors basals demogràfics i els factors predictius per cada variable dependent. Com anàlisi de sensibilitat es presenten també les estimacions sense ajustar, en diferents escenaris d'ajust per variables confessoras, i també segons el mètode de l'índex de propensió per avaluar la robustesa dels resultats.
- Per l'anàlisi estadística es va utilitzar Stata versió 9 o superior (Stata Corp., Collage Station, TX, AS Institute Inc., Cary, NC, USA.).

ASPECTES ETICS

El projecte fou sotmès al Comitè Ètic de Investigació Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gurina. Per les característiques del projecte, que únicament pretenia obtenir dades a partir de registres, no es va considerar necessari sol·licitar el consentiment als pacients.

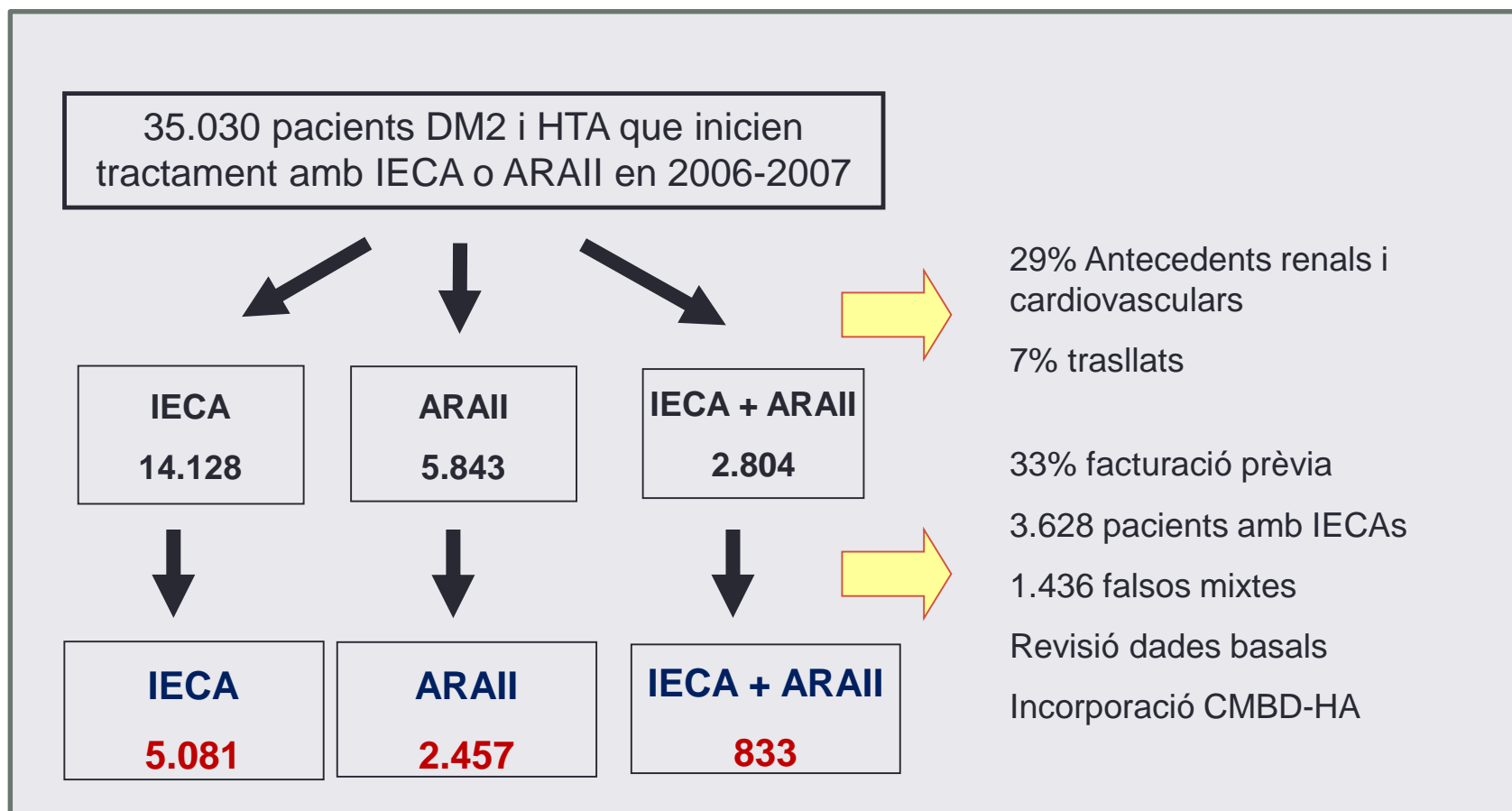
En tot moment es va mantenir la confidencialitat de les dades dels pacients inclosos i dels professionals participants, i sols s'han emprat els resultats amb la finalitat científica del projecte garantint l'anonimat quan es presenten els resultats.

FINANÇAMENT

- **Proyecto EC07/90010 Convocatoria de ayudas para proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos**
- **Equipo investigador:** Ester Amado, Sara Bonet, Xavier Cos, Arantxa Catalan, Francesc Fina, Alicia Franzi, Leonardo Galvan, Antoni Guerrero, Manel Mata, Rosa Morros, Josep M^a Pepió, Guillem Pera, Rafel Ramos, Pasqual Solanas, Ferran Torres, Cristina Vèdia

RESULTATS

FORMACIÓ DE LES COHORTS



CARACTERISTIQUES BASALS

Comparació de variables segons cohort												
	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p ¹	p ²	Rang	% missing
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Sexe									<0.001	<0.001		0%
Home	2669	52,5%	1175	47,8%	351	42,1%	4195	50,1%				
Dona	2412	47,5%	1282	52,2%	482	57,9%	4176	49,9%				
Edat (mitjana, DE)	65,9	11,1	67,2	11,0	69,6	9,81	66,6	11,0	<0.001	<0.001	22-99	0%
IMC (mitjana, DE) ³	30,6	5,06	30,9	4,97	31,8	5,24	30,8	5,07	<0.001	0,028	18-63	13%
IMC≥30	2201	49,0%	1053	51,8%	444	60,9%	3698	51,0%	<0.001	0,033		
Hàbit tabàquic												
Mai fumador	2662	54,7%	1291	56,9%	474	62,2%	4427	56,1%	<0.001	0,051		6%
Ex-fumador	573	11,8%	282	12,4%	113	14,8%	968	12,3%				
Fumador actual	1633	33,5%	695	30,6%	175	23,0%	2503	31,7%				
									<0.001	0,076		6%
Mai fumador	2662	54,7%	1291	56,9%	474	62,2%	4427	56,1%				
Algun cop fumador	2206	45,3%	977	43,1%	288	37,8%	3471	43,9%				

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

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

CARACTERISTIQUES BASALS

	Característiques DM2										Rang	% missing
	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p ¹	p ²		
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Anys d'evolució (mitjana, DE)	4,00	4,77	3,96	4,59	5,55	6,01	4,14	4,88	<0.001	0,753	0-55	0%
HbA1c (mitjana, DE)	7,04	1,63	7,12	1,70	7,09	1,45	7,07	1,63	0,190	0,076	3-16	19%
HbA1c<7%	2432	57,2%	1043	56,3%	347	51,7%	3822	56,4%	<0.001	0,307		
HbA1c 7-10%	1558	36,7%	675	36,5%	298	44,4%	2531	37,4%				
HbA1c>10%	261	6,1%	133	7,2%	26	3,9%	420	6,2%				
Glucosa plasmàtica (mitjana, DE)	153	41,5	151	42,2	150	41,9	152	41,7	0,072	0,092	45-300	16%
Neuropatia	75	1,5%	29	1,2%	17	2,0%	121	1,4%	0,190	0,302		0%
Retinopatia	165	3,2%	57	2,3%	59	7,1%	281	3,4%	<0.001	0,026		0%
Complicacions diabètiques	222	4,4%	79	3,2%	68	8,2%	369	4,4%	<0.001	0,016		0%
	Característiques HTA											
Anys d'evolució (mitjana, DE)	3,15	4,56	3,58	4,92	5,33	4,95	3,49	4,75	<0.001	<0.001	0-44	0%
TAS (mitjana, DE)	148	13,6	147	15,4	152	16,7	148	14,6	<0.001	0,283	85-229	7%
TAD (mitjana, DE)	82,9	8,66	82,2	9,24	81,6	9,33	82,5	8,90	<0.001	0,004	50-143	7%
Bon control TA (<140/90)	1160	23,9%	616	28,1%	156	19,9%	1932	24,7%	<0.001	<0.001		7%
Bon control TA (<130/80)	185	3,8%	145	6,6%	39	5,0%	369	4,7%	<0.001	<0.001		7%
	Altres factors de risc											
Hiperlipèmia	2170	42,7%	1008	41,0%	356	42,7%	3534	42,2%	0,363	0,166		0%
RCV Regicor	10,0	5,88	9,87	5,85	9,62	5,40	10,0	5,83	0,204	0,324	0-50	24%
RCV Framingham	20,1	9,17	19,8	9,32	20,0	9,01	20,0	9,20	0,376	0,163	0-50	23%

CARACTERISTIQUES BASALS

	Dades analítiques (mitjana, DE)										Rang	% missing
	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p ¹	p ²		
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Colesterol total (mg/dl)	208	39,2	204	41,3	200	37,0	206	39,7	<0.001	0,001	66-506	11%
cLDL (mg/dl)	126	33,5	122	35,5	118	32,9	124	34,1	<0.001	<0.001	10-289	19%
cHDL (mg/dl)	52,0	12,9	51,7	13,1	52,4	13,1	52,0	13,0	0,455	0,403	10-100	16%
Triglicèrids (mg/dl)	152	89,9	154	91,2	149	75,7	152	89,0	0,493	0,514	14-798	15%
Creatinina (mg/dl)	0,88	0,26	0,90	0,27	0,96	0,29	0,89	0,26	<0.001	0,036	0.4-9	15%
Microalbuminúria 24h (mg/l)	22,1	47,0	25,6	52,1	45,9	79,5	25,4	52,7	<0.001	0,025	0-500	48%
Albúmina/creatinina (mg/mg)	24,4	46,4	29,5	60,4	47,6	80,4	28,0	54,8	<0.001	0,016	0-481	62%
MDRD	84,3	20,7	81,1	20,6	74,4	21,3	82,5	20,9	<0.001	<0.001	5-226	15%
MDRD<30	8	0,2%	8	0,4%	6	0,9%	22	0,3%	<0.001	<0.001		
MDRD 30-60	456	10,2%	247	12,7%	168	24,2%	871	12,3%				
MDRD>60	3.997	89,6%	1.697	86,9%	519	74,9%	6213	87,4%				

CARACTERISTIQUES BASALS

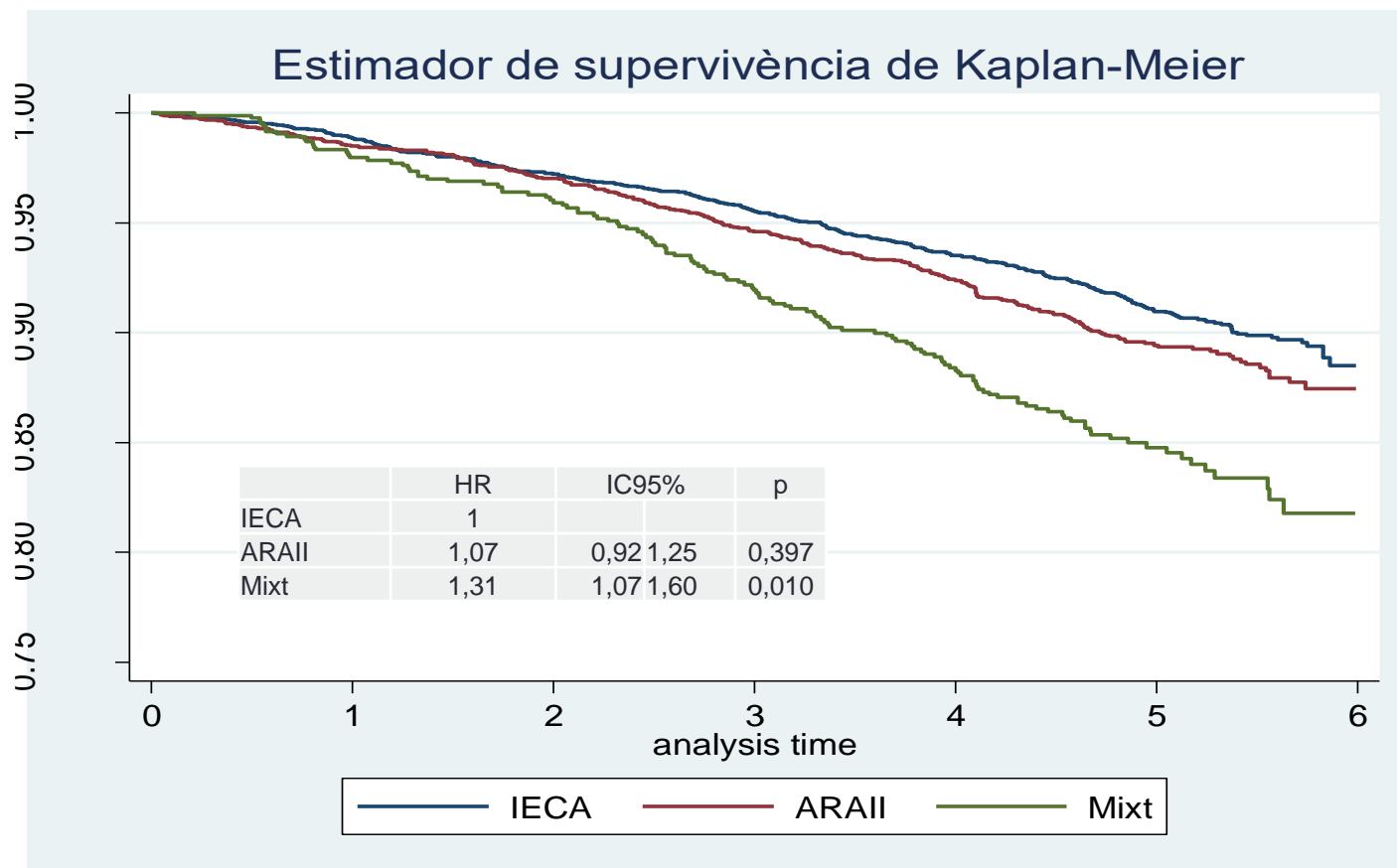
	Tractament farmacològic										
Tractament DM2									<0.001	<0.001	0%
Sense tractament farmacològic	1735	34,1%	745	30,3%	181	21,7%	2661	31,8%			
Monoteràpia oral	2006	39,5%	894	36,4%	254	30,5%	3154	37,7%			
Biteràpia oral	787	15,5%	432	17,6%	170	20,4%	1389	16,6%			
Triteràpia oral	84	1,7%	80	3,3%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

TEMPS DE SEGUIMENT

	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p ¹	p ²
	n	%	n	%	n	%	n	%		
n	5081	60,7%	2457	29,4%	833	10,0%	8371	100%		
Temps de seguiment mig (DE)	4,78	0,983	4,79	1,04	4,72	1,09	4,78	1,01	0,212	0,924
Morts	448	8,8%	258	10,5%	130	15,6%	836	10,0%	<0.001	0,019
Seguits fins a 31/12/2011	4182	82,3%	1967	80,1%	651	78,2%	6800	81,2%	<0.001	0,075
1: p valor del test comparant les variables segons branca de la cohort. Test amb ANOVA (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).										
2: p valor del test comparant només IECA vs. ARAII. Test amb t-test (variables contínues) o Khi-quadrat (variables categòriques).										

MORTALITAT

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



ESDEVENIMENTS CARDIOVASCULARS I RENALS

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

* No es comptabilitzen esdeveniments recurrents.

ESDEVENIMENTS CARDIOVASCULARS I RENALS

Hazard ratio d'emmalaltir (HR) segons branca, ajustat per edat, sexe i estat basal*

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

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

ESDEVENIMENTS CARDIOVASCULARS I RENALS

	IECA		ARAII		Mixt		TOTAL		p ¹	p ²
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	5081	60,7%	2457	29,4%	833	10,0%	8371	100%		
Malalties cardiovasculars	877	17,3%	489	19,9%	242	29,1%	1608	19,2%	0,000	0,005
Malalties renals	463	9,1%	256	10,4%	172	20,6%	891	10,6%	0,000	0,070
Mort + IAM +AVC	606	11,9%	349	14,2%	163	19,6%	1118	13,4%	0,000	0,005
Mort o qualsevol malaltia	1438	28,3%	783	31,9%	394	47,3%	2615	31,2%	0,000	0,001

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

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

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

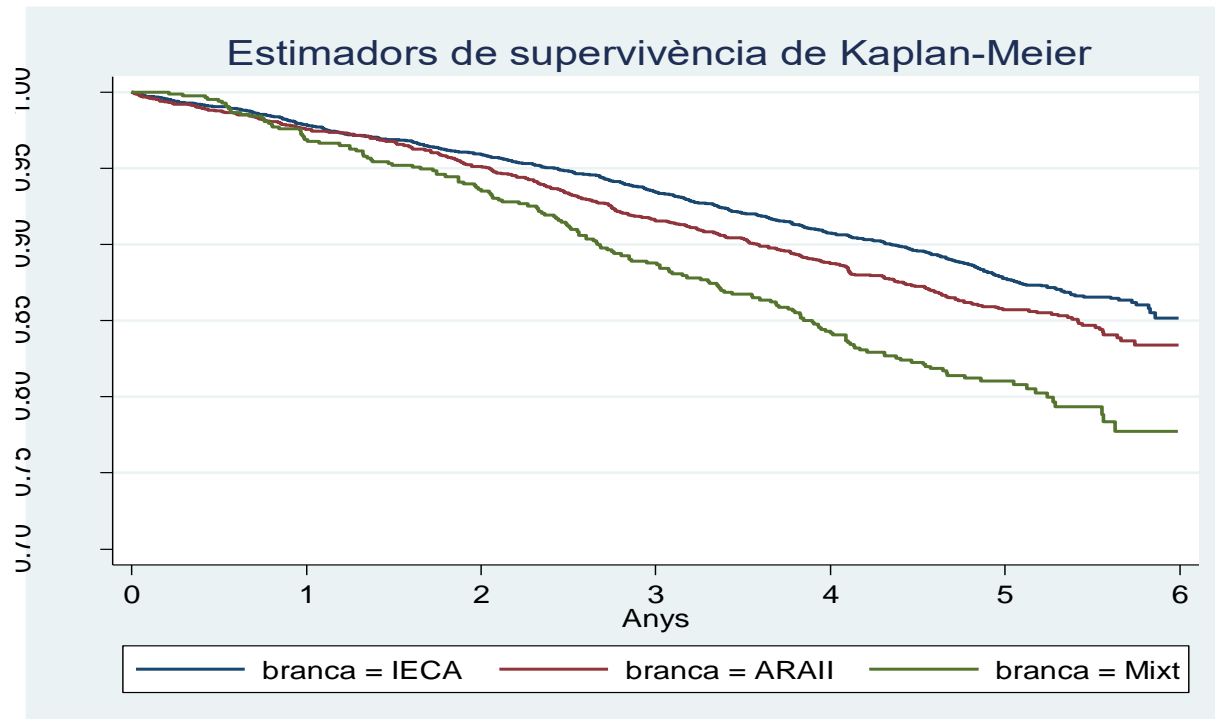
* No es comptabilitzen esdeveniments recorrents.

ESDEVENIMENTS CARDIOVASCULARS I RENALS

Hazard ratio d'emmalaltir/morir (HR) segons branca, ajustat per edat, sexe i estat basal*

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

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



CONCLUSIONS PRINCIPALS

- Els pacients de la cohort d'ARA II presenten major risc basal que els de la cohort d'IECA, en dades demogràfiques (edat i sexe), característiques basals, grau de control i tractaments concomitants
- La incidència d'esdeveniments per 1000 pacients-any fou superior en la cohort d'ARA II però en l'anàlisi ajustant per edat, sexe, any de diagnòstic de la DM2 i de l'HTA i tractaments concomitants de l'àrea cardiovascular no s'observa un major risc de complicacions ni de mortalitat que la cohort d'IECA.
- La cohort mixta que basalment està més evolucionada presenta un major risc de morir o presentar esdeveniments tant cardiovasculars com renals a pesar d'ajustar per les diferències basals.