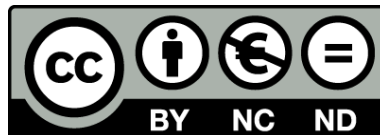




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Prevenió secundària de la cardiopatia isquèmica
en pacients ≥ 70 anys. Efectivitat d'un programa
de prevenió secundària**

Elisenda Marcos Forniol



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

**PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE LA
CARDIOPATIA ISQUÈMICA EN
PACIENTS ≥ 70 ANYS. EFECTIVITAT
D'UN PROGRAMA DE PREVENCIÓ
SECUNDÀRIA**

ELISENDA MARCOS FORNIOL



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE LA
CARDIOPATIA ISQUÈMICA EN PACIENTS
≥70 ANYS. EFECTIVITAT D'UN PROGRAMA
DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA**

Memòria presentada per

Elisenda Marcos Forniol

per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Realitzat sota la direcció de:

Dr. Xavier Pintó Sala

Programa de Doctorat “Medicina i Recerca Translacional”
Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la
Salut

Universitat de Barcelona
2020

Als meus puntals Ferran i Margarida,
Oriol, Ermengol, Dalmau i Miquel

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi l'he pogut realitzar gràcies a l'ajuda de nombroses persones, a qui voldria transmetre el meu agraïment, especialment:

- Al Dr Xavier Pintó Sala, director i tutor d'aquesta tesi. Gràcies per la teva confiança, paciència, suport i motivació en els moments clau d'aquest llarg camí que han permès que aquesta tesi arribi a bon port. Haig d'agrair la possibilitat d'haver treballat en el teu equip i les hores invertides en revisar, orientar i corregir el meu treball.
- Al Sr Emili Corbella Ingles, bioestadístic de la Unitat de Risc Vascular. Gràcies per la gran quantitat de tardes que m'has dedicat davant de l'ordinador analitzant les dades i després explicant-me amb gran paciència el seu significat. També moltes gràcies per la gran quantitat de consells, recomanacions i ajuda per aconseguir publicar els articles d'aquesta tesi.
- Al Dr José Félix Meco López, gràcies per haver proposat i posat en marxa el projecte inicial de l'assaig clínic en el que es basa aquesta tesi i posteriorment fer-me confiança per traspasar-me el teu projecte.
- Al Dr Formiga, pel seu treball en el disseny inicial del projecte i pel seu interès constant i motivador al llarg de tot el camí.
- A la Carme, la Marta, l'Anna i l'Elsa, infermera i dietistes de l'equip multidisciplinar. Gràcies per la feina que heu fet, per ajudar-me a tirar endavant aquest projecte i a la vostra disposició cada vegada que us he necessitat.

- Al Dr Jaume Sanahuja, el meu cap de Servei durant els anys que m'he dedicat a fer la tesi. Gràcies per no tenir mai un “no” sempre que t'he demanat adaptar el meu horari laboral amb la finalitat de poder finalitzar aquesta tesi.
- A la Isabel, el Gaspar, la Raquel, l'Ernesto, la Maria i la Lourdes, companys i amics de feina que sempre m'heu recolzat i us heu adaptat a les meves necessitats.
- A tots els pacients que han participat, gràcies per la seva col·laboració que ha sigut imprescindible i desinteressada.
- A la meva família, especialment al Miquel, gràcies per ser-hi sempre de forma incondicional i no permetre que abandonés a mig camí.

ÍNDEX

Llistat D'ABREVIATURES	1
RESUM	3
1) INTRODUCCIÓ	7
1.1 Epidemiologia de la malaltia cardiovascular i la cardiopatia isquèmica	9
1.2 Factors de risc cardiovascular en el pacient d'edat avançada	15
1.2.1 Tabaquisme.....	20
1.2.2 Dieta.....	23
1.2.3 Obesitat.....	25
1.2.4 Sedentarisme	26
1.2.5 Hipertensió arterial	28
1.2.6 Dislipèmia.....	38
1.2.7 Diabetis mellitus	44
1.3 Compliment dels objectius de prevenció secundària.	51
1.4 Programes de prevenció secundària	57
2) HIPÒTESIS	67
3) OBJECTIUS	71
4) MATERIAL I MÈTODES	75
5) RESULTATS	89
5.1 Primer article.....	91
5.2 Segon article	103
6) DISCUSSIÓ	111
7) CONCLUSIONS	125
8) BIBLIOGRAFIA	129

LLISTAT D'ABREVIATURES

aGLP-1	Agonistes del pèptid similar al glucagó tipus 1 (Glucagon-Like Pèptide-1)
ARA II	Antagonistes dels receptors de l'angiotensina II
c-HDL	Colesterol lligat a lipoproteïnes d'alta densitat
c-LDL	Colesterol lligat a lipoproteïnes de baixa densitat
DM II	Diabetis mellitus tipus II
FRCV	Factors de risc cardiovascular
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HTA	Hipertensió arterial
IAM	Infart agut de miocardi
IECA's	Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina II
IMC	Índex de massa corporal
iSGLT2	Inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2
MET's	Equivalent metabòlic d'activitat física
NNH	Número necessari de pacients per produir dany
NNT	Número necessari de pacients a tractar
OARS-IADL	Older Americans' Resources and Services Activities of Daily Living
PA	Pressió arterial
PAS	Pressió arterial sistòlica
SF-36	Short Form 36 Health Survey. Qüestionari de salut SF-36
SPPB	Short Physical Performance Battery

RESUM

Introducció: la cardiopatia isquèmica és la causa més freqüent de mort als països desenvolupats, i augmenta progressivament amb l'edat, de manera que més de la meitat dels episodis isquèmics es produeixen en pacients >65 anys. Tot i que els objectius de prevenció secundària estan ben definits, pocs pacients aconseguen el control dels factors de risc, i encara menys els pacients d'edat avançada.

Objectius: el primer i principal objectiu d'aquesta tesi, ha sigut valorar l'eficàcia d'un programa de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica no basat en l'exercici físic en pacients ≥ 70 anys amb un síndrom coronari agut recent sobre el control dels factors de risc, la qualitat de vida, la funcionalitat i la mortalitat als 3 anys.

El segon objectiu ha sigut analitzar la relació de la mortalitat per totes les causes als 3 anys amb el compliment de cada un dels objectius de prevenció secundària.

Mètode: per respondre al primer objectiu, es van aleatoritzar 126 pacients ≥ 70 anys ingressats a l'Hospital de Bellvitge, entre el setembre del 2004 i el març del 2007, per un síndrom coronari agut en un grup d'intervenció (n=64) o a un grup control (n=63). Es va fer una visita basal i una visita als 12 mesos als dos grups, a més del seguiment clínic habitual pels seus metges de primària i especialistes. Al grup d'intervenció, tant a la visita basal com en 3 visites trimestrals, un equip multidisciplinar va donar indicacions sobre l'estil de vida, la dieta mediterrània, la pràctica d'exercici físic i també es van fer modificacions del tractament farmacològic. L'objectiu principal va ser el percentatge de pacients que aconseguen un control òptim dels factors de risc cardiovasculars

als 12 mesos de seguiment, i els objectius secundaris, valorar el canvi de l'adherència a la dieta mediterrània, de la qualitat de vida i la funcionalitat, i també es va valorar la mortalitat 3 anys després de finalitzar la intervenció. Per estudiar el segon objectiu de la tesi, es va fer un estudi observacional dels 106 pacients que havien finalitzat l'estudi d'intervenció i es va analitzar l'associació entre el compliment dels objectius de prevenció secundària i la mortalitat als 3 anys.

Resultats: en el primer estudi d'intervenció, 106 pacients (83.4%) van completar els 12 mesos de seguiment (54 en el grup d'intervenció i 52 al grup control). 34.2% més de pacients del grup d'intervenció van aconseguir un control òptim dels factors de risc amb una NNT de 3 (RR 2.18, 95%IC 1.36-3.50). També es va aconseguir una millora de l'adherència a la dieta mediterrània ($p=0.013$) i de la funcionalitat ($p=0.047$) en el grup d'intervenció. No es van observar diferències en la mortalitat als 3 anys (HR 1.19, 95% IC 0.41-3.45).

En el segon estudi observacional, un 15.1% dels pacients van morir als 3 anys de seguiment, i només el control del c-LDL es va associar a una menor mortalitat (HR 0.08, 95% IC 0.01-0.61), mentre que el control estricte de la pressió arterial es va relacionar amb una tendència no significativa a una major mortalitat.

Conclusions: un programa de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en pacients ≥ 70 anys amb un síndrome coronari agut recent permet millorar el control dels factors de risc, l'adherència a la dieta mediterrània i la funcionalitat. Només el control del c-LDL en una població d'edat avançada amb

cardiopatia isquèmica pot tenir un efecte favorable sobre la supervivència a mig termini.

1.INTRODUCCIÓ

1.1 Epidemiologia de la malaltia cardiovascular i la cardiopatia isquèmica

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort als països desenvolupats i també a Espanya, representant actualment una tercera part del total de defuncions (Figura 1).

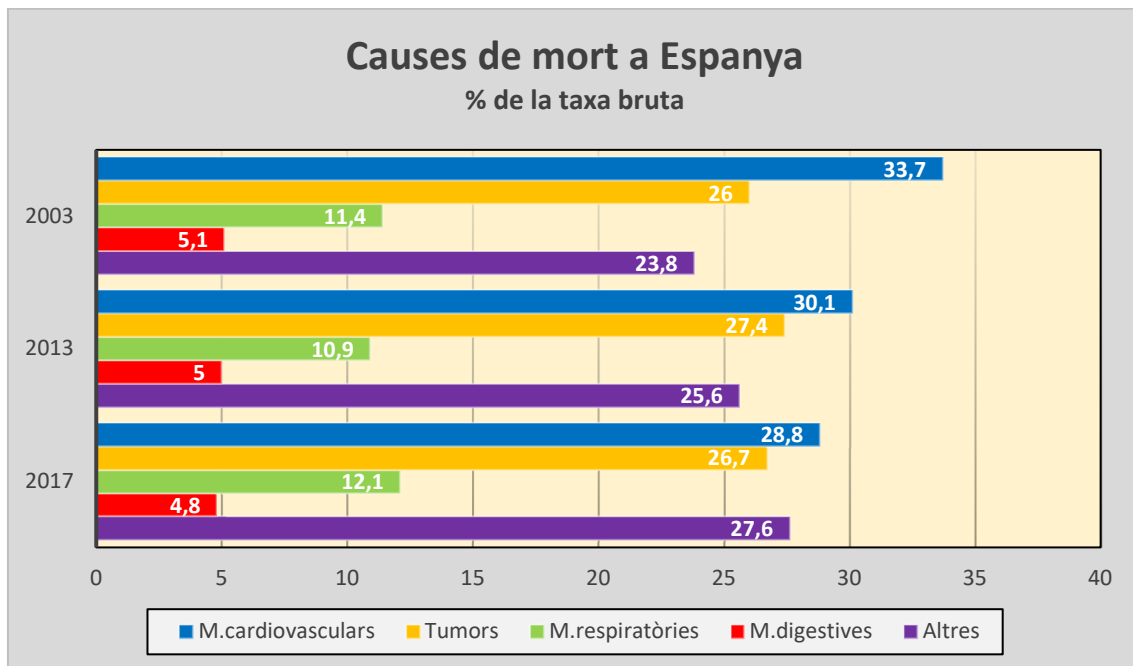


Figura 1. Causes de mort a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

A Catalunya, des de l'any 2016, les malalties cardiovasculars han passat a ser la segona causa de mort per darrera dels tumors.

Tot i així, per grups d'edat, només és la principal causa de mort després dels 75 anys d'edat, representant la principal causa de discapacitat, de pèrdua d'independència funcional i d'empitjorament de la qualitat de vida en els pacients d'edat avançada¹.

Des de mitjans de la dècada dels anys setanta del segle passat, s'ha observat una reducció progressiva del nombre total de defuncions per malaltia

1. Introducció

cardiovascular (Figura 2), i també una reducció del percentatge respecte les morts totals (Figura 3).

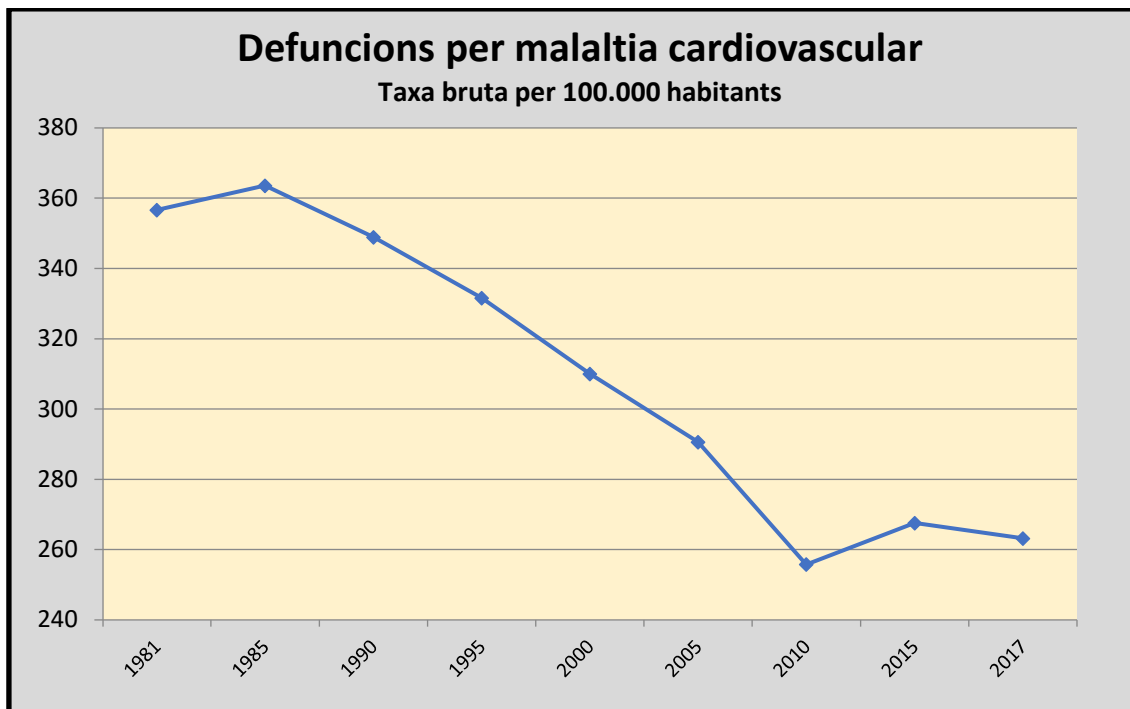


Figura 2. Mortalitat per malaltia cardiovascular a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

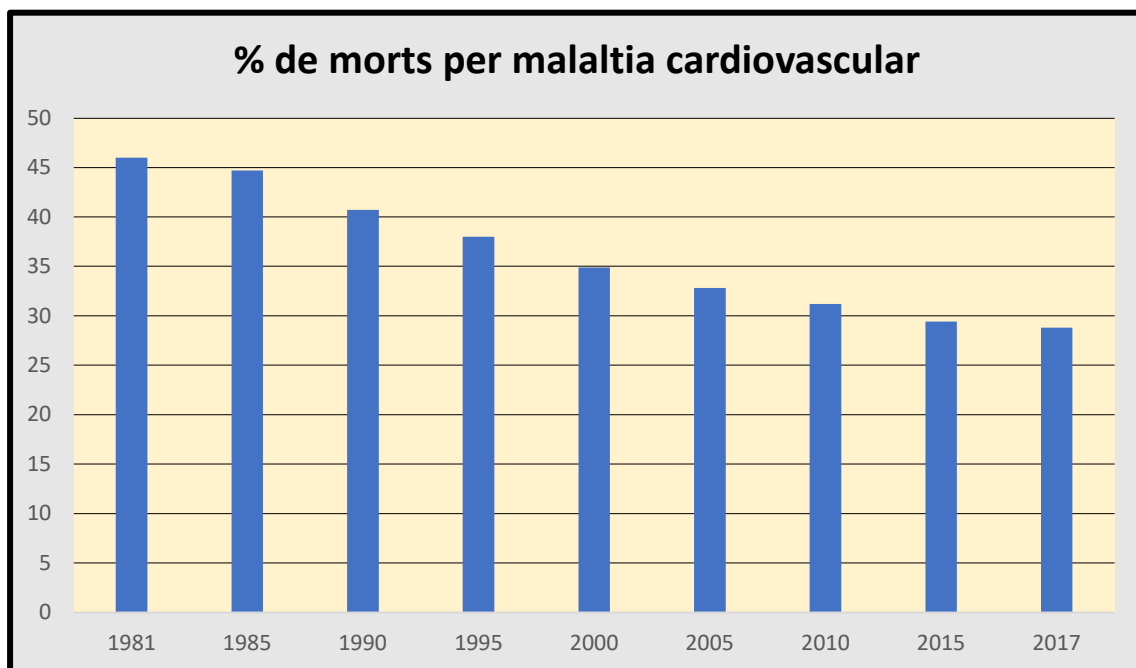


Figura 3. Percentatge de morts per malaltia cardiovascular respecte la mortalitat total a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Quan ho analitzem separat per sexes, la malaltia cardiovascular només és la primera causa de mort a les dones, amb taxes superiors a la dels homes. En aquests, des de l'any 2000, la malaltia cardiovascular ha passat a ser la segona causa de mort per darrera dels tumors (Figures 4 i 5).

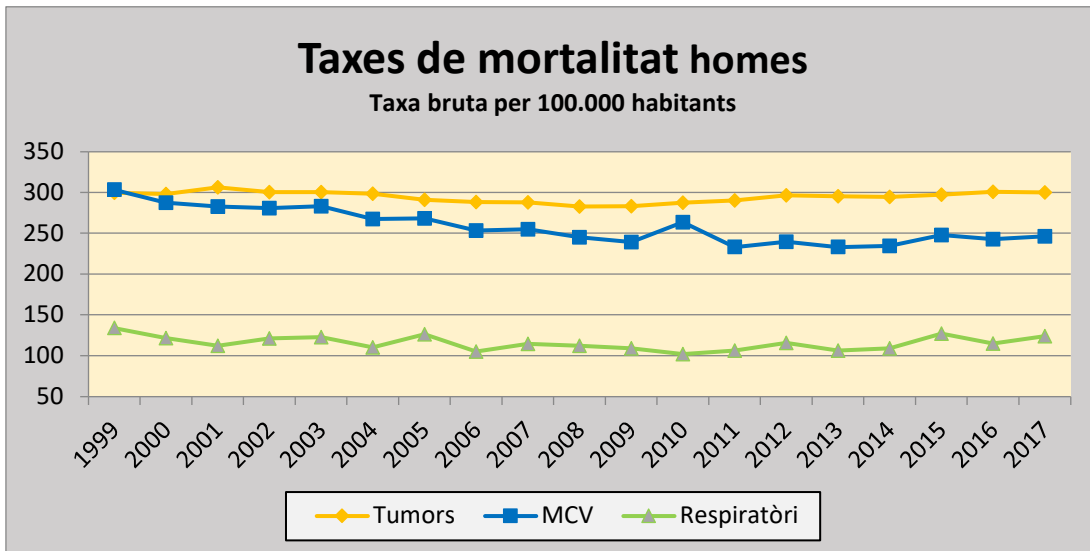


Figura 4. Causes de mort dels homes a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

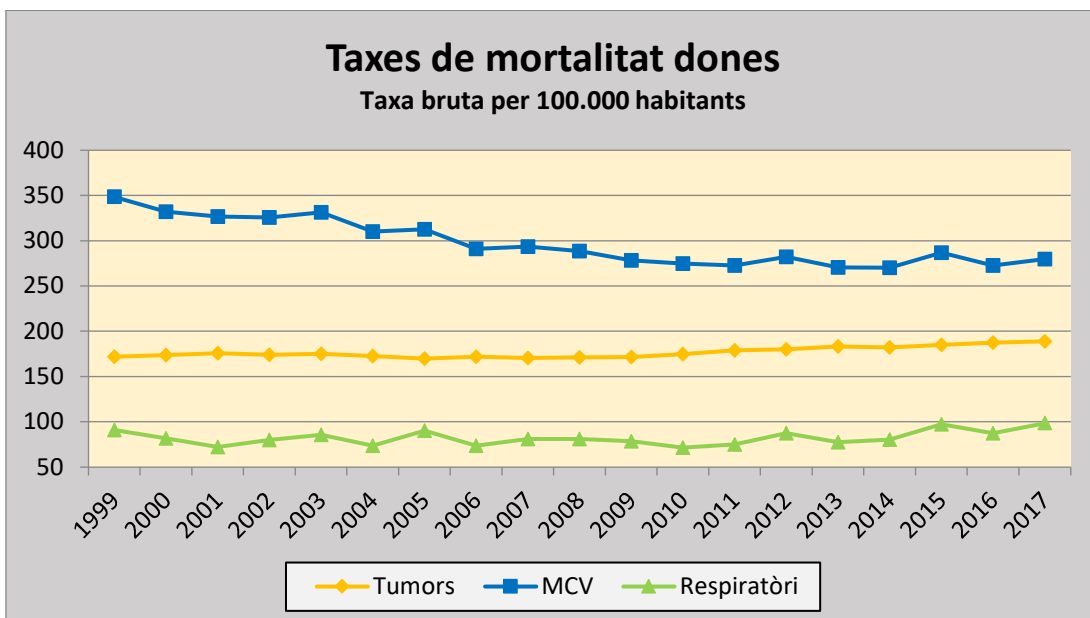


Figura 5. Causes de mort de les dones a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

1. Introducció

La cardiopatia isquèmica és la malaltia cardiovascular més freqüent seguida de la malaltia cerebrovascular i la insuficiència cardíaca, que juntes representen una mica més del 60% de les malalties cardiovasculars. Si analitzem les taxes de mortalitat ajustades per edat, la cardiopatia isquèmica és la primera causa de mort cardiovascular a Espanya des de l'any 1996 degut al descens de la mortalitat per malaltia cerebrovascular. De la mateixa manera que hem vist a la malaltia cardiovascular en general, la mortalitat per cardiopatia isquèmica, també s'ha anat reduint de forma progressiva durant els últims 40 anys (Figura 6).

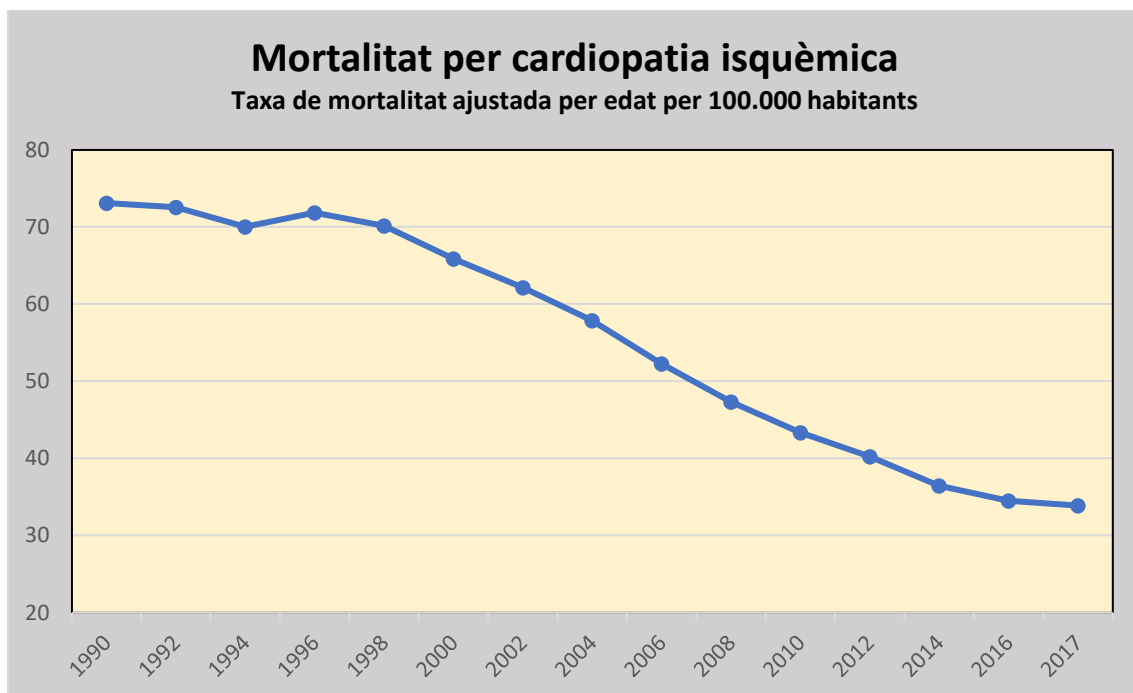


Figura 6. Mortalitat per cardiopatia isquèmica a Espanya. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Quan ho analitzem separat per sexes, mentre que en els homes la cardiopatia isquèmica és la causa més freqüent de mort des del 1987 seguida pel càncer de pulmó i la malaltia cerebrovascular, per les dones, és la malaltia

cerebrovascular la causa de mort més freqüent seguida per la cardiopatia isquèmica i la insuficiència cardíaca.

Flores-Mateo et al.², l'any 2011 van fer un anàlisi per quantificar els factors que havien contribuït a la disminució de casi el 40% de la mortalitat per cardiopatia isquèmica a Espanya entre l'any 1988 i 2005. Aproximadament el 47% de la reducció de la mortalitat s'explicava pels tractaments mèdics basats en l'evidència (tant en la fase aguda com en la prevenció secundària), i l'altre meitat per la millora dels principals factors de risc cardiovasculars (hipercolesterolèmia 31% i HTA 9%).

La mortalitat per cardiopatia isquèmica augmenta progressivament i exponencialment amb l'edat³, de manera que més de la meitat dels events isquèmics coronaris mortals es produeixen en pacients >65 anys (Figura 7). A més, la proporció d'individus amb risc molt alt (>20%) per desenvolupar malaltia coronària als 10 anys també augmenta progressivament amb l'edat⁴.

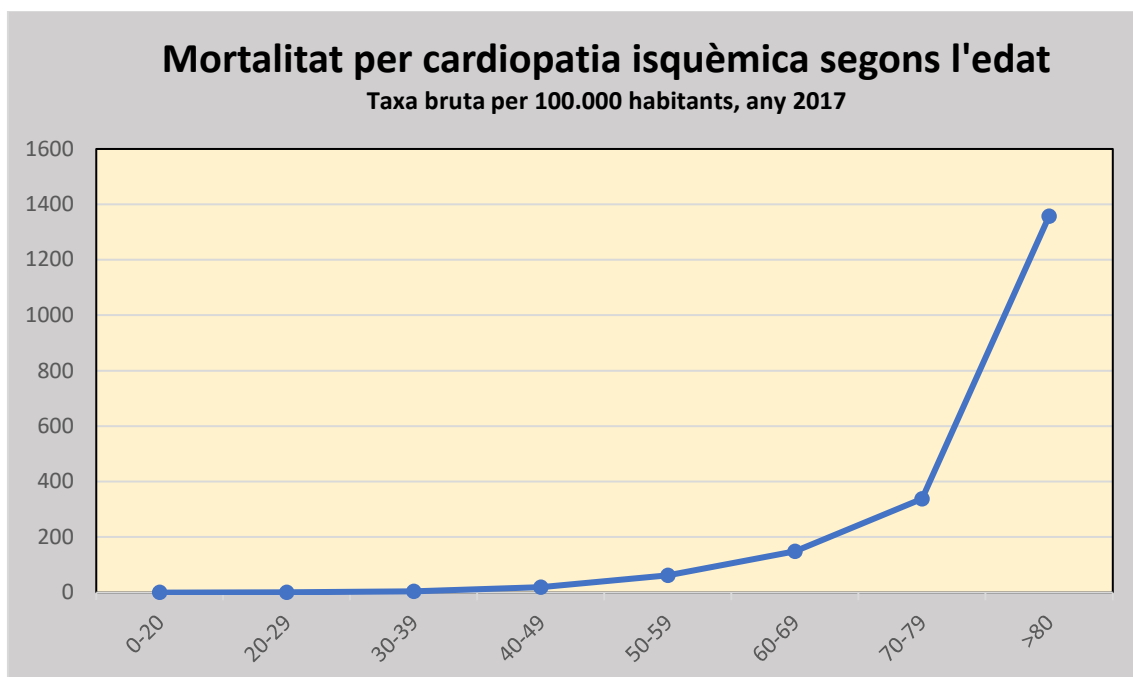


Figura 7. Mortalitat per cardiopatia isquèmica segons l'edat a Espanya l'any 2017. Font: Portal estadístic del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

1. Introducció

Com a conseqüència de l'envelliment progressiu de la població en els països desenvolupats i a les millores en el tractament agut de la cardiopatia isquèmica, s'està produint una cronificació de la malaltia isquèmica que provoca que el nombre de pacients d'edat avançada amb cardiopatia isquèmica estable s'hagi incrementat progressivament els darrers anys i encara ho seguirà fent les properes dècades^{5,6}. Però tot i estar davant d'aquest envelliment progressiu dels pacients amb cardiopatia isquèmica, els pacients ≥ 70 anys estan molt poc representats en els principals estudis de tractament i de prevenció secundària d'aquesta malaltia, i a més, pocs estudis valoren aspectes clínics importants per aquesta franja d'edat com la qualitat de vida i la funcionalitat⁷. A més, els pacients d'edat avançada amb cardiopatia isquèmica sovint tenen pluripatologia associada, polifarmàcia, fragilitat i síndromes geriàtrics que limiten les opcions terapèutiques i que poden empitjorar el pronòstic. I en comparació amb els pacient més joves, les conseqüències dels events isquèmics sovint suposen un empitjorament de la capacitat funcional i una pèrdua de l'autonomia funcional, que provoca un empitjorament de la qualitat de vida i també de forma indirecta un increment del cost econòmic¹.

1.2 Factors de risc cardiovascular en el pacient d'edat

avançada:

La causa més freqüent de cardiopatia isquèmica és la malaltia ateroscleròtica o aterosclerosis de les artèries coronàries, que arriba a suposar un 90% de les causes. L'aterosclerosi coronària és un procés inflamatori crònic de les artèries coronàries que es manifesta com un engruiximent de les capes íntima i mitja de les artèries i que comporta una pèrdua d'elasticitat i la formació de la lesió bàsica o placa d'ateroma que està composta per lípids, teixit fibrós i cèl·lules inflamatòries. A mesura que progressa la malaltia ateroscleròtica, augmenta el dipòsit de lípids a la placa d'ateroma provocant l'augment del gruix de la placa i la possibilitat de ruptura d'aquesta, amb l'aparició d'episodis de trombosi.

Segons si aquests episodis de trombosi provoquen l'oclusió aguda o crònica i progressiva del flux de l'artèria parlarem de síndrome coronari agut o cardiopatia isquèmia estable respectivament.

Definim un **factor de risc cardiovascular** com aquell hàbit, característica o condició que augmenta les probabilitats de que un individu concret desenvolupi la malaltia cardiovascular. A la segona meitat del segle XX es van realitzar estudis epidemiològics observacionals que van permetre identificar els factors de risc cardiovasculars responsables de la malaltia ateroscleròtica. Avui en dia coneixem els factors de risc cardiovascular majors que expliquen una part molt important de la malaltia cardiovascular i sobre els quals podem actuar un cop els hem identificat: tabaquisme, pressió arterial elevada, dislipèmia, diabetis mellitus, obesitat i sedentarisme. Aquests són factors adquirits, s'ha demostrat la seva causalitat, es poden modificar i la seva modificació redueix el risc cardiovascular.

1. Introducció

També coneixem **marcadors de risc**, que a diferència dels factors de risc, tot i que els podem identificar no els podem modificar. Són l'edat, el gènere, l'ètnia, els antecedents familiars i l'herència individual.

Segons l'estudi INTERHEART⁸ publicat l'any 2004, el 80% del risc atribuïble de patir un IAM depèn només de 5 dels factors de risc cardiovascular majors: tabaquisme, dislipèmia, hipertensió arterial, diabetis i obesitat. Tot i el pes important d'aquests factors de risc, se segueixen observant events cardiovasculars en pacients amb baix risc. Apareix així el concepte de **risc residual**, que s'atribueix a la coexistència d'altres factors de risc no identificats o en fase d'investigació o emergents. Són: concentracions baixes de colesterol lligat a les lipoproteïnes d'alta densitat (c-HDL), concentracions elevades de triglicèrids i lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) petites i denses, síndrome metabòlic, fibrinogen elevat, proteïna C reactiva ultrasensible elevada, hiperuricèmia, homocisteïna elevada, lipoproteïna (a) elevada, i factors psicosocials com baix nivell socioeconòmic, aïllament social, depressió i estrès laboral o familiar.

També els factors de risc modificables o factors de risc cardiovascular (FRCV), es poden diferenciar entre hàbits o estils de vida com són el tabaquisme, l'activitat física insuficient o sedentarisme, la dieta i l'obesitat, o factors de risc clínics com la hipertensió arterial, la dislipèmia i la diabetis.

La prevalença dels FRCV varia segons l'edat, el sexe i la presència o no de malaltia cardiovascular. En una revisió feta a Catalunya l'any 2017⁹ es va descriure com es distribueixen els FRCV segons aquests factors (Figures 8, 9, 10 i 11):

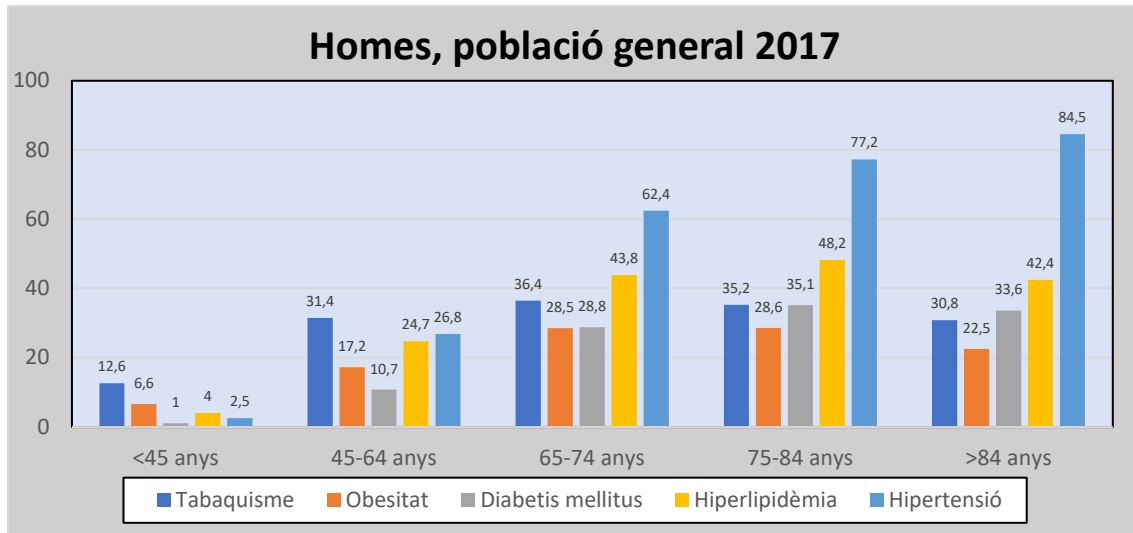


Figura 8. Distribució dels FRCV en els homes de la població general de Catalunya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Servei Català de la Salut⁹.

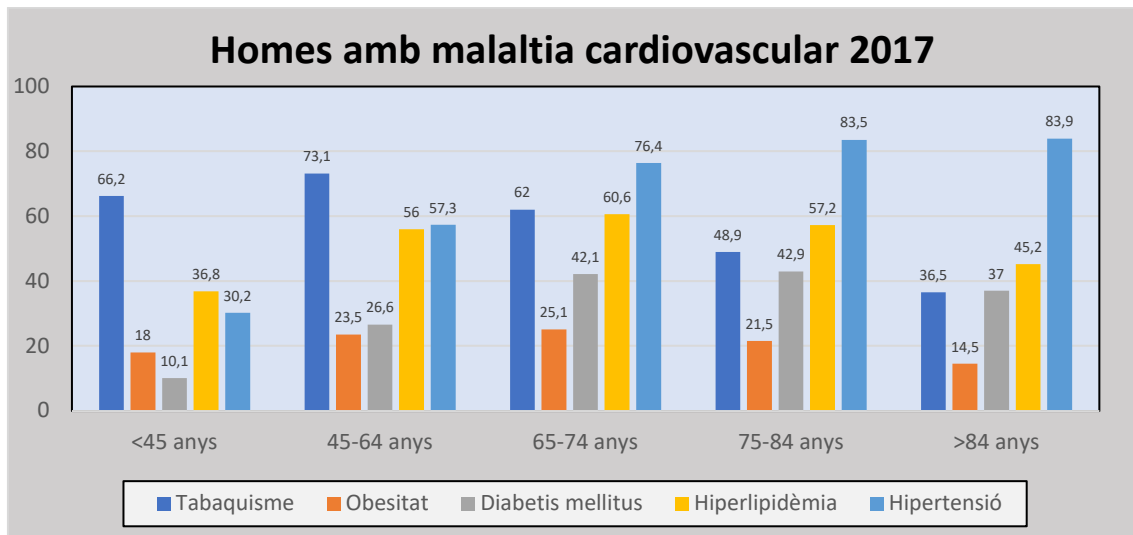


Figura 9. Distribució dels FRCV en els homes amb malaltia cardiovascular de Catalunya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Servei Català de la Salut⁹.

- Tots els factors de risc excepte l'obesitat, són més prevalents en els pacients amb malaltia cardiovascular, sobretot en els pacients <65 anys.
- A partir dels 65 anys i al sexe femení, s'observen menys diferències en la prevalença dels FRCV entre els pacients amb malaltia cardiovascular i sense.

1. Introducció

- El tabaquisme, en els pacients <75 anys amb malaltia cardiovascular, és el doble o més freqüent comparat amb la població global.
- La hipertensió arterial és el factor de risc més prevalent en els pacients >64 anys, i és l'únic factor de risc que segueix augmentant fins a edats avançades.

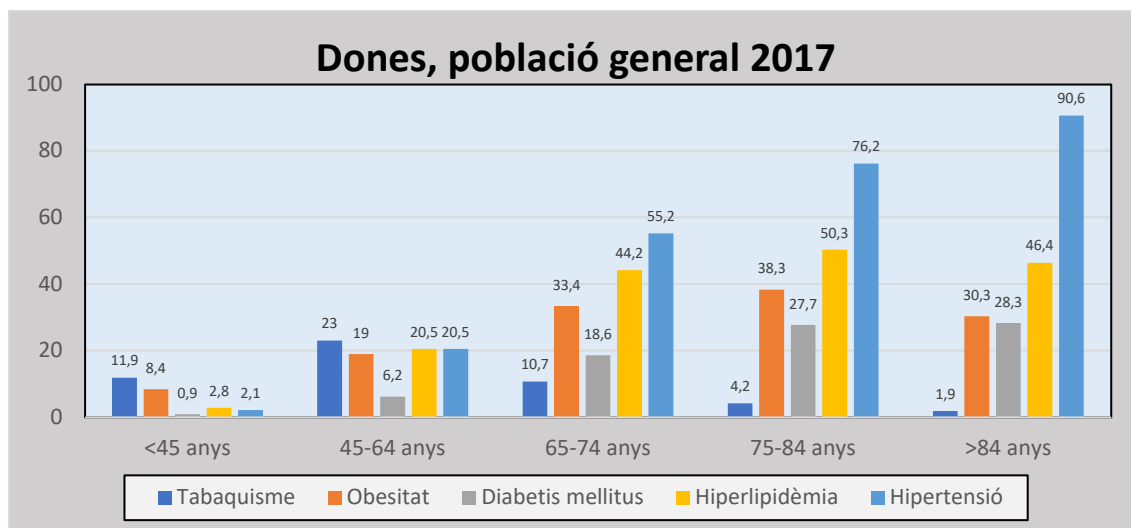


Figura 10. Distribució dels FRCV a les dones de la població general de Catalunya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Servei Català de la Salut⁹.

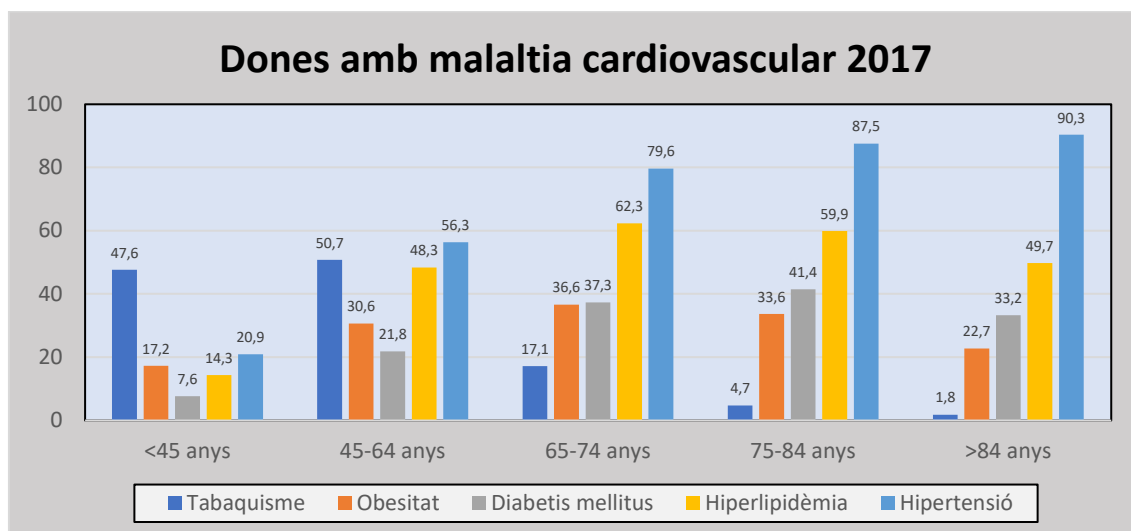


Figura 11. Distribució dels FRCV a les dones amb malaltia cardiovascular de Catalunya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Servei Català de la Salut⁹.

La importància dels FRCV en termes de risc relatiu i risc absolut és diferent quan comparem els pacients d'edat avançada amb els pacients més joves. Tot i que en els pacients d'edat avançada s'observa un menor risc relatiu, el risc absolut és molt més gran degut a l'elevada freqüència dels FRCV i a l'elevada mortalitat, fet que es tradueix en que el número de pacients a tractar (NNT) sigui més baix que pels pacients més joves¹⁰.

A part de les diferències en l'epidemiologia i en la importància en termes de risc relatiu i absolut dels FRCV en els pacients d'edat avançada, també hem de tenir en compte altres característiques diferencials en el maneig dels factors de risc en aquests pacients. En primer lloc, els objectius concrets de tractament poden ser diferents per alguns dels factors de risc segons l'edat; en segon lloc, el temps necessari per aconseguir el benefici del tractament pot ser més llarg i per tant condicionat per l'esperança de vida del pacient; i en tercer lloc, cal considerar que en els pacients d'edat avançada, altres objectius com millorar la qualitat de vida i mantenir la funcionalitat poden tenir major importància que l'augment de la supervivència.

Quan ens referim a pacients d'edat avançada, hem de considerar que la seva definició en els estudis clínics ha anat canviant durant les darreres dècades. Inicialment es referia a pacients >60 anys i progressivament ha anat evolucionant a 65-70 anys i ja més recentment veiem estudis en pacients de >75-80 anys. Tot i així, quan parlem de pacients d'edat avançada, l'edat cronològica sovint no es correspon amb l'edat biològica, de manera que cal tenir en compte altres factors que ens permetin definir millor de quin tipus de pacient estem parlant, com ara el grau de fragilitat i l'autonomia funcional i cognitiva del pacient. La majoria d'estudis amb pacients d'edat avançada han

exclòs els pacients fràgils, amb dependència i institucionalitzats, de manera que cal tenir-ho en compte a l'hora de traslladar l'evidència científica a la pràctica clínica.

Els FRCV estan ben definits i existeixen múltiples guies de diferents societats científiques que recomanen com tractar-los i quins objectius s'han d'assolir^{11,12}. A continuació detallaré els FRCV, explicant el seu impacte en la població d'edat avançada i els objectius en prevenció secundària per aquest grup d'edat.

1.2.1 TABAQUISME

El tabaquisme és un factor de risc de múltiples patologies, i el responsable del 50% de morts evitables en els pacients fumadors, la meitat de les quals per malalties cardiovasculars. L'hàbit tabàquic escurça l'esperança de vida en 10 anys, prou important si tenim en compte que la hipertensió severa la redueix en <3 anys i la hipertensió moderada en <1 any. El pes del tabaquisme en el risc cardiovascular provoca que el risc d'un event cardiovascular fatal a 10 anys es dupliqui pels pacients fumadors¹¹. A més, el risc associat al tabaquisme té un efecte de dosi-resposta sense un límit inferior pels efectes adversos¹¹.

El fum del tabac conté unes 4.865 substàncies de les quals moltes poden participar en l'inici i la progressió de la malaltia ateroscleròtica. Les més estudiades són el monòxid de carboni i les substàncies oxidants (òxids de nitrogen, carboni i cadmi, àcid cianhídric i fòrmic, i radicals tòxics de l'oxigen), que provoquen un augment de la pressió arterial, de la freqüència cardíaca, augment de la resistència vascular perifèrica sobretot en pacients d'edat avançada, augment de les catecolamines, empitjorament de la capacitat de vasodilatació de les artèries coronàries, augment del risc de trombosis, i

reducció del c-HDL, factors que tots ells afavoreixen el desenvolupament de la malaltia ateroscleròtica.

La prevalença de tabaquisme a la població espanyola és menor en les dones i s'observa una reducció progressiva els darrers 25 anys en els dos sexes, molt més important en els homes (Figura 12). En relació a l'edat, s'observa una disminució progressiva de la prevalença sobretot a partir dels 65 anys (Figura 13).

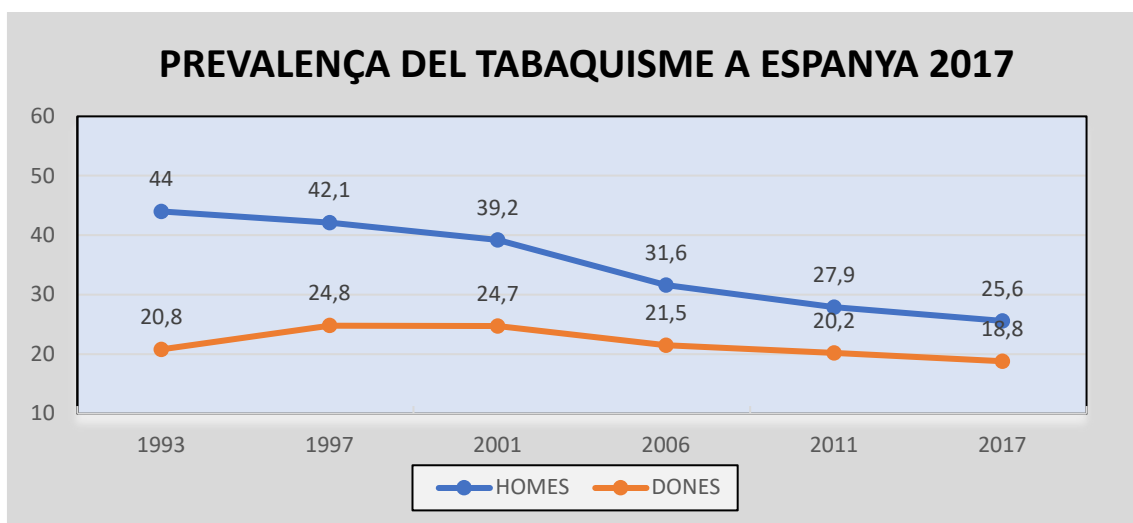


Figura 12. Prevalença del tabaquisme a Espanya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Encuesta Nacional de Salud España 2017¹³.

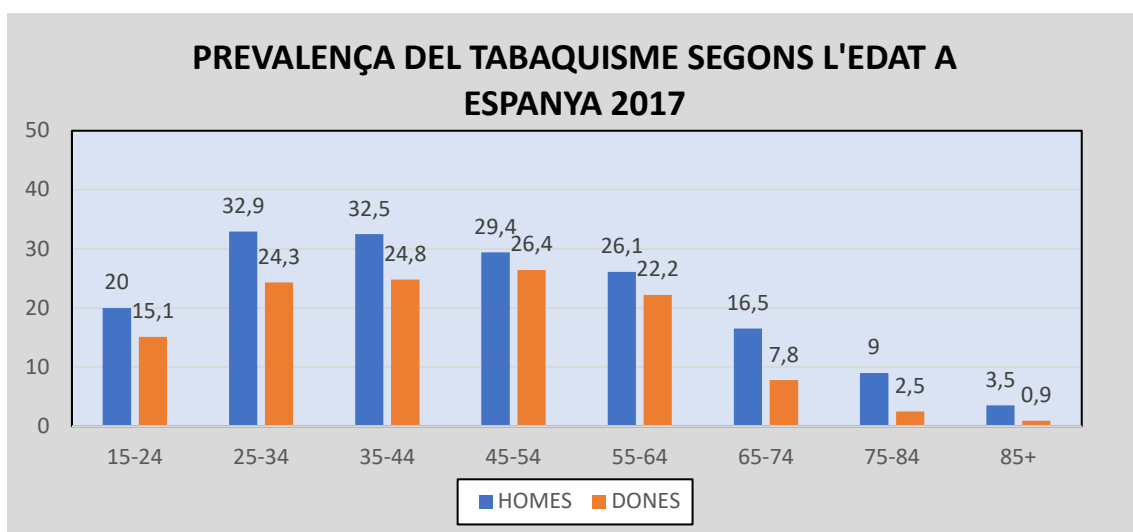


Figura 13. Prevalença del tabaquisme segons l'edat a Espanya al 2017. Dades expressades en percentatge (%). Font: Encuesta Nacional de Salud España 2017¹³.

1. Introducció

L'objectiu de control del tabaquisme és l'abstinència tabàquica. Per aconseguir aquest objectiu hi ha diferents opcions terapèutiques com el consell mèdic per deixar de fumar, teràpies de substitució amb nicotina, bupropió i varenicilina.

L'abordatge més eficaç és la combinació del consell mèdic amb l'ajuda d'algun fàrmac i seguiment evolutiu¹¹.

Varis estudis han demostrat l'efectivitat de l'abstinència tabàquica tant en la població general com en els pacients amb cardiopatia isquèmica, considerant-se la mesura més cost-efectiva per prevenir la malaltia cardiovascular¹¹. L'any 1988 es van publicar els resultats del Coronary Artery Surgery Study (CASS)¹⁴ en el que es comparaven els efectes del cessament del tabaquisme sobre la mortalitat d'una cohort de pacients >55 anys amb cardiopatia isquèmica. La mortalitat als 6 anys era major en els que continuaven fumant comparat amb els que havien deixat de fumar l'any anterior (RR 1.7, 95% IC 1.4 – 2.0), i aquest benefici no disminuïa al augmentar l'edat. Pels pacients de 55 – 64 anys el RR era de 1.7 (95% IC 1.4 -2.1) i pels pacients ≥65 anys era de 1.6 (95% IC 1.1 -2.3).

També l'any 2003 es va publicar una revisió sistemàtica¹⁵ sobre els beneficis del cessament de l'hàbit tabàquic en els pacients amb cardiopatia isquèmica, observant una disminució de la mortalitat total del 36% en els pacients que havien deixat de fumar (RR 0.64, 95% IC 0.58-0.71), i sense que l'edat afectés aquests resultats. Aquesta reducció de la mortalitat era comparable a altres tractaments en prevenció secundària com el tractament amb estatines (29% de reducció de mortalitat), aspirina (15%), betabloquejants (23%) i IECA's (23%). També un altre metanàlisi del 2012, confirma que en pacients d'edat avançada, el cessament de l'hàbit tabàquic redueix el risc de mortalitat¹⁶.

1.2.2 DIETA

El tipus de dieta que ingerim pot ser un factor de risc de malaltia cardiovascular i de mortalitat total. Tot i que a mitjans del segle passat les recomanacions dietètiques per reduir la malaltia cardiovascular es centraven en la reducció dels greixos de la dieta, posteriorment varis estudis van demostrar que el patró tradicional de dieta mediterrània millorava la supervivència i el risc de malaltia cardiovascular¹⁷. La dieta mediterrània es defineix per un consum elevat de verdures, fruita, llegums, fruits secs i cereals integrals, alt consum d'oli d'oliva però baix consum en greixos saturats, consum moderat-alt de peix, consum baix-moderat de productes làctics (majoritàriament iogurt i formatge), baix consum de carn i aviram, i un consum regular però baix de vi durant els àpats. A nivell de població general, Trichopoulou¹⁸ va demostrar al 2003 en un estudi prospectiu que l'increment de 2 punts en l'adherència a la dieta mediterrània (sobre una escala de 0 a 9 punts) s'associava a una reducció del 25% de la mortalitat total, i que aquesta associació era més forta per la mortalitat cardiovascular que per la mortalitat per càncer. Al 2010, Sofi¹⁹ va fer una revisió sistemàtica de 18 estudis prospectius que avaluaven l'efecte de l'increment en 2 punts de l'adherència a la dieta mediterrània sobre la mortalitat i l'estat de salut. S'observava una disminució del 8% de la mortalitat total, del 10% de la mortalitat cardiovascular, del 6% de l'incidència de neoplàsies, i del 13% per l'aparició de malalties neurodegeneratives.

En pacients d'edat avançada, Lasheras²⁰ va publicar l'any 2000 els resultats d'una cohort espanyola seguida durant 9 anys. Després d'ajustar per altres factors associats a la mortalitat en edats avançades, va demostrar que una major adherència a la dieta mediterrània reduïa un 31% el risc de mort, però

1. Introducció

només pels pacients <80 anys. Al 2004, el HALE project²¹, va demostrar que l'adherència a la dieta mediterrània en pacients europeus de >70 anys s'associava a una reducció del 23% de la mortalitat total a 10 anys, del 39% de la mortalitat per cardiopatia isquèmica i del 10% per càncer.

En pacients d'alt risc cardiovascular però sense malaltia establerta, l'estudi PREDIMED²² va demostrar al 2013 una reducció dels episodis cardiovasculars majors en els pacients que seguien la dieta mediterrània.

En pacients amb malaltia cardiovascular, la dieta mediterrània també aconsegueix reduccions de la mortalitat. Al 1999, De Lorgeril²³ va demostrar una reducció de nous events cardiovasculars durant 4 anys en pacients <70 anys que havien patit un infart de miocardi. L'any 2003, el GISSI-Trial²⁴, va observar que l'adherència a la dieta mediterrània en pacients amb antecedents d'infart de miocardi reduïa de forma significativa el risc de mort per totes les causes. I al 2005, Trichopoulou va publicar els resultats de l'estudi EPIC²⁵ (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) en pacients amb malaltia cardiovascular no fatal, observant que l'augment de 2 punts en l'adherència a la dieta mediterrània s'associava amb una reducció de la mortalitat total (HR 0.73, IC 95% 0.58-0.93) i també de la mortalitat cardíaca (HR 0.69, IC 95% 0.52-0.93) durant 3.8 anys.

En pacients d'edat avançada i cardiopatia isquèmica també s'han publicat estudis que demostren que l'adherència a la dieta mediterrània redueix la mortalitat. Trichopoulou va demostrar l'any 2007 a l'estudi EPIC-elderly²⁶ que en pacients >60 anys amb antecedents d'infart de miocardi, l'augment de l'adherència a la dieta mediterrània en 2 punts s'associava a una reducció de la mortalitat total del 18% (IC 95% 7-27%). Al 2014, E. Lopez-Garcia²⁷ va

publicar els resultats d'una cohort de >15.000 pacients de 68 ± 9 anys amb antecedents de malaltia cardiovascular, observant una associació inversa i significativa entre la mortalitat total i l'adherència a la dieta mediterrània, amb una reducció del 7% de mortalitat per cada augment de 2 punts en l'escala d'adherència a la dieta mediterrània amb un seguiment entre 5.8 i 7.7 anys. Tot i que la mortalitat cardiovascular també mostrava una associació inversa, aquesta no era significativa.

Malgrat els estudis i resultats comentats anteriorment, la revisió de la Cochrane Database de l'any 2019²⁸, conclou que en prevenció secundària no hi han suficients estudis amb una bona metodologia que demostrin amb claredat el benefici de la dieta mediterrània. Tot i així, a les guies de prevenció cardiovascular^{29,11}, es recomana seguir el patró de dieta mediterrània.

1.2.3 OBESITAT

L'obesitat i el sobrepès, definides per un índex de massa corporal ≥ 30 kg/m² i entre 25-29.9 kg/m² respectivament, s'associen amb un augment del risc de mort cardiovascular i per totes les causes¹¹. El seguiment de múltiples cohorts durant 10 anys ha permès definir un objectiu d'IMC per la població general d'entre 20-25 kg/m², ja que és el que s'associa amb una menor mortalitat per totes les causes³⁰. A més, pels pacients amb cardiopatia isquèmica, la pèrdua intencionada de pes s'associa amb una disminució de la mortalitat total, mortalitat cardiovascular i aparició de nous events cardíacs³¹.

Tot i així, en els pacients d'edat avançada apareix el concepte de paradoxa de l'obesitat, ja que varis estudis demostren que el sobrepès o l'obesitat lleu,

1. Introducció

comportarien un menor risc de mortalitat total i cardiovascular^{32,33}. Segons el model matemàtic creat per Childers i Allison³⁴ es demostra que en els pacients >50 anys, existeix una clara corba en U amb una menor mortalitat per IMC entre 25-30 kg/m². En aquests pacients, inclús el baix pes (IMC<20 kg/m² tindria una major mortalitat que la obesitat lleu.

És per això que tot i que les guies de prevenció cardiovascular recomanen un objectiu d'IMC entre 20-25 kg/m², es fa l'incís que pels pacients d'edat avançada es recomanen uns valors més elevats sense concretar cap valor¹¹.

1.2.4 SEDENTARISME

El sedentarisme és un factor de risc de malaltia cardiovascular i mortalitat cardiovascular independent de l'edat, sexe, raça i estat de salut¹. L'activitat física regular redueix el risc de mortalitat total i de mortalitat cardiovascular en els pacients sans i en els pacients amb malaltia coronària^{11,29}, tant per l'efecte positiu en varis factors de risc cardiovascular (HTA, c-LDL, pes i DM II) com perquè alhora augmenta la capacitat d'oxigenació del miocardi i la capacitat cardiorespiratòria²⁹.

Les guies actuals de prevenció cardiovascular i d'activitat física^{11,29,35} recomanen realitzar com a mínim 150 minuts/setmana d'exercici físic aeròbic d'intensitat moderada (3 - 5.9 MET's) o 75 minuts/setmana d'exercici físic aeròbic d'intensitat vigorosa (≥6 MET's), o una combinació de les dues que sigui equivalent. També es recomana fer exercicis de força que incloguin tots els grans grups musculars un mínim de 2 dies a la setmana.

Les recomanacions pels pacients d'edat avançada són les mateixes que pels pacients més joves, afegint també la recomanació de realitzar activitat física que millori l'equilibri i la flexibilitat per reduir el risc de caiguda i les seves conseqüències^{35,36}, i a més, es puntualitza que en aquells pacients amb malalties cròniques o situacions de dependència o discapacitat, és convenient mantenir l'activitat física adaptada a les seves capacitats i segons el propi nivell de tolerància, intentant evitar al màxim la inactivitat.

H. Arem et al. van publicar al 2015 un article³⁷ on demostraven que els pacients entre 21-98 anys que complien aquests mínims d'activitat física, la mortalitat total es reduïa un 31%, i que en aquells que feien de 3 a 5 vegades més de l'activitat física mínima recomanada, la reducció de la mortalitat arribava al 39%, sense observar majors beneficis si s'augmentava l'activitat física per sobre d'aquests valors. Tampoc no s'observava perjudici per aquelles persones que feien ≥ 10 vegades d'activitat física de la mínima recomanada. Tots aquests beneficis de l'activitat física es seguien mantenint en el grup de pacients ≥ 70 anys.

En pacients amb cardiopatia isquèmica, l'any 2000 es van publicar resultats del British Regional Heart Study³⁸ on es demostrava que aquells pacients que mantenien una activitat física regular tenien una mortalitat significativament menor que aquells pacients inactius o sedentaris, i que aquesta relació inversa entre l'activitat física i la mortalitat s'observava tant pels pacients < 65 anys com pels pacients ≥ 65 anys. També al 2015, es van publicar³⁹ els resultats d'una cohort de pacients d'entre 28-88 anys seguida durant 11 anys on es va demostrar que una bona capacitat física prèvia a l'event coronari o la millora de la capacitat física després de l'event coronari, millorava la supervivència.

Com veurem més endavant a l'apartat 1.4, els programes de rehabilitació cardíaca basats en l'exercici físic també han demostrat una reducció de la mortalitat total i la mortalitat coronària tant pels pacients de mitjana edat com pels pacients d'edat avançada⁴⁰.

Un altre punt a destacar en els pacients >65 anys, és el fet que mantenir una activitat física regular no només aporta beneficis en relació a la mortalitat global o cardiovascular, sinó que també permet mantenir l'autonomia funcional i reduir la fragilitat i les seves complicacions^{35,41}. Per tant, si considerem que a mesura que augmenta l'edat, també augmenta la possibilitat de ser fràgil, de patir caigudes, de desenvolupar dependència i de tenir un pitjor pronòstic davant de diferents problemes de salut i que tots ells han demostrat millores amb el manteniment de l'activitat física regular, la recomanació de fer exercici físic en pacients d'edat avançada, té una doble repercussió clínica¹.

1.2.5 HIPERTENSIÓ ARTERIAL

La HTA és la principal causa evitable de malaltia cardiovascular i de mortalitat per qualsevol causa tant a Europa com al món. La prevalença de la HTA augmenta amb l'edat arribant a valors del 60% en pacients >60 anys i fins a 75% en pacients >75 anys⁴². L'associació epidemiològica entre la pressió arterial i el risc cardiovascular s'observa des de valors molt baixos de pressió arterial: el metanàlisi de la Prospective Studies Collaboration del 2002 va demostrar la relació contínua entre els valors de pressió arterial i el risc d'events cardiovasculars per valors de pressió arterial $\geq 115/75$ mmHg per ambdós sexes i per edats entre 40 i 89 anys.⁴³

L'estudi EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) realitzat als anys 80 del segle passat va ser el primer estudi important a demostrar que tractar amb fàrmacs hipotensors pacients >60 anys amb pressió arterial >160/90 reduïa els events cardiovasculars.⁴⁴ Posteriorment es van realitzar estudis aleatoritzats que van incloure pacients >60 i >70 anys que també van demostrar reduccions de la morbimortalitat (Taula 1).

	Edat	Edat mitja	Fàrmacs	% reducció risc		
				Events CV	Mortalitat per totes les causes	Mortalitat CV
ACCOMPLISH (2008)	≥55	68	Benazepril +Amlodipino vs Benazepril+HCTZ	17*	10	20*
ALLHAT (2002)	≥55	67	Amlodipino vs Chlortalidona	↑4	4	NR
			Lisinopril vs Clortalidona	↑10*	=	NR
ANBP 2 (2003)	65-84	72	IECA vs Diurètics	11*	10	NR
Coope and Warrender (1986)	60-79	68	Atenolol + Bendrofluzide	24	3	22
LIFE (2002)	55-80	67	Losartan vs Atenolol	13*	10	11
MRC (1992)	65-74	70	Atenolol +HCTZ vs Atenolol + Amiloride	17*	3	9
SHEP (1991)	≥60	72	Clortalidona vs placebo	32	13	20
STONE (1996)	60-79	67	Nifedipino vs placebo	60*	45	26
STOP-HTN (1991)	70-84	76	Varis vs placebo	40	43	50
Syst-China (2000)	≥60	67	Nitrendipino, Captopril, HCTZ vs placebo	37*	39*	39*
Syst-Eur (1997)	≥60	70	Nitrendipino, Enalapril, HCTZ vs placebo	31*	14	27
VALUE (2004)	≥50	67	Amlodipino vs Valsartan	↑6	↑4	NR

Taula 1. Resum dels principals estudis d'HTA en pacients d'edat avançada publicats abans del 2008. Adaptada de ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly⁴⁵.

*: Significació estadística.

HCTZ: hidroclorotiazida, IECA: inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, NR: no reportat.

1. Introducció

Però aquests estudis realitzats en pacients més grans, pràcticament no havien inclòs pacients >80 anys, i quan s'analitzaven com a subgrup, tot i que s'observava una reducció dels ictus i la morbiditat cardiovascular, també s'observava una tendència a l'augment de la mortalitat per totes les causes. Així, degut a que els beneficis totals de tractar els pacients >80 anys no eren prou clars, a les guies europees d'HTA del 2003⁴⁶ i 2007⁴⁷ només es recomanava el tractament de la HTA en els pacients d'edat avançada però <80 anys amb els mateixos objectius que la resta de pacients (<140/90 mmHg), iniciant amb dosis més baixes de fàrmacs i vigilant de descartar la hipotensió ortostàtica.

L'any 2008 es va publicar l'estudi HYVET⁴⁸ que va ser el primer gran estudi que va demostrar la reducció de la mortalitat al tractar la HTA (PAS>160mmHg) en pacients de >80 anys. En aquest estudi es van tractar pacients >80 anys amb PAS >160mmHg durant 2 anys amb un objectiu de tractament de pressió arterial <150/80mmHg, aconseguint una reducció del 30% dels ictus totals (p=0.06), del 39% de mort per ictus (p=0.05), del 21% de la mortalitat per totes les causes (p=0.02), del 23% de la mortalitat per causes cardiovasculars (p=0.06) i una reducció del 64% de la insuficiència cardíaca (p<0.001) . Aquests resultats van permetre extendre la indicació de tractar la HTA a pacients >80 anys.

Tot i així, no hi havia consens en si un objectiu de PAS <140 mmHg aportava més beneficis que un objectiu menys estricte. Al 2008 es van publicar els resultats de l'estudi JATOS⁴⁹ en el que es comparava l'efecte d'un control estricte de la pressió arterial (PAS <140mmHg) comparat amb un control moderat (PAS<160 mmHg però >140mmHg) en pacients de 65-85 anys.

Després de 2 anys de tractament no es va aconseguir demostrar la reducció de la variable principal (combinació d'events cardiovasculars i insuficiència renal) ni tampoc una reducció de la mortalitat per totes les causes. Al 2010 es va publicar l'assaig clínic VALISH⁵⁰ en el que es comparava l'efecte d'un control estricte de la PAS (<140mmHg) amb un control moderat (<150mmHg però ≥140mmHg) per reduir la morbimortalitat cardiovascular en pacients entre 70-84 anys. Després d'un seguiment de 3 anys tampoc es va aconseguir demostrar cap benefici pel fet d'aconseguir un objectiu més estricte de la pressió arterial en pacients ≥70 anys. Així, tot i que a les guies posteriors ja es va introduir també la indicació de tractar la HTA als pacients >80 anys, els objectius de tractament van ser diferents comparat amb els pacients més joves (Taula 2):

<p>NICE 2011⁵¹ National Institute for Health and Clinical Excellence</p>	<p>Iniciar tractament: <80 anys: si PA>140/90 mmHg ≥80 anys: si PA >160/100 mmHg</p> <p>Objectius de tractament: <80 anys: PA<140/90 mmHg ≥80 anys: PA<150/90 mmHg</p>
<p>Guia ESC 2013⁵² European Society of Cardiology</p>	<p>Iniciar tractament: <80 anys: si PAS>140 mmHg ≥80 anys: si PAS>160 mmHg</p> <p>Objectius de tractament: <80 anys: PAS<140 mmHg ≥80 anys: PAS<150 mmHg</p>
<p>JNC 8, 2014⁵³ Joint National Committee</p>	<p>Iniciar tractament: ≥60 anys: si PA≥150/90 mmHg</p> <p>Objectius de tractament: ≥60 anys: PA<150/90 mmHg</p> <p>Si s'aconsegueix un objectiu de PAS<140mmHg i es tolera bé no cal reduir el tractament</p>

Taula 2. Resum de les recomanacions de tractament de la HTA pels pacients d'edat avançada entre el 2011 i 2014.

1. Introducció

Posteriorment a aquestes guies, s'han publicat nous estudis i metanàlisis que han provocat nous canvis a les recomanacions de les últimes guies publicades. L'any 2015 l'estudi SPRINT⁵⁴ va comparar un objectiu de tractament intensiu (PAS <120 mmHg) contra un de convencional (PAS <140mmHg) en pacients d'alt risc cardiovascular amb una mitja d'edat de 68 anys (28% >75 anys). Es va interrompre prematurament als 3.3 anys de seguiment aconseguint uns valors de PAS al grup de tractament intensiu de 121.5 mmHg i al convencional de 134.6 mmHg. La variable principal (combinació de IAM, síndrome coronari agut, ictus, insuficiència cardíaca aguda descompensada o mort de causa cardiovascular) va ser significativament menor en el grup de tractament intensiu (5.2% vs 6.8%, HR 0.75, NNT 61 en 3.3 anys). Dels components individuals, també van ser significatius la reducció d'insuficiència cardíaca (NNT 125) i la mort cardiovascular (NNT 167), i dels objectius secundaris, la mortalitat total (NNT 85). En l'anàlisi de subgrups es va observar que alguns subgrups es beneficiaven més de la reducció intensiva de la pressió arterial: pacients >75 anys, pacients sense insuficiència renal crònica o sense malaltia cardiovascular establerta, i pacients amb valors basals baixos de pressió arterial (tercil inferior: <132mmHg). Els efectes adversos greus van ser més freqüents en el grup de tractament intensiu (4.7% vs 2.5%, NNH 45) amb hipotensions severes, alteracions hidroelectrolítiques, insuficiència renal aguda i síncope. Com a limitacions principals d'aquest estudi cal destacar el fet que no era un assaig cec i que s'hagués interromput prematurament ja que podien haver fet que s'hagués sobreestimat el benefici del tractament intensiu i subestimat els efectes adversos a llarg termini. Però la principal limitació d'aquest assaig per l'aplicabilitat a la pràctica clínica és la forma de mesurar la

pressió arterial, ja que es va fer en absència de personal sanitari, amb aparells electrònics i amb una mitja de 3 mesures. Això podria donar valors entre 5-10 mmHg menors sobre la mesura que s'obté a la consulta mèdica habitual, de manera que si s'apliquessin els objectius de PAS de l'SPRINT sense mantenir les mateixes condicions per la mesura de la pressió arterial podria portar a un important sobretractament.

L'any 2016, com a conseqüència de la publicació l'any anterior de l'estudi SPRINT que demostrava beneficis de tractar la HTA fins a valors de PAS<120 mmHg en alguns grups de pacients d'alt risc , Ettehad et al⁵⁵ van publicar una revisió sistemàtica i metanàlisi per valorar els efectes de tractar la pressió arterial sobre resultats cardiovasculars i mortalitat a partir de diferents nivells basals de pressió arterial, diferents comorbiditats i diferents règims terapèutics. El principal resultat d'aquest metanàlisi és que la disminució de la pressió arterial redueix significativament el risc de nous events cardiovasculars, cardiopatia isquèmica, ictus, insuficiència cardíaca i mortalitat per totes les causes, amb reduccions proporcionalment similars en diversos grups de població (malaltia cardiovascular prèvia, cardiopatia isquèmica i ictus) i independentment del valor basal de pressió arterial. La reducció de 10mmHg de la PAS disminueix un 20% el risc d'events majors cardiovasculars, un 17% la cardiopatia isquèmica, un 27% l'ictus, un 28% la insuficiència cardíaca i un 13% la mortalitat total. No es va trobar evidència que aquest benefici es reduís per pacients amb PAS de base baixes (<130mmHg), ni tampoc la presència prèvia de malaltia cardiovascular, cardiopatia isquèmica o malaltia cerebrovascular no modificava la disminució d'events cardiovasculars. En canvi, pels pacients amb DM o malaltia renal crònica prèvia, s'observava

1. Introducció

menys benefici en termes de reducció d'events cardiovasculars. En base a aquests resultats, van suggerir que caldria tornar a revisar les guies de tractament d'HTA ja que tindrien uns llindars de tractament massa relaxats. Al 2018, Brunström et al⁵⁶ van fer una nova revisió sistemàtica i metanàlisi per valorar els diferents objectius de pressió arterial amb la mortalitat, diferenciant entre prevenció 1a i prevenció 2a. La conclusió a la que arriben és que mentre que en prevenció primària només s'objectiva benefici si s'inicia el tractament quan la PAS >140mmHg, en prevenció secundària hi podria haver benefici si inicialment la PAS <140 mmHg, sobretot en malaltia coronària. Aquests resultats no recolzen objectius de pressió arterial més baixos en general, però podrien recolzar objectius més baixos en la prevenció secundària de la malaltia coronària.

Tenint en compte aquests i altres estudis, les últimes guies publicades han fet noves modificacions en els llindars i objectius de tractament (Taula 3):

<p>Guia ACC/AHA 2017⁵⁷</p> <p>American College of Cardiology</p> <p>American Heart Association</p>	<p>Iniciar tractament:</p> <p>≥130/80mmHg: antecedents MCV o risc de MCV ateroscлерòtica a 10 anys ≥ 10%*.</p> <p>≥140/90mmHg: sense antecedents de MVC i risc de MVC ateroscлерòtica a 10 anys <10%*.</p> <p>Objectius de tractament:</p> <p><130/80mmHg</p>
<p>Guia ESC/ESH 2018⁴²</p> <p>European Society of Cardiology</p> <p>European Society of Hypertension</p>	<p>Iniciar tractament:</p> <p><65 anys: si PA≥140/90 mmHg</p> <p>65-79 anys: si PA≥140/90 mmHg</p> <p>≥80 anys: si PA ≥160/90 mmHg</p> <p>Objectius de tractament:</p> <p><65 anys: PA 120-129/70-79 mmHg</p> <p>65-79 anys: PA 130-139/70-79 mmHg</p> <p>≥80 anys: PA 130-139/70-79 mmHg</p>
<p>Guia ISH⁵⁸</p> <p>International Society of Hypertension</p>	<p>Iniciar tractament:</p> <p><65 anys: si PA≥140/90 mmHg</p> <p>65-79 anys: si PA≥140/90 mmHg</p> <p>≥80 anys: si PA ≥160/90 mmHg</p> <p>Objectius de tractament:</p> <p><65 anys: PA <130/80 però > 120/70mmHg</p> <p>≥65 anys: PA <140/90mmHg</p>

Taula 3. Resum de les recomanacions de tractament de la HTA en els pacients d'edat avançada de les últimes guies publicades.

*Basat amb la ACC/AHA Pooled Cohort Equations (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>)

Tot i les indicacions d'aquestes guies, cal tenir en compte com es comenta a l'article⁵⁹ d'opinió d'experts de la Societat Europea d'Hipertensió i la Societat Europea de Medicina Geriàtrica, que quan les guies es refereixen a pacients ≥80 anys, es basen en estudis que només han inclòs pacients ≥80 anys sense fragilitat i sense deteriorament funcional ni cognitiu. Posen de manifest, que hi ha altres estudis que demostren que valors més baixos de pressió arterial en

1. Introducció

pacients amb fragilitat elevada, dependència funcional i/o deteriorament cognitiu important, es relacionen amb un augment de la mortalitat. Així per exemple, comenten l'estudi d'Odden et al⁶⁰ que demostra que mentre que la PAS es correlaciona de forma positiva amb la mortalitat en els pacients que són capaços de caminar de forma ràpida en el test de la marxa (equivalent d'absència de fragilitat), en aquells que caminen lentament no hi ha associació, i en aquells que no són capaços de finalitzar el test, la pressió arterial es relaciona negativament amb la mortalitat. També a l'estudi de Geriatria de Milà, es demostra que valors més alts de PAS es relacionen amb valors més baixos de mortalitat en aquells pacients amb demència o dependència funcional⁶¹. Per tant, les recomanacions de les guies només s'haurien d'aplicar en els pacients que es mantenen actius i que són funcionalment i cognitivament independents.

En relació al tractament de la HTA en pacients amb cardiopatia isquèmica, durant molts anys s'ha parlat del concepte de la corba en J, i existia el dubte de si objectius de control massa agressius podien comportar descensos massa importants de la pressió arterial diastòlica que comportessin disminucions de la perfusió coronària. Al 2015, la American Heart Association, l'American College of Cardiology i la American Society of Hypertension van publicar un article⁶² de posicionament científic en el que tot i que alguns anàlisis secundaris d'alguns estudis trobaven l'existència d'una corba en J amb diferents nadirs (INVEST 119/84, TNT 146/81 i SMART 143/82), revisions posteriors d'aquests estudis van concloure que no s'havien tingut en compte factors de confusió com l'edat avançada, presència de comorbiditats i insuficiència cardíaca avançada. En canvi, altres estudis realitzats amb pacients amb malaltia cardiovascular

establerta o amb risc cardiovascular elevat (ACCORD-BP, SPRINT) no reportaven l'existència de pitjors resultats amb objectius més estrictes de la pressió arterial. Així, pels pacients amb malaltia coronària, recomanaven un objectiu de pressió arterial <140/90mmHg, i afegien que també es podria plantejar un objectiu de pressió arterial <130/80mmHg en alguns pacients, tot i que caldria evitar pressions arterials diastòliques <60mmHg en pacients diabètics o majors de 60 anys. També el metanàlisi d'Ettehad⁵⁵ del 2016 que hem comentat prèviament, proporciona evidència suficient per desmentir que el descens de la pressió arterial en pacients amb malaltia coronària prèvia, provoqui augment dels events cardiovasculars, desmentint així també l'existència d'una curva en J. Aquests resultats es reflecteixen a les últimes guies d'HTA de la ESC/ESH⁴² del 2018, de la ACC/AHA⁵⁷ del 2017 i la guia del 2019 de la ESC sobre els síndromes coronaris crònics²⁹, on es recomanen els mateixos objectius pels pacients amb cardiopatia isquèmica que per la resta de pacients.

1.2.6 DISLIPÈMIA:

L'evidència que el colesterol sèric i les seves lipoproteïnes (principalment el c-LDL) són un factor de risc per la malaltia cardiovascular i que el risc relatiu augmenta a mesura que augmenten les concentracions de colesterol es coneixen des de la publicació de l'estudi de Framingham⁶³ i l'estudi MRFIT⁶⁴ (Multiple Risk Factor Intervention Trial) publicats als anys 70 i 80 del segle passat.

Alguns estudis epidemiològics, van observar que el risc relatiu de la mortalitat coronària associada al colesterol total disminuïa a mesura que augmentava l'edat⁶⁵, o que inclús la relació s'invertia⁶⁶, de manera que es considerava que el colesterol total era menys predictiu de malaltia coronària en pacients d'edat avançada⁶⁷. Però Corti et al⁶⁸, van demostrar que aquesta disminució del risc relatiu s'explicava degut a l'augment d'altres processos intercurrents com la desnutrició, altres malalties cròniques i la fragilitat, que provoquen una disminució del colesterol que emmascara la seva relació amb la malaltia coronària. De manera que quan s'ajustava per aquestes condicions de salut, la relació entre l'augment del c-LDL i l'augment de mortalitat coronària es restablia.

Tanmateix, aquest dubtós menor risc relatiu de la població més gran es converteix en un major risc absolut que podria arribar fins a duplicar l'efecte degut a que amb l'edat augmenta la mortalitat coronària i els events coronaris⁶⁹. Ja els primers assaigs clínics amb estatines que van incloure pacients d'edat avançada, van observar que tot i que la reducció del risc relatiu era similar en els pacients d'edat avançada comparat amb els pacients més joves, en termes de reducció de risc absolut el benefici era major, inclús fins a

arribar a duplicar-lo^{70,71,10}. Això, a la pràctica clínica es tradueix en que el número de pacients que s'han de tractar per evitar un event coronari és menor en els pacients d'edat avançada comparat amb els pacients més joves.

Varis assaigs clínics aleatoritzats amb estatines han demostrat la reducció de la mortalitat i de nous events coronaris en pacients amb malaltia coronària establerta. La guia de l'ATP III⁷², l'any 2001, va ser de les primeres guies que basant-se en 3 grans assaigs clínics que van incloure pacients >65 anys, recomanava el tractament amb estatines també en pacients d'edat avançada amb malaltia cardiovascular establerta. Aquests primers estudis van ser el 4S⁷⁰, el CARE⁷¹ i el LIPID¹⁰ (Taula 4). Posteriorment, al 2002 es va publicar l'estudi PROSPER⁷³, que va ser el primer assaig clínic amb estatines realitzat exclusivament en pacients >70 anys (edat mitja de 75 anys). Comparat amb el placebo, la pravastatina 40mg/dia va reduir un 22% el risc relatiu de l'endpoint principal (mort coronària, IAM no mortal, ictus mortal o ictus no mortal) en el grup de pacients en prevenció secundària (hazard ratio 0.78, 95% IC 0.66-0.93) observant així un major benefici que en els pacients sense malaltia cardiovascular (hazard ratio 0.94, 95% IC 0.77-1.15).

Al 2010 Afilalo et al⁷⁴ van fer un metanàlisi amb 9 estudis aleatoritzats i controlats en pacients ≥ 65 anys amb malaltia coronària per valorar l'efecte de les estatines en la reducció de la mortalitat per totes les causes. Amb un total de 19.569 pacients entre 65 i 82 anys van determinar una mortalitat per totes les causes del 15.6% en els pacients tractats amb estatines i del 18.7% en el grup de placebo, estimant una reducció del risc relatiu del 22% durant 5 anys (RR 0.78, 95% IC 0.65-0.89) amb un NNT de 28 pacients.

1. Introducció

A l'any 2013, a la guia de tractament del colesterol⁷⁵ publicada per l'American College of Cardiology i l'American Heart Association, es recomanava el tractament amb estatines també en pacients ≥ 75 anys amb antecedents de malaltia cardiovascular basant-se principalment en el metanàlisi del Cholesterol Treatment Trialists del 2010^{76,77}, que incloïa els estudis comentats anteriorment i nous estudis publicats posteriorment: TNT⁷⁸, IDEAL⁷⁹, PROVE-IT⁸⁰, A to Z⁸¹ i SEARCH⁸² (Taula 4). En aquest cas, a diferència de les guies anteriors, es deixen de recomanar uns objectius concrets de c-LDL i es recomana el tractament amb estatines diferenciant entre estatines d'alta intensitat o moderada intensitat (Figura 14).

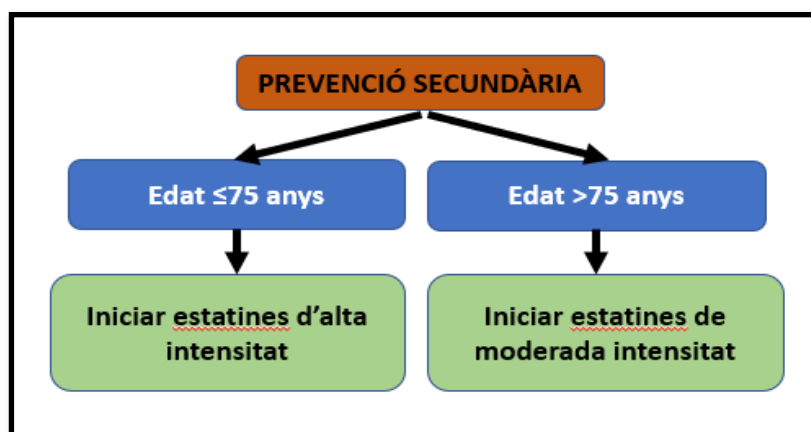


Figura 14. Esquema de tractament amb estatines segons la guia publicada per l'American College of Cardiology i l'American Heart Association al 2013⁷⁵.

Així, en prevenció secundària, fins als 75 anys es recomanava tractar amb estatines d'alta intensitat com a primera opció, mentre que en >75 anys es proposava tractar amb estatines de moderada intensitat ja que no hi havia prou evidència científica per recomanar dosis més altes. Es puntualitzava, però, que calia tenir en compte que els pacients >75 anys que havien participat en els assaigs clínics en què es basaven per fer aquestes recomanacions, tenien millors condicions de salut que la majoria de població general. Per tant,

recomanaven que el tractament amb estatines en >75 anys s'havia d'individualitzar tenint en compte el benefici de la reducció potencial de nous events cardiovasculars, el risc d'efectes adversos i interaccions farmacològiques, i les preferències del pacient. A la guia publicada el mateix any i centrada en la prevenció secundària dels pacients d'edat avançada s'indica que el tractament amb estatines en prevenció secundària estaria demostrat fins a l'edat dels 85 anys¹.

A la última guia (2018) de l'American College of Cardiology conjuntament amb l'American Heart Association i altres associacions⁸³, apareixen dos nous grups de fàrmacs pel tractament de la hipercolesterolèmia: l'ezetimibe i els inhibidors de la PCSK9 (evolocumab i alirocumab), i es tornen a indicar objectius de tractament pel c-LDL (Figura 15). Els assaigs clínics que avaluen aquests nous fàrmacs són l'IMPROVE-IT⁸⁴ per l'ezetimibe i el FOURIER⁸⁵ i l'ODYSSEY OUTCOMES⁸⁶ pels inhibidors de la PCSK9 (evolocumab i alirocumab) (Taula 4). En aquesta actualització de la guia, pels pacients en prevenció secundària es distingeix entre pacients amb risc molt elevat i pacients sense risc molt elevat. Només en els pacients sense risc molt elevat es diferencia el tractament per edat, indicant que en els pacients ≥ 75 anys només es recomana el tractament amb estatines de moderada intensitat sense determinar uns objectius de cLDL. Per una altra banda, pels pacients amb risc molt elevat, independentment de l'edat, s'indiquen uns objectius de cLDL i es recomanen les estatines, l'ezetimibe i els inhibidors de la PCSK9. Tot i així, hauríem de tenir en compte que tal com es mostra a la Taula 4, l'edat mitja dels estudis dels nous fàrmacs no supera els 65 anys.

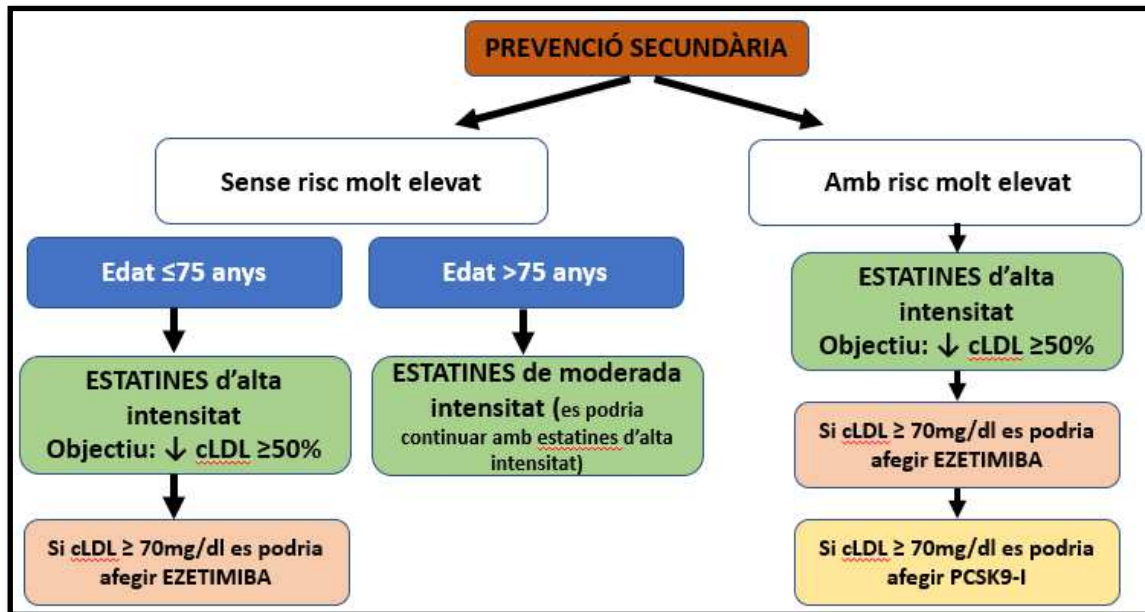


Figura 15. Esquema de tractament amb estatines segons la guia publicada per l'American College of Cardiology i l'American Heart Association al 2018⁸³.

Al 2019, s'ha publicat un nou metanàlisi⁸⁷ per valorar l'efectivitat i seguretat de les estatines en els pacients d'edat avançada, amb un 8% de pacients ≥ 75 anys. Es confirma que en els pacients amb malaltia cardiovascular prèvia, per tots els subgrups d'edat, per cada 1.0 mmol/L de reducció del cLDL es produeix una disminució del 21% d'events cardiovasculars majors, sense que hi hagi una disminució significativa de l'efecte a mesura que augmenta l'edat (fins als 80 anys). Això, però, es deixa de complir pel grup de pacients sense malaltia cardiovascular prèvia.

Finalment, a la recent guia⁸⁸ de les Societats Europees de Cardiologia i Aterosclerosi (2019) es recomana el tractament amb estatines pels pacients grans amb antecedents de malaltia cardiovascular de la mateixa manera que pels pacients més joves amb un objectiu de $cLDL < 55\text{mg/dl}$. En aquest cas no defineix cap límit d'edat ni cap límit en les dosis d'estatines, tot i que recomana iniciar a dosis baixes si hi ha malaltia renal i augmentar la dosi progressivament segons la tolerància.

	Edat	Any publicació	Fàrmac
4S ⁷⁰	35-64 vs 65-70 59	1997	Simvastatina 20-40mg vs placebo
CARE ⁷¹	21-64 vs 65-75 59±9	1998	Pravastatina 40mg vs placebo
LIPID ¹⁰	31-64 vs 65-75 62	2001	Pravastatina 40mg vs placebo
HPS ⁸⁹	40-69 vs 70-80	2002	Simvastatina 40mg vs placebo
PROSPER ⁷³	≥70-82 / 75.3±3.3	2002	Pravastatina 40mg vs placebo
PROVE-IT ⁸⁰	58.2±11.2	2004	Atorvastatina 80mg vs Pravastatina 40mg
A to Z ⁸¹	61(53-69)	2004	Simvastatina 40-80mg vs placebo-simvastatina 20mg
TNT ⁷⁸	35-75 / 61.0±8.8	2005	Atorvastatina 80mg vs atorvastatina 10mg
IDEAL ⁷⁹	<80 / 61.7±9.5	2005	Atorvastatina 80mg vs simvastatina 20mg
SEARCH ⁸²	18-80 / 64.2±8.9	2010	Simvastatina 80mg vs simvastatina 20mg
IMPROVE-IT ⁸⁴	63.6 ± 9.8	2015	Ezetemibe
FOURIER ⁸⁵	62.5 ± 9.0	2017	Evolocumab
ODYSSEY OUTCOMES ⁸⁶	58.5 ± 9.4	2018	Alirocumab

Taula 4. Resum dels principals estudis amb estatines i fàrmacs hipolipemiants que han inclòs pacients d'edat avançada.

1.2.7 DIABETIS MELLITUS

La diabetis mellitus és un important factor de risc que pot arribar a multiplicar per dos el risc de malaltia cardiovascular. Els pacients amb cardiopatia isquèmica i diabetis mellitus tenen un risc molt més elevat de repetir nous events cardiovasculars i menys esperança de vida que els pacients només amb cardiopatia isquèmica¹¹. Degut a aquest major nombre d'events cardiovasculars, tot i que les recomanacions de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica dels pacients diabètics es basen en evidències provinents d'anàlisis de subgrups d'assaigs clínics, el benefici absolut per un mateix risc relatiu és molt més gran.⁹⁰

Control glicèmic (Taula 5)

L'assaig clínic DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) publicat l'any 1993, i l'assaig clínic UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) publicat l'any 1998⁹¹, van ser els primers a demostrar que la millora en el control glicèmic disminuïa les complicacions microvasculars i que podia reduir el risc d'IAM. En base a aquests dos estudis, l'American Diabetes Association publicava l'any 2003 una guia on es proposava un objectiu de control glicèmic d'HbA1c <7%, matisant que pels pacients amb complicacions de la diabetis i pels pacients ≥ 65 anys no existia informació sobre el control de la glicèmia, recomanant uns objectius menys estrictes però sense concretar cap valor⁹². El mateix any 2003, l'American Geriatrics Society⁹³, publicava unes recomanacions pel tractament de la diabetis en els pacients >65 anys on recomanava individualitzar els objectius d'HbA1c basant-se en el fet que no existien assaigs clínics que avaluessin els efectes d'un control intensiu sobre

les complicacions microvasculars i macrovasculars en els pacients d'edat avançada. Així, pels pacients >65 anys amb relatiu bon estat de salut i funcionalment autònoms, recomanava un objectiu d'HbA1c <7%, i pels pacients amb fragilitat i esperança de vida inferior a 5 anys, recomanava un objectiu menys estricte d'HbA1c <8%.

POBLACIÓ GENERAL	PACIENTS >65 ANYS
American Diabetes Association 2003⁹²	
< 7%	Individualitzar
American Geriatrics Society 2003⁹³	
	<7%: ancià robust <8%: ancià fràgil i amb <5 anys d'esperança de vida
European Society of Cardiology 2013⁹⁴	
<7% Valorar <6.5% - 6.9%	<7.5% - 8%
American Geriatrics Society 2013⁹⁵	
	7% - 7.5%: pacients robusts 7.5% - 8%: objectiu general 8% - 9%: múltiples comorbiditats, deteriorament de la salut, esperança de vida limitada
European Society of Cardiology 2019⁹⁰	
<7% 6.0% - 6.5%: pacient joves, inici DM	<8%: DM evolucionada, esperança de vida limitada. ≤9%: fragilitat, múltiples comorbiditats
American Diabetes Association 2019⁹⁶	
<6.5%: pacients seleccionats <7%: objectiu general <8%: hipoglicèmia, esperança de vida limitada, complicacions micro o macrovasculars avançades, DM de llarga evolució.	<7.5%: bon estat de salut, sense deteriorament cognitiu (DC) ni dependència funcional (DF) <8%: múltiples comorbiditats, DC o DF lleu-moderada <8.5%: malaltia crònica avançada, DC o DF moderada-severa.

Taula 5. Resum de l'evolució de les recomanacions del control glicèmic en els pacients diabètics.

Entre els anys 2008-2009 es van publicar 3 assaigs clínics (ACCORD, ADVANCE i VADT) per avaluar el tractament intensiu de la glicèmia comparat amb el tractament estàndard en pacients diabètics amb elevat risc cardiovascular. Després de 3-5 anys de tractament no es va aconseguir demostrar benefici a nivell cardiovascular, i inclús l'estudi ACCORD es va haver de finalitzar abans del previst degut a l'augment de mortalitat en el grup de tractament intensiu, sobretot en els pacients amb major risc cardiovascular.

1. Introducció

Amb aquests estudis, es demostrava que el control glicèmic intensiu no es podia generalitzar a tots els tipus de pacients i que calia individualitzar tenint en compte l'edat, els anys d'evolució de la diabetis i la història prèvia de malaltia cardiovascular. Pels pacients amb cardiopatia isquèmica o alt risc cardiovascular, es suggeria l'existència d'una corba en J o en U entre el control glicèmic i el pronòstic. Així, a la guia europea de diabetis del 2013 tot i que es seguia mantenint l'objectiu general de tractament d'HbA1c <7%, es recomanava individualitzar segons l'edat, els anys d'evolució de la diabetis i les comorbiditats. En aquest cas, pels pacients d'edat avançada, tenint en compte que tenen més càrrega de malaltia ateroscleròtica, major deteriorament de la funció renal, major nombre de comorbiditats i esperança de vida més reduïda, recomanava un objectiu d'HbA1c <7.5-8.0%⁹⁴.

També al 2013, l'American Geriatrics Society, tornava a revisar els objectius de tractament de la diabetis mellitus en el pacient d'edat avançada. En aquest cas la guia posava de manifest que el pacient ancià és molt heterogeni en base a l'estat de salut, el nombre i gravetat de comorbiditats, la gravetat de les complicacions de la diabetis, la situació funcional i cognitiva, i les diferències en l'expectativa de vida. Així, en relació al control glicèmic, establia 3 nivells de tractament: un objectiu general d'HbA1c entre 7.5% - 8%, un segon objectiu entre 7% - 7.5% en cas de pacients sans amb poques comorbiditats i funcionalment autònoms, i finalment un tercer objectiu d'HbA1c entre 8%-9% per aquells pacients amb múltiples comorbiditats, estat de salut deteriorat i esperança de vida limitada.⁹⁵

Al 2019, la European Society of Cardiology, ha publicat l'actualització de la guia de tractament de la diabetis, on a part de mantenir l'objectiu general de control

glicèmic <7%, es recomana un objectiu de control glicèmic <8% pels pacients d'edat avançada amb diabetis de llarga durada i esperança de vida limitada, o ≤9% pels pacients amb fragilitat i múltiples comorbiditats, inclosos els episodis d'hipoglucèmia. Pels pacients amb malaltia cardiovascular avançada es recomanen uns objectius de control glicèmic menys estrictes tot i que no es concreta cap valor⁹⁰.

A l'actualització del 2019 de l'American Diabetes Association, es recomanen diferents objectius de control glicèmic i de tractament del risc cardiovascular segons el perfil de pacient d'edat avançada. Es defineixen 3 perfils segons les comorbiditats associades i la situació cognitiva i funcional: pels pacients amb bon estat de salut i sense deteriorament cognitiu ni funcional es recomana un objectiu de control glicèmic <7.5%, pels pacients amb múltiples comorbiditats i deteriorament cognitiu o funcional lleu-moderat l'objectiu recomanat és <8%, i pels pacients amb malaltia crònica avançada i deteriorament cognitiu o funcional moderat-sever es recomana un objectiu <8.5%.

Risc cardiovascular (Taula 6)

Tot i que la hiperglicèmia es relaciona tant amb l'augment de les complicacions microvasculars com macrovasculars, la millora del control glicèmic no provoca el mateix benefici als dos nivells. Mentre que el control glicèmic ens permet millorar el pronòstic de les complicacions microvasculars amb un període entre 5 i 10 anys, necessitem entre 20 i 30 anys per aconseguir un benefici en termes de risc cardiovascular i sempre vigilant no empitjorar el risc si busquem uns objectius de control glicèmic massa estrictes⁹⁷. Així, per reduir el risc cardiovascular dels pacients diabètics, a part d'optimitzar el control glicèmic,

1. Introducció

s'han de tractar els altres FRCV, principalment la HTA i la dislipèmia, ja que tots tres factors multipliquen el risc cardiovascular quan es presenten junts. A més, tal com han demostrat els darrers anys els assaigs clínics amb els nous fàrmacs hipoglucèmics, cal fer una selecció acurada d'aquests fàrmacs pel benefici a nivell cardiovascular que tenen alguns d'ells.

		Població general	Pacients >65 anys
ADA 2003 ⁹²	PA	<130/80 mmHg	Reducció lenta
	Lípids	<100 mg/dl	
AGS 2003 ⁹³	PA		<140/90, disminució gradual
	Lípids		Tractar si c-LDL >130mg/dl
ESC 2013 ⁹⁴	PA	<140/85 mmHg <130/85 si nefropatia	Individualitzar
	Lípids	c-LDL < 70mg/dl: molt alt risc c-LDL <100mg/dl: alt risc	
AGS 2013 ⁹⁵	PA		<140/90 mmHg
	Lípids		Tractar en <75 anys si dislipèmia, sense objectius concrets.
ESC 2019 ⁹⁰	PA	PAS: fins a 130mmHg o <130 mmHg si es tolera. No <120mmHg PAD: <80mmHg, no <70mmHg Pacient amb malaltia coronària: no definit.	TAS 130-139mmHg
	Lípids	Segons risc cardiovascular: -Moderat: c-LDL <100mg/dl -Alt: c-LDL <70mg/dl + ↓>50% -Molt alt: c.LDL <55mg/dl + ↓>50%	
ADA 2019 ⁹⁶	PA	Baix risc: <140/90mmHg Alt risc: <130/80mmHg	<140/90mmHg < 150/90mmHg si malaltia crònica avançada, deteriorament cognitiu o funcional moderat-sever.
	Lípids	<40 anys i sense MCV: no tractar <40 anys + risc elevat: estatines d'alta intensitat (objectiu <70mg/dl). ≥40 anys i sense MCV: estatines de moderada intensitat. ≥40 anys + risc elevat: estatines d'alta intensitat (objectiu <70mg/dl).	-Estatines -Valorar estatines si malaltia crònica avançada, deteriorament cognitiu o funcional moderat-sever.

Taula 6. Resum de l'evolució de les recomanacions del tractament de la pressió arterial i la dislipèmia en els pacients diabètics. MCV: malaltia cardiovascular, PA: pressió arterial, PAS: pressió arterial sistòlica, PAD: pressió arterial diastòlica.

De la mateixa manera que hem vist com els objectius de control glicèmic pels pacients diabètics d'edat avançada s'han anat modificant i adaptant al llarg dels anys, també els objectius de control de pressió arterial i dislipèmia en aquest

subgrup de pacients, s'han anat modificant. Tot i així, tal com es comenta a la revisió que va fer l'any 2013 l'American Geriatrics Society sobre els factors de risc cardiovascular dels pacients diabètics, hi ha molt pocs estudis dirigits als pacients grans diabètics i encara menys en pacients >80 anys⁹⁸.

Fàrmacs i seguretat cardiovascular (Taules 7 i 8)

Des de la retirada del mercat de la rosiglitazona per l'augment d'IAM's l'any 2010⁹⁹, tots els nous fàrmacs hipoglucemiants han hagut de demostrar la seva seguretat cardiovascular abans de ser autoritzats. Així, els darrers anys, hem vist per primera vegada resultats d'assaigs clínics que demostren beneficis a nivell cardiovascular en pacients diabètics amb malaltia cardiovascular establerta o amb risc cardiovascular alt o molt alt. Com veiem a les taules 7 i 8, els aGLP-1 i els iSGLT2 son els únics grups de fàrmacs que clarament han demostrat la reducció dels events cardiovasculars. Pel grup dels aGLP-1, sobretot la liraglutida i la semaglutida, han demostrat un clar benefici cardiovascular, mentre que per la exenatide els resultats no són concloents, i la lixisenatide no ha aconseguit demostrar benefici cardiovascular. Els iSGLT2 han demostrat un modest benefici cardiovascular, essent major per la empagliflozina que per la canagliflozina¹⁰⁰. Això ha portat a que en algunes guies, la metformina deixi de ser el fàrmac de primera elecció en els pacients diabètics amb malaltia cardiovascular establerta o amb risc cardiovascular alt o molt alt, prioritzant en aquests casos els aGLP1 i els iSGLT2⁹⁰. Tot i així, hem de tenir en compte que els assaigs clínics realitzats amb aquests fàrmacs inclouen pocs pacients amb edats >70 anys (Taula 8).

	Risc cardiovascular	Insuficiència cardíaca
Metformina	Probablement reduït	
Sulfonilurees	Probablement augmentat	
Pioglitazona	Disminueix risc CV	Augmenta risc
Inhibidors DPP4	Neutre	Neutre excepte per la saxagliptina que augmenta el risc
aGLP1	Disminueix risc CV (només liraglutida i semaglutida)	Neutre
iSGLT2	Disminueix risc CV	Disminueix risc
Insulina	Neutre	

Taula 7. Perfil de risc cardiovascular dels fàrmacs hipoglicèmics.

Estudi (fàrmac)	HZ(95% IC) per MACE	Edat
LEADER (Liraglutide)¹⁰¹	0.87 (0.78 – 0.97)	64.3 ± 7.2
SUSTAIN-6¹⁰² (Semaglutide)	0.74 (0.58 – 0.85)	64.6 ± 7.3
EXSCEL (Exenatide)¹⁰³	0.91 (0.83 – 1.0)	62.0 (56.0 – 68.0) 48% ≥65 anys
EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina)¹⁰⁴	0.86 (0.74 – 0.99)	63.2 ± 8.6
CANVAS¹⁰⁵ (Canagliflozina)	0.86 (0.75 – 0.97)	63.3 ± 8.3

Taula 8. Resultats cardiovasculars dels assaigs clínics dels aGLP1 i els iSGLT2. MACE: acrònim en anglès de “major adverse cardiac events” que inclou mort cardiovascular, IAM no fatal i ictus no fatal.

A més de veure com en els pacients diabètics d'edat avançada els objectius de control glicèmic i de risc cardiovascular són diferents comparat amb els pacients més joves, també cal tenir en compte que l'impacte de la diabetis és molt més important pels pacients d'edat avançada. La diabetis duplica el risc de deteriorament funcional, especialment a la població més fràgil, contribueix a l'aparició i empitjorament de síndromes geriàtrics (caigudes, incontinència urinària, depressió, demència i dolor persistent) i comporta una major vulnerabilitat per desenvolupar altres comorbiditats⁹⁷.

1.3 Compliment dels objectius de prevenció secundària

La prevenció de la cardiopatia isquèmica es defineix com el conjunt d'accions coordinades dirigides a la població o a una persona en concret amb l'objectiu d'eliminar o minimitzar l'impacte de la malaltia i les discapacitats associades. Segons la fase de la malaltia en la que actuem parlem de diferents nivells de prevenció:

- Prevenció primordial: són aquelles accions que tenen per objectiu evitar que els individus adquireixin els FRCV.
- Prevenció primària: són aquelles accions dirigides a reduir o controlar els factors de risc amb l'objectiu d'evitar que es desenvolupi la malaltia cardiovascular.
- Prevenció secundària: són aquelles accions que adoptem quan la malaltia cardiovascular ja està establerta per evitar que es produeixin nous events o recaigudes.
- Prevenció terciària: són aquelles accions que adoptem quan la malaltia ja està establerta per facilitar la recuperació o rehabilitació del pacient.

Els pacients que ja han tingut un episodi cardiovascular són els que tenen més risc de presentar un nou event, i per tant els esforços en prevenció haurien de dirigir-se principalment en aquest grup de pacients. El control dels FRCV modificables permet reduir la morbimortalitat per nous events coronaris i augmentar l'esperança de vida.

Tot i que els objectius de tractament en prevenció secundària estan ben definits per la població general i que els últims anys de forma progressiva també s'han definit per la població d'edat avançada, aquests no s'assoleixen en la majoria dels casos¹⁰⁶ i tampoc en els pacients ancians¹⁰⁷. Això es podria

1. Introducció

explicar per la complexitat que suposa per una banda canviar els hàbits de vida dels pacients, i per l'altra utilitzar els fàrmacs a les dosis adequades en cada cas i aconseguir un bon compliment dels tractaments.

	EUROASPIRE I ¹⁰⁸	EUROASPIRE II ¹⁰⁹	EUROASPIRE III ¹¹⁰	EUROASPIRE IV ¹⁰⁶	EUROASPIRE V ¹¹¹
Període d'estudi	1995-1996	1999-2000	2006-2007	2012-2013	2017-2018
Edat	≤70 anys	≤70 anys	<80 anys	<80 anys	<80 anys
Països participants	9	15	22	24	27
Pacients entrevistats	3.569	5.556	8.966	7.998	8.261
FACTORS DE RISC (%)					
Tabaquisme	19	21	17	16	19
Obesitat IMC ≥ 30 kg/m²	25	31	35	38	38
HTA TA≥140/90	53	50	56	43	42
Colesterol	CT≥193 mg/dl 86	CT≥193 mg/dl 58	CT≥174 mg/dl 51	c-LDL≥70 mg/dl 80	c-LDL≥70 mg/dl 71
Diabetis	18	20	25	27	29
FÀRMACS (%)					
Antiagregants	81	86	91	94	93
B-bloquejants	54	63	80	83	81
IECA / ARA II	30	38	71	75	75
Estatines	32	61	78	86	80

Taula 9. Resum dels resultats de les diferents onades de l'estudi EUROASPIRE.

Des de l'any 1995, la European Society of Cardiology ha fet 5 enquestes periòdiques anomenades EUROASPIRE, per valorar el compliment a nivell europeu del control dels FRCV, l'estil de vida i l'ús de fàrmacs en els pacients amb un episodi de malaltia coronària. Com es veu a la Taula 9, hi ha un percentatge molt important de pacients que no tenen els FRCV controlats. En relació al tabaquisme veiem com la proporció de pacients que encara fumen després d'un event coronari no s'ha modificat durant els últims 20 anys, i representen aproximadament el 50% dels pacients que fumaven abans de l'event. L'obesitat ha augmentat progressivament en tot el període estudiat i això és paral·lel a l'augment també de la prevalença de diabetis. Tot i que s'ha observat un augment important en l'ús de fàrmacs pel control de la pressió

arterial, gairebé la meitat dels pacients encara no assoleixen els objectius de tractament. També veiem que tot i l'augment de l'ús d'estatines, només una tercera part dels pacients arriben als objectius de tractament. En resum, podem dir que a nivell europeu, l'evolució en els hàbits de vida sembla que empitjora, i que tot i que hi ha un major ús de fàrmacs cardioprotectors, aquests no s'utilitzen a les dosis necessàries per aconseguir els objectius de prevenció secundària i per tant, poder reduir el risc de nous episodis cardiovasculars.

A l'EUROASPIRE V¹¹¹, el 65.9% de pacients era ≥ 60 anys i el 28% ≥ 70 anys. Si comparem els resultats dels pacients ≥ 60 anys amb els pacients < 60 anys, s'observa que el tabaquisme disminueix amb l'edat i és menys freqüent a les dones. L'obesitat, també disminueix amb l'edat però és més freqüent a les dones. En canvi, en relació a la pressió arterial, s'observa un pitjor control en els pacients de més edat similar en ambdós sexes, mentre que pel colesterol hi hauria un discret millor control en els pacients més grans i en els homes. També pels pacients diabètics, s'observa un clar millor control en els pacients de més edat i en els homes. En resum, veiem que excepte per la HTA, la resta de factors de risc tindrien un major assoliment en els pacients més grans que en els pacients més joves.

	Tabaquisme	Obesitat IMC ≥ 30 kg/m ²	HTA TA $\geq 140/90$ mmHg	c-LDL ≥ 70 mg/dl	HbA1c $\geq 7\%$
HOMES					
<60 anys	31	38	35	71	48
≥ 60 anys	15	33	46	67	41
DONES					
<60 anys	21	51	38	79	65
≥ 60 anys	10	44	44	77	47

Taula 10. Comparativa dels resultats de l'EUROASPIRE V¹¹¹ (2017-2018) segons edat i sexe.

1. Introducció

Altres estudis, però, troben resultats diferents, indicant un pitjor control dels factors de risc en els pacients d'edat avançada. Així l'any 2004 es va publicar un estudi¹⁰⁷ a Anglaterra que avaluava el compliment de la prevenció secundària en pacients entre 60 i 79 anys. Mentre que el tabaquisme i l'obesitat es reduïen a l'augmentar l'edat, la HTA i la hipercolesterolèmia estaven pitjor controlats en els pacients de 70-79 anys comparat amb els de 60-69 anys. També l'any 2015 es va publicar un article¹¹² on es demostrava que l'edat avançada era un factor que s'associava a tenir un pitjor control dels factors de risc cardiovascular en prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica.

Geogràficament més a prop, a Espanya, l'any 2002 es van publicar els resultats de l'estudi PREVESE II¹¹³ que tenia per objectiu conèixer la situació de la prevenció secundària de l'infart de miocardi i comparar-la amb els resultats de 4 anys anteriors. En aquest cas, el compliment de la prevenció secundària es va basar en l'anàlisi de l'ús dels fàrmacs cardioprotectors. S'observava una estabilitat en l'ús d'antiagregants o anticoagulants (97.5% vs 95.7%), i un augment significatiu en l'ús de beta-bloquejants (33.3% vs 45.1%), de IECA's o ARA II (32.5% vs 50.4%) i d'estatines (4.5% vs 29.4%).

L'estudi CIFARC¹¹⁴, publicat l'any 2005, posava de manifest el baix percentatge de control dels factors de risc cardiovascular en pacients amb alt o molt alt risc cardiovascular (36.7% amb antecedents de malaltia cardiovascular). D'una mostra de 2.264 pacients amb una mitja d'edat de 66.1 ± 11.5 anys, la HTA només estava controlada en el 34.5% dels pacients, la dislipèmia en el 50.3%, la diabetis mellitus en el 35.5%, el 31.1% eren fumadors i el 38% eren obesos. Només el 6.9% de pacients tenien els 5 factors de risc controlats.

L'estudi CINHTIA¹¹⁵, publicat l'any 2008, avaluava el control dels factors de risc cardiovascular en 2.024 pacients hipertensos amb antecedents de cardiopatia isquèmica crònica amb una edat de 66.8 ± 10.1 anys. Només el 40.5% de pacients assolien els objectius de control de pressió arterial, el 30.6% els objectius de c-LDL, i el 26.6% de diabètics els objectius de glicèmia.

L'estudi REPAR¹¹⁶, publicat l'any 2016 també a Espanya, reportava que només un 26% de pacients amb malaltia coronària estable tenien un $c\text{-LDL} < 70 \text{mg/dl}$. Molts altres estudis al llarg de tots els darrers 15-20 anys i a diferents llocs del món, posen de manifest que tot i l'evidència científica a favor de la prevenció secundària en els pacients amb malaltia coronària, encara un gran nombre de pacients no aconsegueixen millorar l'estil de vida ni els objectius de control dels FRCV que recomanen les guies de prevenció. L'estudi REACH¹¹⁷ (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) a Estats Units de l'any 2008, l'estudi WHO-PREMISE¹¹⁸ (the WHO study on Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke) publicat l'any 2005, l'estudi STABILITY¹¹⁹ (Stabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadlb Therapy) i el PURE¹²⁰ (The Prospective Urban Rural Epidemiology study) publicats el 2013 són més exemples d'aquesta realitat.

La visió global de tots aquests resultats ens permet concloure que encara hi ha molts pacients que no assolixen els objectius de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica, i que per tant, encara cal millorar i implementar millors sistemes que permetin que molts més pacients es puguin controlar correctament per reduir el risc de nous events cardiovasculars i millorar així la qualitat de vida i la supervivència. Com argumenta K. Kotseva en un article d'opinió del 2015¹²¹, la discrepància entre l'augment de l'ús de fàrmacs

1. Introducció

cardioprotectors i la manca de control de la pressió arterial i el c-LDL es podria explicar perquè tot i que s'inicia el tractament farmacològic, aquest s'inicia a dosis baixes i no es titula a les dosis necessàries, i potser també, per una baixa adherència dels pacients al tractament farmacològic.

1.4 Programes de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica:

Definició

Com hem vist, cada vegada hi ha més pacients que sobreviuen a un primer event de malaltia cardiovascular⁶ i que tenen un risc molt elevat de recurrències, però que no aconsegueixen controlar els FRCV i adoptar un estil de vida cardiosaludable. En aquesta fase de la malaltia, és important instaurar una bona estratègia de prevenció secundària per assolir els objectius de tractament.

Els programes de prevenció secundària són una intervenció multidisciplinària que adoptem quan la malaltia cardiovascular ja està establerta i que té per objectiu millorar la supervivència evitant que es produeixin nous events isquèmics, però també millorar la qualitat de vida, l'estat funcional, el perfil de risc cardiovascular, i l'estrès psicològic dels pacients coronaris¹²². Es defineixen com la suma de vàries intervencions que poden incloure l'exercici físic, l'educació sobre els factors de risc cardiovascular, actuacions per afavorir millores de l'estil de vida, suport psicològic i maneig clínic dels factors de risc cardiovascular. Existeixen varis models de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica, però el *gold standard* són els programes de rehabilitació cardíaca¹²², que s'identifiquen com aquells que tenen l'exercici físic com a element central del programa juntament amb la resta de mesures anteriors. Aquests programes es divideixen en 3 fases segons el moment d'implementació:

1. Introducció

- Fase I: correspon a la fase aguda hospitalària i inclou el tractament agut de l'episodi, la gestió dels FRCV, la mobilització precoç del pacient, l'assessorament sobre la naturalesa de la malaltia isquèmica, i la planificació del seguiment a l'alta.
- Fase II: es correspon a un programa majoritàriament ambulatori, multifactorial i supervisat, d'entre 2-12 mesos que aborda els següents aspectes:
 - Valoració clínica del pacient: consisteix en valorar la presència dels FRCV, de comorbiditats, d'estrès psicològic i l'adherència al tractament farmacològic. Inclou una exploració física per determinar l'IMC, la circumferència abdominal, la pressió arterial i la freqüència cardíaca. També inclou la realització d'una anàlisi clínica.
 - Recomanacions per incrementar l'activitat física: s'hauria de recomanar realitzar com a mínim 150 minuts/setmana d'exercici físic aeròbic d'intensitat moderada. També s'hauria de recomanar fer exercicis de força que incloguin tots els grans grups musculars un mínim de 2 dies a la setmana.
 - Entrenament físic: caldria definir un programa d'entrenament físic adaptat a les característiques del pacient per millorar la seva capacitat física.
 - Consell nutricional: s'haurien de fer recomanacions sobre el tipus de dieta a seguir, sobre el contingut calòric, la quantitat de grasses generals i grasses saturades, la quantitat de sal i altres nutrients.

- Control de pes: s'haurien de fer recomanacions dietètiques i d'activitat física per aconseguir mantenir un IMC entre 20-25 kg/m², i un perímetre abdominal <80 cm a les dones i < 94 cm als homes.
 - Control del c-LDL: caldria determinar el perfil lipídic i fer modificacions de la dieta, l'activitat física i el tractament mèdic per aconseguir els objectius de tractament del c-LDL.
 - Control de la pressió arterial: caldria mesurar la pressió arterial de forma regular i recomanar els canvis en l'estil de vida i si cal, iniciar tractament farmacològic per aconseguir els objectius definits.
 - Aconseguir l'abstinència tabàquica: s'hauria de recomanar a tots els fumadors que deixessin de fumar de forma permanent, i si cal oferir derivar a unitats de deshabitució tabàquica.
 - Educació del pacient: és important educar el pacient sobre la seva malaltia per millorar la qualitat de vida i l'adherència al tractament farmacològic, així com a les modificacions de l'estil de vida.
 - Maneig psicosocial: caldria detectar situacions psicosocials que poden provocar un pitjor pronòstic com l'estrès emocional, un síndrome depressiu, sentiments de por, aïllament social, problemes laborals o de relació de parella i disfunció sexual.
- Fase III: es correspon a la fase de manteniment per la resta de la vida amb l'objectiu de mantenir el control dels FRCV, mantenir els canvis en l'estil de vida i d'activitat física assolits a la fase II.

Resultats dels programes de prevenció secundària

Els programes de rehabilitació cardíaca basats en l'exercici físic han demostrat el seu benefici en termes de reducció de la mortalitat total i la mortalitat

1. Introducció

cardíaca, així com la millora del control dels FRCV¹²³. L'any 2011 la Cochrane Database of Systematic Reviews va publicar una revisió¹²⁴ de 47 assaigs clínics de rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic comparada amb l'atenció habitual, en la que es demostrava que a mitjà i llarg termini (>12 mesos) la rehabilitació cardíaca aconseguia reduir la mortalitat total (RR 0.87, 95% IC 0.75 a 0.99) i cardiovascular (RR 0.74, 95% IC 0.63 a 0.87), i que a curt termini (<12 mesos) aconseguia reduir els ingressos hospitalaris (RR 0.69, 95% IC 0.51 a 0.93). No s'aconseguia demostrar la reducció de nous events d'infart de miocardi ni de revascularització. A l'hora d'extrapolar aquests resultats a la població general calia tenir en compte que la població representada en aquests estudis majoritàriament eren pacients masculins amb IAM de baix risc i amb 56 anys d'edat mitjana, i que per tant els pacients amb angina o revascularització, pacients grans, dones, presència de comorbiditats o amb cardiopatia isquèmica d'alt risc no quedaven prou representats.

A l'any 2018, la Cochrane Database of Systematic Reviews va actualitzar aquesta revisió amb 16 nous estudis aleatoritzats (total 63 assaigs clínics amb 14.486 pacients amb malaltia coronària)¹²⁵ en la que es seguia demostrant que s'aconseguia reduir la mortalitat cardiovascular (RR 0.74, 95% IC 0.64 a 0.86) però no la mortalitat total (RR 0.96, 95% IC 0.88 a 1.04), es mantenia la reducció de les hospitalitzacions (RR 0.82, 95% IC 0.70 a 0.96) i la no reducció dels nous episodis d'infart de miocardi ni de revascularitzacions. En aquesta nova revisió s'havien inclòs més pacients grans i dones, però la majoria de població seguia essent de baix risc després d'un IAM o d'una revascularització, i per tant no permetia conèixer l'efectivitat d'aquests programes en pacients

d'alt risc cardiovascular o amb angina estable, i en aquells amb comorbiditats importants.

També l'any 2016 es va publicar una revisió sistemàtica¹²⁶ dels estudis de rehabilitació cardíaca publicats a partir de l'any 1995 per avaluar la seva eficàcia en l'era moderna dels tractaments de la cardiopatia isquèmica, observant una reducció significativa de la mortalitat total després d'episodis de síndrome coronari agut o de by-pass coronari, però sense poder arribar a resultats concloents en la resta de variables.

A part de les limitacions comentades en aquestes revisions, algun estudi ha posat en dubte que l'efectivitat dels programes de rehabilitació cardíaca de la pràctica clínica real, siguin realment igual d'eficaços en termes de resultats clínics que els programes que s'han implementat en els assaigs clínics¹²⁷.

En termes de cost-efectivitat, els resultats¹²⁸ semblen indicar que els programes de rehabilitació cardíaca són cost-efectius, sobretot els que tenen l'exercici entre els seus components. Tot i així, encara és necessari determinar quin model de rehabilitació cardíaca és el més cost-efectiu.

Rehabilitació cardíaca i pacients d'edat avançada

En la població d'edat avançada que ha patit un event isquèmic, existeix poca evidència científica que demostrï que aquests programes milloren els resultats clínics i la capacitat funcional

L'any 1996, es van publicar els resultats d'un estudi observacional que comparava els resultats d'un programa de rehabilitació cardíaca entre pacients ≥ 75 anys i < 60 anys, demostrant en els pacients ≥ 75 anys d'edat una millora en el control dels lípids, de la capacitat d'exercici, dels paràmetres de

1. Introducció

comportament i de la qualitat de vida, similar o inclús major que els pacients més joves¹²⁹.

L'any 2001 Pasquali va publicar una revisió¹³⁰ de 18 estudis de rehabilitació cardíaca en pacients d'edat avançada, demostrant millores significatives de la capacitat funcional similars als pacients més joves, inclús en els pacients ≥ 75 anys d'edat, tot i que inicialment tenien una forma física inferior. També en relació al control dels FRCV s'observava una discreta millora similar als pacients més joves, i en termes de simptomatologia psicossocial i qualitat de vida s'observava una millora significativa similar, o superior en alguns aspectes, a l'aconseguida en els pacients més joves. En canvi, la revisió no permetia demostrar beneficis de morbiditat o mortalitat.

L'any 2009 es va publicar als Estats Units un estudi¹³¹ observacional d'una mostra molt gran de pacients d'edat avançada que havien patit un ingrés hospitalari per un event coronari o per realitzar-se procediments de revascularització. Només un 12% d'aquests pacients van participar en programes de rehabilitació cardíaca. Als 5 anys es va demostrar una reducció de la mortalitat del 21-34% en els pacients que havien participat en programes de rehabilitació cardíaca després de controlar els resultats pels factors potencialment confusors. Aquest estudi demostraria que els resultats de la participació en programes de rehabilitació cardíaca dels pacients d'edat avançada en termes de reducció de la mortalitat serien de la mateixa magnitud que els observats en els pacients més joves.

Implementació

Tot i haver demostrat els seus beneficis i ser una recomanació de classe I i amb un nivell d'evidència A a les guies de tractament de la cardiopatia

isquèmica (European Society of Cardiology^{132,133}, the American Heart Association¹³⁴ i l'American College of Cardiology¹³⁵, els programes de rehabilitació cardíaca tenen un baix nivell d'implementació que encara és més acusat en dones i pacients grans, així com també un baix nivell d'adherència¹³⁶. A Espanya la implementació dels programes de rehabilitació cardíaca és bastant baix. L'any 2003 es va publicar un estudi¹³⁷ on s'informava que només 12 centres públics del Sistema Nacional de Salut Espanyol oferien un programa de rehabilitació cardíaca, i com a mitja, només s'oferia la participació al programa al 53% dels pacients que complien criteris. A l'any 2014 es van publicar les dades del Registro Español de Unidades de Rehabilitación Cardíaca y Prevención Secundaria (R-EURCa)¹³⁸ en el que s'observava un augment de fins a 101 unitats, tant hospitalàries com externes, tot i que no s'especificava el percentatge de pacients amb indicació que hi eren derivats. A l'any 2019, la European Society of Cardiology va publicar les dades comparatives dels seus 51 països membres en relació als programes de fase II de rehabilitació cardíaca¹³⁹. S'indicava que després d'un IAM, el 40% dels països tenien una taxa de derivació a programes de rehabilitació cardíaca <25% entre els quals s'hi trobava Espanya, el 33% dels països entre el 25-50%, el 17% entre el 50-75% i només el 9% >75%, amb una mitja de 13-24 sessions per pacient. Entre les barreres que podien tenir els pacients per seguir els programes de rehabilitació es mencionava l'edat avançada, el baix nivell econòmic, la baixa percepció del benefici i la presència de múltiples comorbiditats.

Aquesta baixa implementació dels programes de rehabilitació cardíaca a la població general encara és més acusada a la població d'edat avançada¹³⁶.

1. Introducció

Els factors que podrien explicar aquesta menor derivació dels pacients d'edat avançada en aquests programes, es podrien dividir entre causes del propi metge i causes del propi pacient. Entre les primeres, tindríem el fet que hi ha pocs estudis que demostrin el benefici d'aquesta intervenció i la preferència per derivar els pacients més joves. Entre les segones, tindríem causes com la dificultat per desplaçar-se als centres de rehabilitació, la presència de comorbiditats que dificultarien el seguiment dels programes i la càrrega de tenir un cònjuge o altres familiars a càrrec¹⁴⁰.

Models alternatius

Degut a la dificultat per implementar els programes de rehabilitació cardíaca que compleixin amb tots els estàndards indicats¹²² i alhora evitar la baixa adherència que tenen, s'han buscat models alternatius més fàcils d'implementar i que millorin l'adherència actual¹⁴⁰. S'han descrit models multifactorials individualitzats amb seguiment telefònic, models de modificació dels factors de risc amb seguiment per internet, models centrats amb l'exercici amb seguiment i monitoratge per via telefònica, models centrats amb la recuperació psico-social amb seguiment via telefònica, programes d'atenció domiciliària i/o comunitària, models dirigits a l'atenció rural i comunitats lingüístiques diferents, programes amb multi-models, models amb teràpies complementàries, i altres models que integren les noves tecnologies com internet i els smartphones^{141,142}. Segons la revisió feta per Clark et al. al 2013¹⁴², només els models multifactorials individualitzats amb seguiment telefònic o els programes d'atenció domiciliària i/o comunitària es podrien considerar com a models alternatius als models de referència de rehabilitació

cardíaca ja que són els únics que han demostrat una reducció dels factors de risc cardiovascular similars als programes de referència.

Com a exemple, l'any 2008 es van publicar els resultats de l'estudi EUROACTION¹⁴³, realitzat conjuntament a 8 països europeus, amb l'objectiu de demostrar que un programa de prevenció multidisciplinar, ambulatori i coordinat per infermeres aconseguia millorar el compliment dels objectius de tractament en pacients coronaris i pacients d'alt risc < 80 anys. Després d'un any d'intervenció, es va aconseguir una disminució del número de fumadors no significativa, una millora del nombre de pacients que complien les mesures dietètiques, d'activitat física i de pressió arterial, mentre que no es va aconseguir millorar de forma significativa l'objectiu de colesterol, tot i que sí que es va augmentar de forma significativa l'ús d'estatines.

També al 2010, l'estudi COURAGE¹⁴⁴ va demostrar que amb una intervenció coordinada per una infermera s'aconseguia un millor control dels FRCV, una millora de l'adherència al tractament farmacològic i una millora dels hàbits de vida.

Alhora de buscar altres models que permetin augmentar la participació dels pacients d'edat avançada en els programes de prevenció secundària o de rehabilitació cardíaca, cal que aquests programes s'adaptin i tinguin en compte les especificitats d'aquests pacients. Així, per exemple, la capacitat funcional no depèn només de la capacitat cardiorespiratòria sinó que també depèn d'altres factors intrínsecs de l'edat com la presència en major o menor grau de comorbiditats, de la polifarmàcia associada, de la presència de deteriorament cognitiu i/o de fragilitat. En aquesta direcció, la Societat Europea de

1. Introducció

Cardiologia, l'any 2017 va publicar un article¹⁴⁵ en el que recomanava avaluar el grau de fragilitat dels pacients d'edat avançada derivats als programes de rehabilitació cardíaca per poder valorar quin valor pronòstic i clínic pot tenir aquesta condició, amb l'objectiu final de poder adaptar el tipus i la intensitat de les intervencions a les necessitats i dèficits específics d'aquests pacients.

També la American Heart Association, va publicar l'any 2017 un article de posicionament¹⁴⁶ en el que recomanava establir com a objectiu principal en els pacients d'edat avançada amb malaltia cardiovascular la millora de la capacitat funcional a través de diferents programes d'entrenament físic, a diferència dels objectius clàssics de reducció de la mortalitat, morbiditat i ingressos hospitalaris. La millora de la capacitat funcional, es tradueix en una major capacitat per mantenir l'autonomia per les activitats de la vida diària, amb una millora de la qualitat de vida i secundàriament amb una millora també de la supervivència.

2.HIPÒTESI

Les **hipòtesis** de treball són les següents:

1. Un programa de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en pacients ≥ 70 anys durant 12 mesos podria millorar el control dels factors de risc cardiovascular, l'adherència a la dieta mediterrània, la qualitat de vida i la funcionalitat.
2. El compliment dels objectius de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en pacients ≥ 70 anys amb antecedents de síndrome coronari agut es relaciona amb una reducció de la mortalitat als 3 anys.

3.OBJECTIUS

Els **objectius** d'aquesta tesi doctoral són:

1. Objectiu principal: valorar l'eficàcia d'un programa de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica no basat en l'exercici físic en pacients ≥ 70 anys amb un síndrome coronari agut recent durant 12 mesos en els següents punts:

- Control dels FRCV
- Adherència a la dieta mediterrània
- Qualitat de vida
- Funcionalitat
- Readmissions hospitalàries per events cardiovasculars
- Mortalitat als 3 anys

2. Objectiu secundari: analitzar la relació de la mortalitat als 3 anys segons el compliment dels objectius de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en pacients ≥ 70 anys amb antecedents de síndrome coronari agut independentment del tractament rebut.

4.MATERIAL I MÈTODES

Els aspectes metodològics utilitzats en la present tesi doctoral es detallen a l'apartat corresponent de cada un dels articles publicats a l'apartat de resultats. Tot i així, a continuació es detalla i s'amplien alguns aspectes metodològics que per la limitació d'espai en els articles publicats no queda prou explicat.

Pacients

Es van incloure els pacients ≥ 70 anys ingressats al servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge per un síndrome coronari agut (IAM amb elevació del segment ST, IAM sense elevació del segment ST i angina inestable) des del setembre de 2004 al març del 2007. Abans de l'alta hospitalària, la infermera de l'equip multidisciplinar valorava els pacients per descartar els criteris d'exclusió, i aquells que complien el criteris d'inclusió i acceptaven participar a l'estudi, es citaven a la visita basal durant els tres mesos posteriors a l'alta hospitalària. Abans d'iniciar la visita basal multidisciplinar, els pacients van ser aleatoritzats al grup d'intervenció o grup control.

Els criteris d'exclusió van ser els següents:

- Diagnòstic de càncer
- Dependència funcional: Índex de Barthel ≤ 75 ¹⁴⁷
- Deteriorament cognitiu: Qüestionari Pfeiffer > 5 errors¹⁴⁸
- Dificultats per seguir el pla de visites
- Comorbiditat severa amb esperança de vida < 6 mesos
- Participar en algun altre estudi

Recollida de dades i definicions

Tots els pacients es van visitar a l'inici (visita basal) i als 12 mesos en una visita multidisciplinària amb un metge, una infermera especialitzada en pacients geriàtrics i una dietista, per poder recollir totes les variables de l'estudi. En aquestes dues visites es va realitzar una història clínica protocol·litzada, una exploració física, una enquesta dietètica, una valoració geriàtrica i la setmana anterior s'havia realitzat una anàlisi de sang i orina. Les dades que es van recollir van ser les següents:

- Antecedents personals: edat, sexe, antecedents de malalties cardiovasculars, altres malalties mèdiques, antecedents familiars de malaltia isquèmica, dades de l'episodi isquèmic índex, antecedents d'HTA, dislipèmia i diabetis mellitus, antecedents de tabaquisme i enolisme, i tractaments farmacològics actuals.
- Exploració física: es van mesurar el pes, la talla, l'alçada, la pressió arterial sistòlica i diastòlica i el perímetre abdominal. Es va calcular l'IMC amb el pes i la talla.
- Determinacions bioquímiques: es van determinar l'hemograma, perfil lipídic, (colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicèrids), funció renal, funció hepàtica, glucosa, HbA1c, folats, cobalamines, tirotròpina, homocisteïna i quocient albúmina/creatinina. Les mostres de sang es van recollir després d'un mínim de 12 hores en dejú.
- Activitat física: l'activitat física que realitzava cada pacient es va avaluar amb l'equivalent metabòlic de l'activitat física (MET's, de l'anglès "metabolic equivalent of task"), que es va calcular comptabilitzant les hores/setmana i la intensitat de l'activitat física i/o d'oci que els pacients detallaven¹⁴⁹.

- Adherència a la dieta mediterrània: es va valorar amb l'escala de 9 ítems¹⁵⁰ (Taula 11) calculada a partir del qüestionari de freqüència alimentària que va administrar la dietista.

1-Oli d'oliva ≥ 1 cullera sopera/dia	1 punt
2-Fruita ≥ 1 ració/dia	1 punt
3-Verdura o amanida ≥ 1 ració/dia	1 punt
4-Fruita ≥ 1 ració/dia i verdura ≥ 1 ració/dia	1 punt
5-Llegums ≥ 2 racions/setmana	1 punt
6-Peix ≥ 3 racions/setmana	1 punt
7-Vi ≥ 1 got/dia	1 punt
8-Carn < 1 ració/dia	1 punt
9-(Pa blanc < 1 ració/dia i arròs < 1 ració/setmana) o pa integral > 5 racions/setmana	1 punt

Taula 11. Escala de 9 ítems per valorar l'adherència a la dieta mediterrània¹⁵⁰.

- Qualitat de vida: per valorar la qualitat de vida es va utilitzar el qüestionari Short Form 36 Health Survey (SF-36) que a partir de 36 preguntes mesura la qualitat de vida percebuda en relació a la salut, a través de 8 dimensions emocionals i físiques que es resumeixen en dos components resum: el component físic i el component mental¹⁵¹. (Taula 12)

4. Material i mètodes

SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY (SF-36)			
Significat de les puntuacions de 0 a 100			
Dimensió	Nº ítems	Pitjor puntuació = 0	Millor puntuació = 100
Funció física	10	Molt limitat per portar a terme totes les activitats físiques, inclòs banyar-se o dutxar-se, degut a la salut.	Pot dur a terme tot tipus d'activitats físiques incloses les més vigoroses sense cap limitació deguda a la salut.
Rol físic	4	Problemes amb el treball o altres activitats diàries degudes a la salut física.	Sense problemes amb el treball o altres activitats diàries degudes a la salut física.
Dolor corporal	2	Dolor molt intens o extremadament limitant.	No té cap dolor ni limitacions degudes a ell.
Salut general	5	Avalua la pròpia salut com a dolenta i creu possible que empitjori.	Avalua la pròpia salut com a excel·lent.
Vitalitat	4	Se sent cansat i exhaust tot el temps.	Se sent molt dinàmic i ple d'energia tot el temps.
Funció social	2	Interferència extrema i molt freqüent amb les activitats socials normals, degut a problemes físics o emocionals.	Pot realitzar activitats socials normals sense cap interferència deguda a problemes físics o emocionals.
Rol emocional	3	Problemes amb el treball i altres activitats diàries degut a problemes emocionals.	Sense problemes amb el treball o altres activitats diàries degut a problemes emocionals.
Salut mental	5	Sentiment d'angoixa i depressió durant tot el temps.	Sentiment de felicitat, tranquil·litat i calma durant tot el temps.
Ítem transició de salut	1	Creu que la seva salut és molt pitjor ara que fa 1 any.	Creu que la seva salut general és molt millor ara que fa 1 any.

Taula 12. Short Form 36 Health survey (SF-36)¹⁵¹.

- **Funcionalitat:** primerament vam valorar l'autonomia per les activitats instrumentals de la vida diària amb el qüestionari de 7 ítems de la Older Americans' Resources and Services Activities of Daily Living (OARS-IADL). (Taula 13). La puntuació va del 0 al 14, essent la puntuació de 14 la millor, informant d'una major autonomia per les activitats instrumentals de la vida diària¹⁵².

ACTIVITAT	Data:
1.Pot utilitzar el telèfon?	
2.És capaç de viatjar?	
3.Pot anar de compres?	
4.Pot preparar-se el menjar?	
5.Pot fer activitats domèstiques?	
6.Pot prendre la medicació?	
7.Pot utilitzar els diners?	

Taula 13. Qüestionari OARS-IADL¹⁵².

0=dependent, 1= amb ajuda àmplia, 2=autònom, 3= no realitza (home).

En segon lloc, vam mesurar la capacitat funcional amb un test d'execució, el Short Physical Performance Battery (SPPB) (Figura 16) que valora la marxa, l'equilibri i la mobilitat. La puntuació va de 0 a 12, essent la puntuació de 12 la millor, informant de major capacitat funcional^{153,154}.

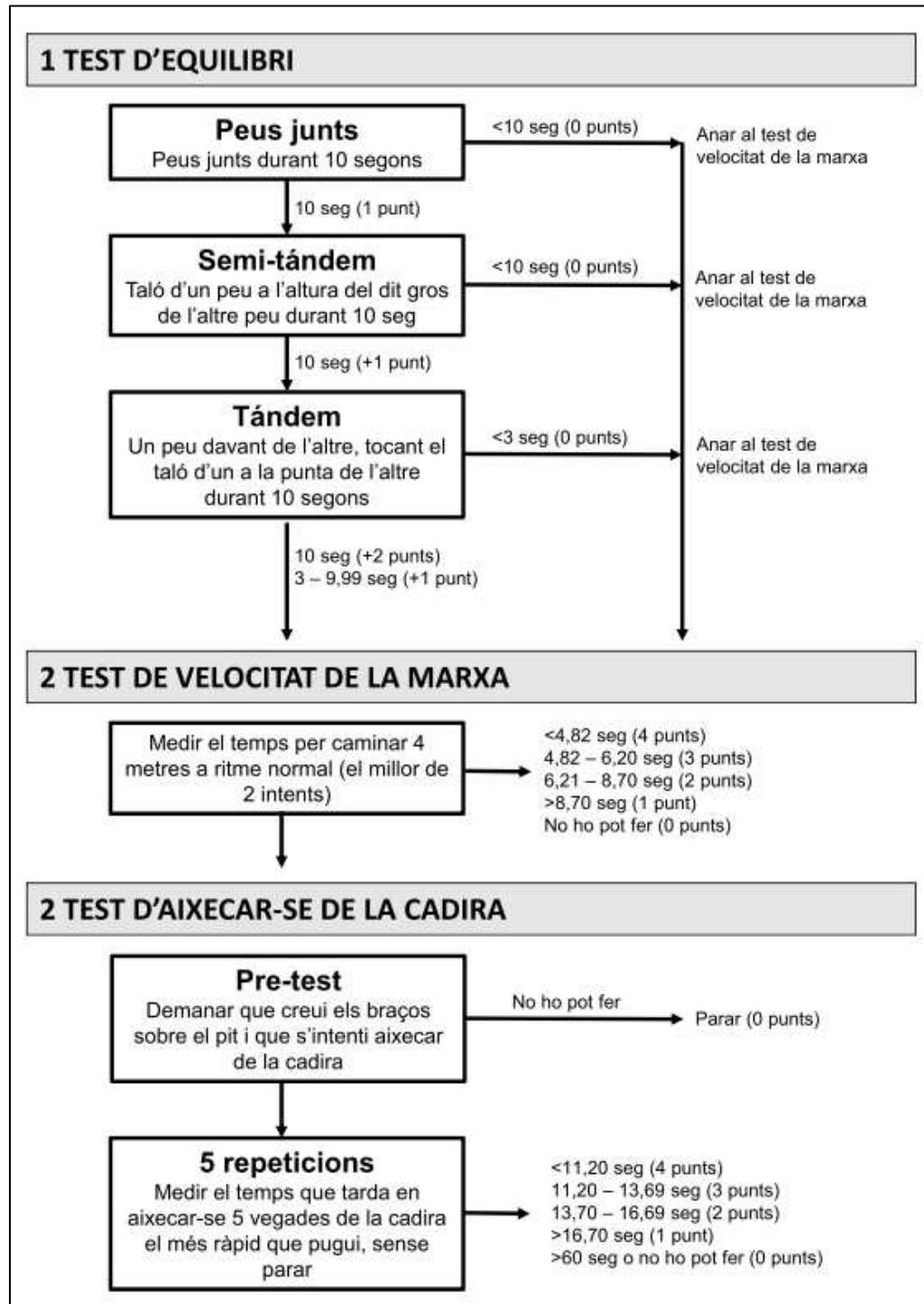


Figura 16. Esquema d'utilització del Short Physical Performance Battery¹⁵⁴.

4. Material i mètodes

- Comorbiditat: per valorar la comorbiditat vam utilitzar l'Índex de Comorbiditat de Charlson¹⁵⁵ (Taula 14). A major puntuació, major comorbiditat.

ÍNDEX DE COMORBIDITAT DE CHARLSON	
Infart agut de miocardi: hi ha d'haver evidència a la història clínica de que el pacient va estar hospitalitzat o bé de que varen existir canvis als enzims o a l'ECG.	1
Insuficiència cardíaca: hi ha d'haver antecedents de dispnea d'esforç i/o signes d'insuficiència cardíaca a l'exploració física que van respondre favorablement al tractament amb digital, diürètics o vasodilatadors. Els pacients que estiguin prenent aquests tractaments però sense milloria clínica dels signes i/o símptomes no seran inclosos.	1
Malaltia arterial perifèrica: inclou claudicació intermitent, intervinguts de by-pass perifèric, isquèmia arterial aguda i pacients amb aneurisme d'aorta (toràcica o abdominal) de >6cm de diàmetre.	1
Malaltia cerebrovascular: pacients amb AVC amb mínimes seqüeles o AVC transitori.	1
Demència: pacients amb evidència a la història clínica de deteriorament cognitiu crònic.	1
Malaltia respiratòria crònica: hi ha d'haver evidència a la història clínica, a l'exploració física o a les exploracions complementàries de qualsevol malaltia respiratòria crònica incloent l'EPOC i l'asma.	1
Malaltia del teixit connectiu: inclou lupus, polimiositis, malaltia mixta, polimiàlgia reumàtica, arteritis de cèl·lules gegants i artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal: inclou aquells pacients que han rebut tractament per l'ulcus i aquells que van sagnar per úlceres.	1
Hepatopatia crònica lleu: sense evidència d'hipertensió portal. Inclou els pacients amb hepatitis crònica.	1
Diabetes mellitus sense lesió d'òrgans diana: inclou els pacients tractats amb insulina o hipoglucemiant orals però sense complicacions tardanes. No s'inclouen els tractats exclusivament amb dieta.	1
Hemiplegia: evidència d'hemiplegia o paraplegia com a conseqüència d'un AVC o d'una altra circumstància.	2
Insuficiència renal crònica: inclou pacients en tractament de diàlisi o bé amb creatinines >3mg/dl objectivades de forma repetida i mantinguda.	2
Diabetis mellitus amb lesió d'òrgans diana: evidència de retinopatia, neuropatia o nefropatia. S'inclouen també antecedents de cetoacidosi o descompensació hiperosmolar.	2
Tumor o neoplàsia sòlida sense metàstasi: inclou pacients amb càncer però sense metàstasis documentades.	2
Leucèmia: inclou leucèmia mieloide crònica, leucèmia limfàtica crònica, policitemia vera, altres leucèmies cròniques i totes les agudes.	2
Limfoma: inclou tots els limfomes, Waldestrom i mieloma.	2
Hepatopatia crònica moderada / severa: amb evidència d'hipertensió portal (ascitis, varices esofàgiques o encefalopatia).	3
Tumor o neoplàsia sòlida amb metàstasi	6
SIDA definit: no inclou portadors asimptomàtics.	6
TOTAL (suma puntuació total)=	

Taula 14. Índex de comorbiditat de Charlson¹⁵⁵.

- Reingressos hospitalaris: per registrar els reingressos hospitalaris durant els 12 mesos d'intervenció ens vam basar en la informació referida pel pacient i la revisió del registre electrònic de la història clínica.
- Mortalitat: per determinar la mortalitat als 3 anys d'haver finalitzat la intervenció vam contactar amb els pacients, vam utilitzar el registre electrònic de la història clínica dels pacients i l'Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

La infermera especialitzada en geriatria va administrar el test de funcionalitat (SPPB) i el qüestionari de les activitats instrumentals de la vida diària (OARS-IADL), la dietista va administrar el qüestionari de freqüència alimentària i el qüestionari de qualitat de vida (SF-36), i el metge va registrar les dades de la història clínica i va revisar l'anàlisi de sang.

- Bon control dels FRCV: es va definir un bon control dels FRCV quan el pacient assolía l'objectiu de tractament de 5 o més dels 6 FRCV avaluats, basats en les guies clíniques del moment en què es va fer l'estudi¹⁵⁶.

Aquests objectius de tractament eren els següents:

- Pressió arterial <140/90 mmHg
- c-LDL < 2.6 mmol/L (<100 mg/dl)
- Abandonament de l'hàbit tabàquic
- IMC < 25 kg/m²
- Realitzar activitat física equivalent a ≥6 MET's hora/setmana
- HbA1c < 7% en els pacients diabètics

Intervenció

Als pacients del grup d'intervenció se'ls hi va realitzar la següent intervenció multidisciplinària (Figura 17 i Taula 15):

- Durant la visita basal per la recollida de dades amb l'equip multidisciplinari, van rebre les següents recomanacions i intervencions:
 - Recomanacions per millorar i incrementar l'activitat física i la pràctica d'exercici físic.
 - Recomanacions per millorar el control del pes.
 - Recomanacions per aconseguir la deshabitació tabàquica.
 - Recomanacions per millorar l'adherència a la dieta mediterrània.
 - Recomanacions per millorar la capacitat funcional.
 - Canvis en el tractament farmacològic per millorar el control dels FRCV.
- Al 3r, 6è i 9è mes, van ser visitats pel metge de l'equip multidisciplinari havent-se realitzat la setmana prèvia una anàlisi de sang. En aquestes visites de seguiment el metge avaluava les àrees clínica, nutricional, psicosocial i física, i feia les modificacions terapèutiques necessàries per millorar el control dels FRCV, i també feia un recordatori de les recomanacions inicials sobre l'estil de vida, dieta mediterrània, activitat física i funcionalitat.

Durant el període d'estudi, tant els pacients del grup intervenció com els del grup control van rebre les visites habituals del seu metge de capçalera com de la resta d'especialistes.

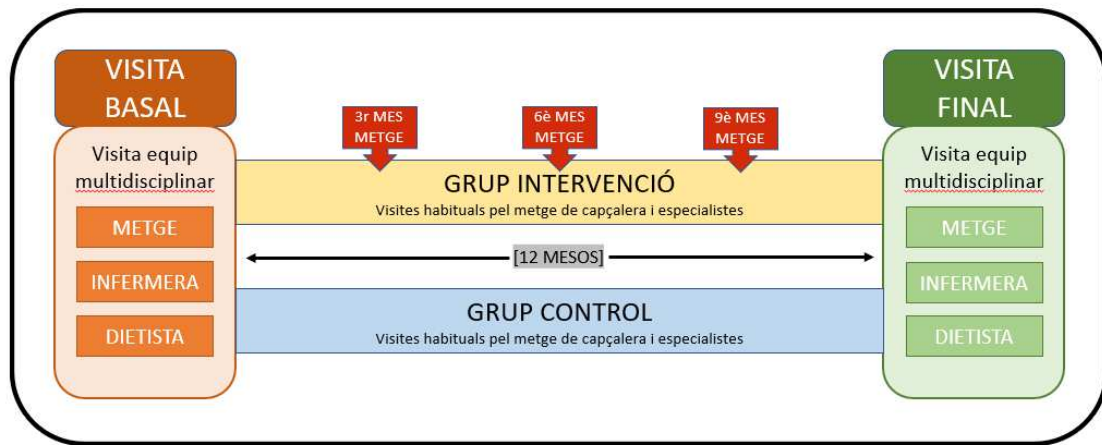


Figura 17. Esquema del pla de visites de l'estudi clínic.

4. Material i mètodes

PROTOCOL D'INTERVENCIÓ MULTIDISCIPLINAR AL GRUP D'INTERVENCIÓ	
Hipertensió arterial	
Objectiu	▪ Pressió arterial < 140/90 mmHg.
Intervencions	➤ VISITA BASAL - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic. - <i>Infermera</i> : recomanacions per modificar l'estil de vida, incloent l'activitat física, control del pes i abandonament del tabaquisme. - <i>Dietista</i> : consell nutricional incloent restricció moderada de sal i consum moderat d'alcohol. ➤ VISITES TRIMESTRALS - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic; recordatori de les recomanacions basals de l'estil de vida i dieta.
Dislipèmia	
Objectiu	▪ c-LDL < 2.6 mmol/L.
Intervencions	➤ VISITA BASAL - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic. - <i>Infermera</i> : recomanacions per modificar l'estil de vida, incloent l'activitat física, control del pes i abandonament del tabaquisme. - <i>Dietista</i> : consell nutricional. ➤ VISITES TRIMESTRALS - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic; recordatori de les recomanacions basals de l'estil de vida i dieta.
Diabetis mellitus	
Objectiu	▪ HbA1c < 7% (pels pacients diabètics).
Intervencions	➤ VISITA BASAL - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic. - <i>Infermera</i> : recomanacions per modificar l'estil de vida, incloent l'activitat física, control del pes i abandonament del tabaquisme. - <i>Dietista</i> : consell nutricional. ➤ VISITES TRIMESTRALS - <i>Metge</i> : optimització del tractament farmacològic; recordatori de les recomanacions basals de l'estil de vida i dieta.
Tabaquisme	
Objectiu	▪ Abandonament del consum de tabac.
Intervencions	➤ VISITA BASAL - <i>Metge</i> : consell per abandonar l'hàbit tabàquic i si cal, facilitar atenció especialitzada. - <i>Infermera</i> : consell per abandonar l'hàbit tabàquic. ➤ VISITES TRIMESTRALS - <i>Metge</i> : prevenir recaigudes, consell per abandonar l'hàbit tabàquic, i facilitar atenció especialitzada.

Control del pes	
Objectiu	▪ IMC < 25 kg/m ² .
Intervencions	<p>➤ VISITA BASAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: establir un objectiu de pes i facilitar informació per millorar el comportament relacionat amb el pes. - <i>Infermera</i>: assessorament sobre activitat física. - <i>Dietista</i>: consell nutricional per aconseguir l'objectiu de pes. <p>➤ VISITES TRIMESTRALS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: recordatori de les recomanacions d'activitat física i dieta.
Activitat física	
Objectiu	▪ Activitat física ≥6 MET's hores/setmana.
Intervencions	<p>➤ VISITA BASAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: assessorament i informació per assolir l'objectiu d'activitat física. Assessorament d'activitat aeròbica de baix impacte. - <i>Infermera</i>: assessorament sobre activitat física. <p>➤ VISITES TRIMESTRALS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: assessorament i informació per assolir l'objectiu d'activitat física. Assessorament d'activitat aeròbica de baix impacte.
Dieta mediterrània	
Objectiu	▪ Millorar l'adherència a la dieta mediterrània.
Intervencions	<p>➤ VISITA BASAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Dietista</i>: consell nutricional. <p>➤ VISITES TRIMESTRALS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: recordatori de les recomanacions nutricionals. <p><u>Recomanacions nutricionals:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Consumir fruita i verdura cada dia - Escollir pa i cereals integrals - Escollir productes làctics baixos en greixos - Consumir llegums dos cops o més a la setmana - Escollir peix (preferentment peix blau) i carn magra - Reduir el consum de carn vermella a un cop o menys a la setmana - Ous: màxim dos a la setmana - Utilitzar oli d'oliva diàriament - Evitar les begudes ensucrades, dolços, pastes i menjars processats - Consumir fruits secs cada dia
Suport psicossocial	
Objectiu	▪ Millorar l'estat psicològic i la qualitat de vida.
Intervencions	<p>➤ VISITA BASAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: optimització del tractament farmacològic (antidepressius, ansiolítics i/o hipnòtics). - <i>Infermera</i>: assessorament sobre la gestió de l'estrès, problemes sensorials (visió i audició), síndromes geriàtrics i recursos socials. <p>➤ VISITES TRIMESTRALS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Metge</i>: optimització del tractament farmacològic (antidepressius, ansiolítics i/o hipnòtics).

Taula 15. Resum del protocol d'intervenció multidisciplinària dels pacients del grup d'intervenció.

5.RESULTATS

Primer article:

Secondary prevention programme of ischaemic heart disease in the elderly: A randomized clinical trial

Marcos-Forniol E, Meco JF, Corbella E, Formiga F, Pintó X.

European Journal of Preventive Cardiology.2018; 25(3):278-286.

DOI: 10.1177/2047487317742998

IF: 5,640; Q1 Cardiac & Cardiovascular Systems; percentil 84,9.



Secondary prevention programme of ischaemic heart disease in the elderly: A randomised clinical trial

Elisenda Marcos-Forniol^{1,2}, José F Meco¹, Emili Corbella^{1,3}, Francesc Formiga⁴ and Xavier Pintó^{1,3,5}

European Journal of Preventive Cardiology
2018, Vol. 25(3) 278–286
© The European Society of Cardiology 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487317742998
journals.sagepub.com/home/ejpc

Abstract

Background: Elderly patients have been underrepresented in secondary cardiovascular prevention programmes. This study aimed to ascertain the effects of a secondary coronary disease prevention programme in these patients.

Design: Open randomised intervention study with parallel groups.

Methods: One hundred and twenty-seven patients aged ≥ 70 years with a recent acute coronary syndrome were randomised to a protocolised clinical intervention plus usual care (intervention group, $n = 64$) or to usual care alone (control group, $n = 63$). Patients were assessed at baseline and after 12 months. The main outcome was the percentage of patients with optimal risk factor control after 12 months of follow-up. Secondary outcomes included changes in Mediterranean diet adherence, quality of life and functionality. Mortality was evaluated three years after the end of the intervention.

Results: One hundred and six patients (83.4%) completed 12 months of follow-up (54 in the intervention group and 52 in the control group). At the end of intervention, 34.2% more patients in the intervention group had achieved optimal risk factor control with a number needed to treat of 3 (relative risk 2.18, 95% confidence interval 1.36 to 3.50). The intervention group improved adherence to the Mediterranean diet ($p = 0.013$) and functionality assessed by the Short Physical Performance Battery ($p = 0.047$). No differences between groups were found in quality of life (Short-Form 36 Health Survey) or mortality after three years (hazard ratio 1.19, 95% confidence interval 0.41 to 3.45).

Conclusions: A secondary coronary disease prevention programme in elderly patients with a recent acute coronary syndrome improved risk factor control, Mediterranean diet adherence and functionality.

Keywords

Secondary prevention, coronary disease, risk factors, Mediterranean diet, physical performance, quality of life, aged

Received 18 August 2017; accepted 29 October 2017

Introduction

The prevalence of coronary heart disease (CHD) increases progressively with age.¹ More than half of all CHD events occur in subjects over the age of 65 years. Moreover, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death after the age of 75, and is also a major cause of chronic disability, loss of independence and impaired quality of life among older people.² However, patients aged ≥ 70 years have been underrepresented in most major secondary prevention trials, and few studies have assessed important outcomes such as quality of life and physical function in older patients.³

¹Vascular Risk Unit, Internal Medicine Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

²Sociosanitari Vallparadís, Mútua de Terrassa, Spain

³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁴Geriatric Unit, Internal Medicine Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁵Universitat de Barcelona, Spain

Corresponding author:

Elisenda Marcos-Forniol, Sociosanitari Vallparadís, Mútua Terrassa, Sant Antoni, 52. 08221 Terrassa, Spain.
Email: elimarfor@gmail.com

Secondary CVD prevention reduces morbidity, disability and mortality through lifestyle modifications (physical activity and exercise, diet and weight management, smoking cessation), risk factor control, psychosocial management, education and cardio-protective drug therapy.⁴ While the goals are well defined and specific targets for the elderly have also been defined in recent years, they are not achieved in a large number of patients⁵ or in the elderly.⁶

The present study aimed to evaluate the efficacy of a secondary CHD prevention programme on risk factor control, adherence to a Mediterranean diet (MedDiet), quality of life, physical function, readmissions and mortality in elderly patients with a recent coronary event.

Material and methods

Trial design

This was an open randomised intervention study with parallel groups (1:1) conducted at the Vascular Risk Unit of Bellvitge University Hospital, a tertiary hospital in Barcelona. The study was approved by the hospital Ethics Committee (ref. PR292/11) and compliant with the Declaration of Helsinki. All patients gave their written informed consent before study inclusion.

Patients

Consecutive patients ≥ 70 years old, diagnosed of acute coronary syndrome (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina) and admitted to the Cardiology Department of Bellvitge University Hospital between September 2004 and March 2007 were assessed for eligibility before hospital discharge and randomised to an intervention or a control group within the following three months. Patients with a diagnosis of cancer, functional dependence (Barthel Index score ≤ 75),⁷ cognitive impairment (Pfeiffer's Short Portable Mental State Questionnaire > 5 mistakes),⁸ difficulties attending appointments or life expectancy < 6 months were excluded. The flowchart is shown in Figure 1. One hundred and twenty-seven patients were randomised, and 106 (83.4%) completed all evaluations at 12 months of follow-up (54 in the intervention group and 52 in the control group). The 21 patients who did not complete follow-up had more comorbidities, with a higher Charlson Index ($p = 0.009$).

During the study period, both groups received their usual care at the discretion of their family physicians and cardiologists.

Data collection

At baseline and after 12 months, both groups attended a multidisciplinary appointment with a physician, a nurse and a nutritionist for data collection.

Blood pressure was taken with a digital sphygmomanometer, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and glycosylated haemoglobin (HbA1c) were measured in fasting blood samples a week earlier and body mass index (BMI) was calculated using weight and height measurements. Physical activity was assessed using the metabolic equivalent of task (MET) h/week calculated from self-reported walking time and intensity (slow, brisk and very brisk) and other leisure activities.⁹

Adherence to the MedDiet was assessed with a nine-item score¹⁰ calculated from the food-frequency questionnaire (Table S1, Supplementary Material online).

The Short Form 36 Health Survey questionnaire (SF-36) was used to assess quality of life. The SF-36 measures quality of life across eight emotional and physical domains summarised in two summary scores: the summary physical component and the summary mental component.¹¹

Functionality was assessed by two tests. First, autonomy in instrumental activities of daily life was evaluated with the Older Americans' Resources and Services Activities of Daily Living (OARS-IADL) questionnaire,¹² which measures independence in living skills with seven items (range: 0–14, where 14 is the best score). Second, physical performance was assessed with the Short Physical Performance Battery (SPPB),¹³ which evaluates balance, gait, strength and endurance (range: 0–12, where 12 is the best score, and values ≤ 5 indicate frailty).

Mortality was assessed three years after the intervention ended via a search of hospital records and the National Death Index.

At baseline evaluation, the Charlson Comorbidity Index was used to assess comorbidities.¹⁴

The nurse recorded blood pressure, heart rate, weight and height and assessed the SPPB. The nutritionist conducted the food-frequency questionnaire and the SF-36. The physician took medical history, performed a physical examination and reviewed the blood test.

Intervention

At the baseline appointment, the multidisciplinary team (nurse, nutritionist and physician) gave intervention group patients recommendations to improve lifestyle (physical activity and exercise, diet, weight management and smoking cessation), adhere to a MedDiet and maintain physical function and changed the drug

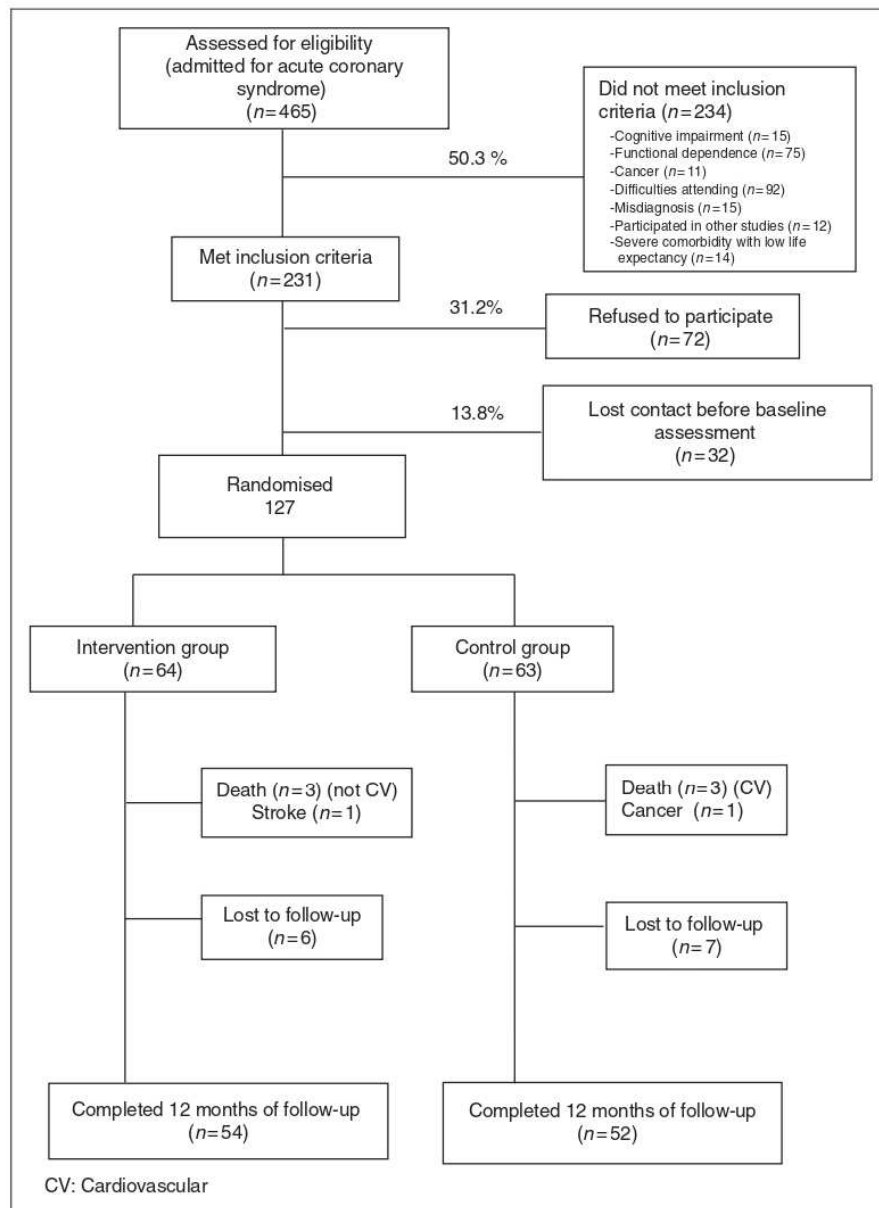


Figure 1. Flowchart. CV: cardiovascular

treatment if required to improve risk factor goals for CVD secondary prevention. Moreover, the intervention group patients attended physician appointments every three months (at the third, sixth and ninth months of the study) with a blood test performed the previous week. At these appointments, the physician assessed clinical, dietary, physical and psychosocial areas to make treatment modifications if necessary, and

reminded patients of the initial physical activity, diet and other lifestyle recommendations (Table S2, Supplementary Material).

Outcome measures

The main study outcome was the percentage of patients with optimal risk factor control at the end

of 12 months of follow-up. Optimal risk factor control was defined as the achievement of five or more of the six risk factor goals based on the current guidelines at the time the study was designed:¹⁵ blood pressure <140/90 mmHg, LDL-c <2.6 mmol/L, smoking cessation, BMI <25 kg/m², physical activity of moderate intensity at least 30 min a day three days per week (≥ 6 MET h/week) and HbA1c <7% in diabetic patients.

Secondary outcomes included changes in MedDiet adherence, quality of life and functionality (maintenance of independence and physical performance) at the end of the intervention compared with baseline data. Mortality was evaluated three years after the 12-month follow-up had concluded.

Statistics

We planned to randomise a minimum of 60 patients in each group based on the following criteria: alpha error=0.05, power=80%, intervention/control ratio 1:1, 15% of potential dropouts, and assuming that 50% of control group patients would achieve the risk factor goal versus 80% of the intervention group.¹⁶

The randomisation sequence was created by computer with a 1:1 allocation using random block sizes of 2, and assignment to study group was sequentially implemented by the physician at the beginning of the baseline evaluation. Participants, data collectors, healthcare providers and outcome adjudicators were not blinded.

The chi-square test was used for qualitative variables and Mann-Whitney *U* test for quantitative variables. Mortality was analysed with Cox proportional hazards regression with the control group as a reference, and adjusted for age, sex and comorbidity. The assumption of proportionality of risks through interactions of the variables over time was verified. Both intention-to-treat and per-protocol analyses were assessed in the main outcome, with no significant differences. The per-protocol results are presented for accuracy of data. $\alpha < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Baseline demographic and clinical characteristics of the 106 patients who completed follow-up and were finally included in the analysis are shown in Table 1. There were 60.4% males and mean age was 76.4 ± 3.6 years.

Major cardiovascular risk factors (Table 2)

At the end of the 12-month follow-up, 34.2% more patients in the intervention group had achieved optimum risk factor control with a number needed to

treat of 3 (risk ratio (RR) 2.18, 95% confidence interval (CI) 1.36–3.50).

Four of the six major cardiovascular risk factors were significantly better controlled in the intervention group at the end of 12 months: blood pressure, LDL-c, physical activity and HbA1c in diabetic patients.

No differences were observed between groups in the use of antiplatelet agents, beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors either at baseline or at the end of follow-up, whereas a significant increase in the use of lipid-lowering drugs was seen in the intervention group. At the end of follow-up, 100% of the intervention group and 82.7% of the control group were being treated with lipid-lowering drugs (RR 1.21, 95% CI 1.07–1.37).

MedDiet adherence

A slight improvement in adherence to the MedDiet was observed in the intervention group at 12 months, but had worsened in the control group, with a significant difference (Table 3). This improvement in the intervention group was due to a slightly better consumption of all dietary items, except oil and cereals, which did not change, whereas the worsening in the control group was mainly due to a drop in the intake of vegetables and fish.

Functionality and quality of life (Table 3)

After 12 months, a similar and scant improvement in the OARS-IADL scale was observed in both groups. Physical performance evaluated with the SPPB had worsened in the control group and showed a slight improvement in the intervention group, with a significant difference.

The summary physical component and the summary mental component of the SF-36 questionnaire had improved from basal scores in the two groups, albeit to a greater degree in the mental component, without significant differences between groups. No differences were observed between groups in the eight SF-36 domains at the end of follow-up.

Mortality and hospitalisations

During the one-year follow-up period, seven patients (13%) in the intervention group and eight (15.4%) in the control group suffered a new cardiovascular disease episode and were hospitalised (RR 0.84, 95% CI 0.33–2.16).

Three years after the 12-month follow-up had ended, nine patients (16.7%) in the intervention group and seven (13.5%) in the control group had died. The hazard ratio adjusted for age, sex and comorbidity

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the 106 patients who completed the follow-up.

	Intervention n = 54	Control n = 52	p
Age, years	76.0 (74.1–79.2)	75.4 (73.7–78.9)	0.493
≥80 years	10 (18.5)	10 (19.2)	0.925
Sex			0.081
Male	37 (68.5)	27 (51.9)	
Female	17 (31.5)	25 (48.1)	
Barthel Index	100 (100–100)	100 (95–100)	0.101
Pfeiffer's SPMSQ ^b	0 (0–1)	1 (0–1)	0.231
Charlson Index	2 (1–3)	2 (1–3)	0.467
Hypertension	37 (68.5)	37 (71.2)	0.768
Dyslipidaemia	33 (61.1)	37 (71.2)	0.275
Diabetes mellitus II	23 (42.6)	23 (44.2)	0.865
Smoking			0.057
Current smoker	9 (16.7)	3 (5.8)	
Prior smoker	24 (44.4)	18 (34.6)	
Non-smoker	21 (38.9)	31 (59.6)	
History of ischaemic heart disease	29 (53.7)	33 (63.5)	0.308
History of cerebrovascular disease	7 (13)	6 (11.5)	0.823
Type of acute coronary syndrome:			0.979
STEMI	13 (24.1)	13 (25)	
NSTEMI	15 (27.8)	15 (28.8)	
Unstable angina	26 (48.1)	24 (46.2)	
Length of hospital stay, days	13 (9–18)	12 (8–18)	0.649
Tests and invasive therapy during hospitalisation:			
Coronary angiography	43 (79.6)	36 (69.2)	0.219
Echocardiography	41 (75.9)	38 (73.1)	0.736
Myocardial perfusion gammagraphy	12 (22.2)	17 (32.7)	0.227
Exercise stress test	14 (25.9)	20 (38.5)	0.278
Coronary bypass surgery	4 (7.4)	6 (11.5)	0.467
Angioplasty/stent	30 (55.6)	23 (44.2)	0.244
Systolic blood pressure, mmHg	143 (123–157)	140 (122–157)	0.638
Diastolic blood pressure, mmHg	69 (61–77)	70 (64–79)	0.409
LDL-c, mmol/l	2.15 (1.73–2.56)	2.05 (1.62–2.42)	0.369
METs, ¹⁰ h/week	14.0 (6.0–23.5)	14.0 (4.0–21.7)	0.957
BMI, kg/m ²	27.6 (24.7–30.5)	27.7 (26.2–31.7)	0.230
HbA1c ^a , %	5.8 (5.5–6.8)	6.0 (5.4–7.0)	0.792
Blood Pressure <140/90 mmHg	24 (44.4)	25 (48.1)	0.708
LDL-c <2.6 mmol/l	42 (77.8)	41 (78.8)	0.894
METs ≥6 h/week	45 (83.3)	38 (73.1)	0.200
BMI <25 kg/m ²	14 (25.9)	7 (13.5)	0.107
HbA1c <7% ^a	19 (82.6)	17 (73.9)	0.475
Good RF control ^b	17 (31.5)	21 (40.4)	0.339
Antiplatelet and/or anticoagulant	54 (100)	52 (100)	1.000
ACE inhibitors and/or ARB	29 (53.7)	28 (53.8)	0.988
Beta-blockers	36 (66.7)	35 (67.3)	0.944
Statins	47 (87.0)	44 (84.6)	0.721

Data presented as median (IQR) values or n (%).

^aOnly for the 46 diabetic patients (23 in each group).

^bGood risk factor control was defined as the achievement of five or more of the six risk factor goals based on the current guidelines at the time the study was designed.¹⁵ These were BP < 140/90 mmHg, LDL-c < 2.6 mmol/l, smoking cessation, BMI < 25 kg/m², physical activity at least 30 min per day of moderate-intensity three days per week (≥6 METs h/week) and HbA1c < 7% in diabetic patients.

SPMSQ: Short Portable Mental State Questionnaire; STEMI: ST elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; MET: metabolic equivalent of task; BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated haemoglobin; RF: risk factor; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker

Table 2. Patients with good risk factor control^a at the end of 12 months of follow-up.

	Intervention n = 54	Control n = 52	Risk ratio (95% CI)
Primary outcome			
Good RF control ^a	34 (63.0)	15 (28.8)	2.18 (1.36–3.50)
Individual CVRF			
BP < 140/90 mmHg	37 (68.5)	22 (42.3)	1.62 (1.12–2.33)
LDL-c < 2.6 mmol/l	52 (96.3)	41 (78.8)	1.22 (1.05–1.42)
Smoking cessation	52 (96.3)	50 (96.2)	1.00 (0.93–1.08)
BMI < 25 kg/m ²	14 (25.9)	9 (17.3)	1.50 (0.71–3.16)
METs ≥ 6 h/week	46 (85.2)	35 (67.3)	1.27 (1.02–1.58)
HbA1c, % ^b	20 (87.0)	14 (60.9)	1.43 (0.99–2.06)

Data presented as n (%).

^aGood risk factor control: achievement of five or more of the six risk factor goals based on the current guidelines at the time the study was designed.¹⁵ These were BP < 140/90 mmHg, LDL-c < 2.6 mmol/l, smoking cessation, BMI < 25 kg/m², physical activity at least 30 min per day of moderate intensity three days per week (≥ 6 METs h/week) and HbA1c < 7% in diabetic patients.

^bOnly for the 46 diabetic patients (23 in each group).

CI: confidence interval; RF: risk factor; CVRF: cardiovascular risk factor; BP: blood pressure; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; BMI: body mass index; MET: metabolic equivalent of task¹⁰; HbA1c: glycosylated haemoglobin

with the control group as a reference was 1.19 (95% CI 0.41–3.45).

Discussion

This study showed that, compared with usual care, a protocolised secondary prevention programme for CHD based on a risk factor control approach carried out at a tertiary hospital improved risk factor control, adherence to the MedDiet and physical performance in elderly patients with a recent episode of acute coronary syndrome. This was the first study, with a 12-month multifactorial intervention, that included only patients ≥ 70 years with recent acute coronary syndrome, to assess risk factor control, adherence to MedDiet, physical performance and quality of life.

After the 12-month intervention, 34.2% more patients in the intervention group had achieved optimum risk factor control compared with usual care. Blood pressure, LDL-c, HbA1c and physical activity were better controlled in the intervention group than in usual care. The DEBATE study¹⁷ and the KORINNA one-year study¹⁸ also found that an approach based on risk factor control instead of standard cardiac rehabilitation in older patients can improve risk factor control; however, readmissions or mortality

Table 3. Secondary outcomes.

	Intervention group		Control group		p
	Baseline	12 months	Baseline	12 months	
Diet					
Mediterranean diet adherence (n = 102)	5.0 (3.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (3.0–5.5)	
Difference	0 (–1.0 to 1.0)		–1 (–2 to 0.5)		0.013
Functionality					
OARS-IADL ¹² (n = 98)	14.0 (12.2–14.0)	14.0 (13.0–14.0)	14.0 (12.0–14.0)	14.0 (13.0–14.0)	
Difference	0.0 (0.0–1.0)		0.0 (0.0–1.0)		0.544
SPPB ¹³ (n = 81)	10.0 (7.0–12.0)	11.0 (6.0–12.0)	10.0 (7.0–11.0)	7.5 (5.0–11.0)	
Difference	0.0 (–1.0 to 1.0)		–1.0 (–2.0 to 0.5)		0.047
Quality of life (SF-36) ¹¹					
Summary physical component (n = 93)	43.0 (37.6–49.0)	46.5 (39.9–49.2)	43.8 (38.6–48.3)	47.5 (42.0–50.2)	
Difference	1.8 (–5.8 to 7.2)		0.7 (–4.2 to 7.6)		0.902
Summary mental component (n = 93)	46.8 (36.0–55.2)	54.0 (48.6–57.4)	48.7 (35.6–54.7)	54.5 (51.9–56.6)	
Difference	4.5 (–2.9 to 18.6)		3.1 (–1.6 to 15.6)		0.982

Data presented as median (IQR) values.

OARS-IADL: Older American Resource Scale – Instrumental Activities of Daily Life; SPPB: Short Physical Performance Battery; SF-36: Short Form Health Survey with 36 items

were not prevented. On the other hand, in the MIRVAS study¹⁹ conducted in younger patients, risk factor control had reduced both mortality and event rates at three years. Moreover, exercise-based cardiac rehabilitation programmes in older coronary patients had lowered mortality by 21–34% at five years.²⁰ Alternative cardiac rehabilitation programmes aimed at improving attendance in older patients appeared only to achieve improvements in intermediate outcomes such as risk factor control, and not in major outcomes such as mortality. Longer intervention programmes may be necessary to achieve improvements in morbidity and mortality in older patients.

Although several studies have shown secondary prevention of CHD to be less aggressive in elderly patients,^{6,21} our results demonstrate that the efforts invested in achieving the goals of secondary prevention are effective in these patients. Therefore, maintaining the same standards of cardiovascular prevention in the elderly as in younger patients should be encouraged.

Diet is an important issue in secondary prevention. The recommendations and reminders to improve adherence to the MedDiet in the intervention group were significantly effective; this is significant, since the Lyon Heart Study²² and the GISSI-Prevenzione trial,²³ both conducted in patients after acute myocardial infarction, showed a reduction in cardiovascular death and recurrent events in patients with better diet adherence. Also, in primary prevention of cardiovascular disease, the PREDIMED study²⁴ showed a substantial reduction in the risk of major cardiovascular events among high-risk patients following an energy-unrestricted MedDiet. Both the GISSI-Prevenzione trial and the PREDIMED study showed this benefit to be maintained in elderly patients when stratified by age. Although embedding lifestyle changes in a daily routine for the elderly seems more difficult to achieve, our study showed that, even in this population, it is still possible to improve lifestyle habits.

Physical performance in our intervention group patients improved, probably due to an increase in the level of physical activity; however, it could also have been a result of improved adherence to the MedDiet, as reported in other studies.²⁵ Although no differences in functionality assessed by the OARS-IADL scale were found in this study, the improvement in physical performance is significant since, apart from being a functional indicator, its decrease is also associated with poor health outcomes such as cognitive decline, frailty, malnutrition, risk of falls and mortality in older adults.²⁶

No improvements in quality of life were observed in intervention group versus control group patients in this study. In this respect, contradictory results were obtained in other studies. While significantly better scores were seen in six out of eight domains of the SF-36 in the intervention group in a Scottish study,²⁷

and a systematic review of 12 randomised trials²⁸ reported slightly better scores in five of the eight trials evaluating quality of life (only three achieved significance), the PREseAP study,²⁹ which assessed the efficacy of a comprehensive programme of secondary CVD prevention in general practice, found no differences in the two summary components of the SF-36 questionnaire. Neither did the VENUS study³⁰ find differences in quality of life measured with the SF-36 questionnaire. The improvement in the summary mental component observed in both our groups was also seen in the PREseAP study and may be interpreted as the consequence of an improvement in mood, probably due to the time elapsed from the cardiac event.

The results of this study show that, with a small investment in human resources and a few more appointments than usual for patients, it is possible to improve the results of secondary prevention in elderly patients. Furthermore, the programme described in this study can be carried out in most clinical settings. Taking into account the positive results obtained in our study and others, further studies should be considered to improve secondary prevention programme uptake and compliance in the elderly.

Several limitations of our study should be acknowledged. First, it was an open-design study which did not allow for masking of the intervention, and the fact that outcome adjudicators were not blinded to treatment allocation was a methodological weakness. Second, the study was conducted at a tertiary hospital where a secondary CVD prevention programme has been operating for years. While this can ensure a better degree of risk factor control in ischaemic patients, it poses a greater difficulty in demonstrating the effect of additional interventions to control vascular risk. Third, our patients were a selected sample admitted to the cardiology department, which should be taken into account when extrapolating these results to the general population.

Conclusions

A protocolised approach to the secondary prevention of CHD in a tertiary hospital was effective in achieving risk factor control goals, improving adherence to the MedDiet and physical performance in patients ≥ 70 years of age with a recent acute coronary syndrome. These results support the fact that, in patients with good life expectancy and functional status, age in itself must not be a limiting factor for the application of secondary prevention measures.

Author contribution

JFM, EC and FF contributed to the conception and design of the work. EM contributed to acquisition. EM, EC and XP contributed to analysis and interpretation. EM drafted the

manuscript and JFM, EC, FF and XP critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Registry: ISRCTN registry number 17382091, <http://www.isrctn.com/ISRCTN17382091>. This study was conducted with the support of the Geriatric Department of Internal Medicine in collaboration with the Biochemistry and Cardiology Departments of Bellvitge University Hospital. Anna Galera, Elsa de la Cruz and Carme Cabot contributed to data collection. Christine O'Hara provided assistance with the English language. Núria Fernández, Alejandro de la Sierra and Xavier Corbella reviewed the manuscript.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- National Institutes of Health. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. National Institutes of Health, 2012, p.116. Available at https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf.
- Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 2422–2446.
- Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population. *Circulation* 2016; 133: 2103–2122.
- Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914–1939.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
- Lawlor DA, Whincup P, Emberson JR, et al. The challenge of secondary prevention for coronary heart disease in older patients: Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Fam Pract* 2004; 21: 582–586.
- Mahoney F and Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 56–61.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 433–441.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498–S504.
- Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, et al. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1550–1552.
- Alonso J, Prieto L and Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin* 1995; 104: 771–776.
- McDowell I. *Measuring Health*. New York: Oxford University Press. Epub ahead of print 6 April 2006. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195165678.001.0001.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol Med Sci* 1994; 49: M85–M94.
- Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
- Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581–1583.
- Pintó X, Meco JF, Corbella E, et al. Programa de Prevención Secundaria de la Arteriosclerosis de un hospital universitario. Resultados y factores predictivos del curso clínico. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 768–772.
- Strandberg TE, Pitkala KH, Berglund S, et al. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: The Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly (DEBATE) study: A randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 585–592.
- Hunger M, Kirchberger I, Holle R, et al. Does nurse-based case management for aged myocardial infarction patients improve risk factors, physical functioning and mental health? The KORINNA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 442–450.
- Moreno-Palanco MA, Ibáñez-Sanz P, Ciria-de Pablo C, et al. Impacto de un tratamiento integral e intensivo de factores de riesgo sobre la mortalidad cardiovascular en prevención secundaria: Estudio MIRVAS. *Rev Española Cardiol Cardiol* 2011; 64: 179–185.
- Suaya JA, Stason WB, Ades PA, et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 25–33.
- Muñoz MA and Marrugat J. La prevención secundaria de la enfermedad coronaria es menos agresiva en los pacientes de más de 64 años. *Rev Española Cardiol* 2003; 56: 586–593.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final

- report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–785.
23. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 604–611.
 24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet. PREDIMED. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290.
 25. Fougere B, Mazzuco S, Spagnolo P, et al. Association Between the Mediterranean-style dietary pattern score and physical performance: Results from TRELONG Study. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 415–419.
 26. Granic A, Jagger C, Davies K, et al. Effect of dietary patterns on muscle strength and physical performance in the very old: Findings from the Newcastle 85+ study. *PLoS One* 2016; 11: 1–17.
 27. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, et al. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: Four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2003; 326: 84–89.
 28. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: Systematic review. *BMJ* 2001; 323: 957–962.
 29. Brotons C, Soriano N, Moral I, et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: Estudio PRESeAP. *Rev Española Cardiol* 2011; 64: 13–20.
 30. Goessens BMB, Visseren FLJ, Sol BGM, et al. A randomized, controlled trial for risk factor reduction in patients with symptomatic vascular disease: The multidisciplinary Vascular Prevention by Nurses Study (VENUS). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 996–1003.

Segon article:

Mortalidad y cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes ≥ 70 años: estudio observacional

Marcos-Fornioli E, Corbella E, Pintó X.

Medicina Clínica (Barcelona).2020;154(7):243-247.

DOI: 10.1016/j.medcli.2019.06.020

IF: 1,635; Q3 Medicine, General & Internal; percentil 47,6.



Original

Mortalidad y cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes ≥ 70 años: estudio observacional



Elisenda Marcos-Forniol^{a,b,*}, Emili Corbella^{a,c} y Xavier Pintó^{a,c,d}

^a Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, España

^b Socioasistencial Vallparadís, Mútua de Terrassa, Terrassa, España

^c CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2019

Aceptado el 6 de junio de 2019

On-line el 3 de septiembre de 2019

Palabras clave:

Prevención secundaria
Enfermedad coronaria
Factores de riesgo
Geriatría
Supervivencia

RESUMEN

Introducción y objetivos: El beneficio de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en términos de mortalidad en los pacientes de edad avanzada no ha sido bien demostrado. En este estudio se analiza la relación de la mortalidad por todas las causas con el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes ancianos.

Métodos: Estudio observacional de una muestra de 106 pacientes ≥ 70 años con antecedentes de síndrome coronario agudo el año previo. Se analizó la asociación entre el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica y la mortalidad global a los 3 años.

Resultados: Durante los 3 años de seguimiento, fallecieron el 15,1% de los pacientes. El control del colesterol LDL se asoció a una menor mortalidad (HR = 0,08 [0,01-0,61], $p = 0,014$). En sentido opuesto, el control estricto de la presión arterial se relacionó con una tendencia hacia una mayor mortalidad (HR = 3,2 [0,9-11,47], $p = 0,073$).

Conclusión: El control del colesterol LDL en la población anciana con cardiopatía isquémica es el único objetivo terapéutico que puede tener un efecto favorable sobre la supervivencia a medio plazo.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mortality and compliance with secondary prevention goals of ischaemic heart disease in patients ≥ 70 years: observational study

ABSTRACT

Introduction and objectives: The benefit of secondary prevention of ischaemic heart disease in terms of mortality in people of advanced age has not been well demonstrated. In this study we analyse the relationship of all-cause mortality with meeting the objectives of secondary prevention of ischaemic heart disease in elderly patients.

Methods: An observational study of a sample of 106 patients ≥ 70 with a history of acute coronary syndrome in the previous year. We analysed the association between meeting the objectives of secondary prevention of ischaemic heart disease and global mortality at 3 years.

Results: During the 3 years of follow-up, 15.1% of the patients died. Control of LDL cholesterol was associated with lower mortality (HR = .08 [.01-.61], $p = .014$). By contrast, strict control of blood pressure was associated with a tendency towards higher mortality (HR = 3.2 [.9-11.47], $p = .073$).

Conclusion: Control of LDL cholesterol in the elderly population with ischaemic heart disease is the single therapeutic objective that can have a favourable effect on medium-term survival.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Secondary prevention
Heart disease
Risk factors
Geriatrics
Survival

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elimarfor@gmail.com (E. Marcos-Forniol).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.06.020>

0025-7753/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducció

El objetivo de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica es evitar la progresión de la enfermedad para mejorar la supervivencia, pero también para mejorar la calidad de vida y mantener la autonomía funcional¹.

Los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica para los pacientes mayores se basan en un número limitado de estudios, algunos de ellos con resultados contradictorios o paradójicos, y cuando no hay datos suficientes, a partir de la generalización de las conclusiones obtenidas de los estudios realizados con pacientes más jóvenes y con un mejor estado de salud general². Además, la heterogeneidad de los pacientes mayores, debido a las diferencias en cuanto a fragilidad, comorbilidades y deterioro funcional y cognitivo, hace que no podamos definir unos objetivos únicos y generales para este grupo de edad. Así, el beneficio de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en términos de mortalidad en los pacientes de edad avanzada no está bien definido.

El objetivo de este estudio es analizar la relación de la mortalidad por todas las causas con el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en los pacientes ≥ 70 años que han padecido un síndrome coronario agudo.

Métodos

Diseño del estudio. Pacientes

Es un estudio observacional de una muestra de 106 pacientes ≥ 70 años con antecedentes de síndrome coronario agudo y con información del cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica un año después del evento isquémico. La muestra analizada se compone de los pacientes que habían finalizado un ensayo clínico de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en el Hospital de Bellvitge entre los años 2004-2008³ y de los cuales disponíamos de los datos de los factores de riesgo cardiovascular y la adherencia a la dieta mediterránea.

El objetivo del estudio fue analizar la relación de la mortalidad por todas las causas a los 3 años según el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica y la adherencia a la dieta mediterránea independientemente de los tratamientos recibidos.

Los datos de mortalidad se obtuvieron a partir de llamadas telefónicas, de las historias clínicas y del índice nacional de defunciones. Los factores de riesgo evaluados y los puntos de corte de buen control fueron⁴: abandono del hábito de fumar, presión arterial $< 140/90$ mmHg, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl, índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m², hemoglobina glucosilada (HbA1c) $< 7\%$ en diabéticos y actividad física ≥ 6 unidades de equivalente metabólico de la tarea (MET's) horas/semana. La actividad física se evaluó utilizando el MET contabilizando las horas/semana según la cantidad e intensidad de las actividades físicas y/o de ocio que los pacientes detallaban⁵. La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó según el índice de 9 ítems⁶ (tabla 1) calculado a partir del cuestionario de frecuencia de alimentos. La comorbilidad se evaluó con el índice de Charlson.

Métodos estadísticos

El análisis descriptivo de la muestra de pacientes se realizó con la mediana y el rango intercuartil para las variables cuantitativas por no cumplir la mayoría los criterios de normalidad. Las variables cualitativas se describen con frecuencias y porcentajes.

El análisis bivariante se realizó con el test de Chi-cuadrado y con el test de la U de Mann-Whitney para las variables cualitativas y las variables cuantitativas, respectivamente.

Tabla 1

Índice de adherencia a la dieta mediterránea

1. Aceite de oliva ≥ 1 cucharada sopera/día	1 punto
2. Fruta ≥ 1 ración/día	1 punto
3. Verdura o ensalada ≥ 1 ración/día	1 punto
4. Fruta ≥ 1 ración/día y verdura ≥ 1 ración/día	1 punto
5. Legumbres ≥ 2 raciones/semana	1 punto
6. Pescado ≥ 3 raciones/semana	1 punto
7. Vino tinto ≥ 1 vaso/día	1 punto
8. Carne < 1 ración/día	1 punto
9. Pan integral > 5 raciones/semana o (pan blanco < 1 ración/día y arroz < 1 ración/semana)	1 punto

Puntuación total entre 0 y 9, siendo 0 la peor y 9 la mejor adherencia a la dieta mediterránea.

Fuente: adaptada de Martínez-González et al.⁶.

Para analizar el efecto del cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria sobre la mortalidad, se realizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox (*hazard ratio*) multivariable que incluyó el cumplimiento de los objetivos terapéuticos de cada uno de los factores de riesgo (abstención del hábito tabáquico, presión arterial $< 140/90$ mmHg, cLDL < 100 mg/dl, IMC < 25 kg/m², HbA1c $< 7\%$ y actividad física ≥ 6 MET's horas/semana) y la adherencia a la dieta mediterránea, ajustados por las variables de confusión edad, sexo, comorbilidad e insuficiencia cardíaca. Previamente se verificó la asunción de proporcionalidad de riesgo de las variables con la interacción con el tiempo. Se consideró un resultado significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Las características basales de los 106 pacientes analizados se muestran en la tabla 2. La mediana de edad era de 75,6 [73,8-79,1] años, con un 18,9% (n=20) pacientes > 80 años; el 60,4% (n=64) eran hombres. El 46,2% (n=49) tenían al menos 5 de los 6 factores de riesgo controlados.

La mortalidad a los 3 años fue del 15,1% (n=16).

Los resultados del análisis bivariante se muestran en la tabla 2. El grupo que falleció a los 3 años eran mayores, tenían una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, la presión arterial diastólica era menor y la comorbilidad (índice de Charlson) era mayor.

Los resultados del análisis multivariante de la mortalidad mediante la regresión de Cox se muestran en la figura 1. El único factor de riesgo que se relacionó significativamente con una menor mortalidad fue el control del cLDL (HR = 0,08 [0,01-0,61], $p = 0,014$). El control de la HbA1c mostró una tendencia a reducir la mortalidad (HR = 0,21 [0,04-1,17], $p = 0,075$). Contrariamente, el control de la presión arterial mostró una tendencia a una mayor mortalidad (HR = 3,20 [0,90-11,47], $p = 0,073$) que también se pudo observar en el análisis bivariante, donde los pacientes con buen control de la presión arterial sobrevivieron un 79,7% comparado con el 91,5% de los pacientes sin un buen control ($p = 0,091$). La edad aumentó significativamente la mortalidad (HR = 1,34 [1,13-1,60], $p = 0,001$), y la existencia de insuficiencia cardíaca mostró una tendencia a una mayor mortalidad (HR = 3,49 [0,86-14,12], $p = 0,079$).

Discusión

En la muestra de pacientes analizados el único factor de riesgo que se asoció significativamente con una menor mortalidad fue el control del cLDL una vez ajustado por edad, sexo, comorbilidad, presencia de insuficiencia cardíaca y los otros factores de riesgo cardiovascular. Respecto al control de la presión arterial se observó

Tabla 2
Características basales y análisis bivariante

	Muestra total (n = 106)	Análisis bivariante			
		Supervivientes a los 3 años (n = 90)	Fallecimientos a los 3 años (n = 16)	p	
<i>Sexo, hombres</i>	64 (60,4%)	52 (57,8%)	12 (75,0%)	0,194	
<i>Edad</i>	75,6 [73,8-79,1]	75,1 [73,8-77,6]	79,5 [76,7-81,8]	0,003	
≥ 80 años	20 (18,9%)	15 (16,7%)	5 (31,3%)	0,170	
<i>Diabetes mellitus</i>	46 (43,4%)	37 (41,1%)	9 (56,3%)	0,260	
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	42 (39,6%)	36 (40,0%)	6 (37,5%)	0,851	
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	44 (41,5%)	33 (36,7%)	11 (68,8%)	0,016	
<i>Tipo de síndrome coronario agudo</i>					
IAM con elevación ST	26 (24,5%)	20 (22,2%)	6 (37,5%)	0,148	
IAM sin elevación ST	30 (28,3%)	24 (26,7%)	6 (37,5%)		
Angina inestable	50 (47,2%)	46 (51,1%)	4 (25,0%)		
<i>Tabaquismo</i>				0,563	
Fumador activo	4 (3,8%)	3 (3,3%)	1 (6,3%)		
Exfumador	50 (47,2%)	41 (45,6%)	9 (56,3%)		
No fumador	52 (49,1%)	46 (51,1%)	6 (37,5%)		
<i>PA < 140/90 mmHg</i>	59 (55,7%)	47 (52,2%)	12 (75,0%)	0,091	
<i>cLDL < 100 mg/dl</i>	93 (87,7%)	80 (88,9%)	13 (81,3%)	0,391	
<i>IMC < 25 kg/m²</i>	23 (21,7%)	17 (18,9%)	6 (37,5%)	0,096	
<i>HbA1c < 7%^a</i>	34 (73,9%)	28 (75,7%)	6 (66,7%)	0,581	
<i>MET's ≥ 6 h/semana</i>	81 (76,4%)	68 (75,6%)	13 (81,3%)	0,621	
<i>PAS (mmHg)</i>	136,0 [122,7-154]	137,0 [123,0-154,5]	131,0 [109,2-141,0]	0,212	
<i>PAD (mmHg)</i>	69,0 [62,0-78,0]	70,0 [64,7-79,25]	60,5 [53,5-66,0]	0,001	
<i>cLDL (mg/dl)</i>	74,2 [59,4-89,3]	74,6 [59,9-88,0]	73,4 [58,1-98,8]	0,975	
<i>IMC (kg/m²)</i>	28,2 [25,4-31,0]	28,4 [25,7-31,5]	26,3 [23,2-29,0]	0,072	
<i>HbA1c^c (%)</i>	6,0 [5,4-7,0]	5,8 [5,3-7,4]	6,7 [5,7-7,0]	0,567	
<i>MET's (h/semana)</i>	14,0 [6,0-21,0]	14,0 [5,5-21,2]	8,0 [6,0-15,5]	0,286	
<i>Número de factores de riesgo controlados^b</i>					
1 factor	0	0	0		
2 factores	6 (5,7%)	5 (5,6%)	1 (6,3%)		
3 factores	17 (16,0%)	14 (15,6%)	3 (18,8%)	0,061	
4 factores	34 (32,1%)	31 (34,4%)	3 (18,8%)		
5 factores	41 (38,7%)	36 (40,0%)	5 (31,3%)		
6 factores	8 (7,5%)	4 (4,4%)	4 (25,0%)		
<i>Adherencia dieta mediterránea^c</i>	5 [4-6]	5 [4-6]	4 [4-5]		0,175
<i>Barthel</i>	100 [100-100]	100 [100-100]	100 [95-100]		0,268
<i>Pfeiffer</i>	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-2,7]	0,845	
<i>Charlson</i>	2 [1-3]	2 [1-3]	3 [2-4]	0,003	
<i>SPPB</i>	9,0 [5,5-12,0]	10,0 [6,0-12,0]	7,0 [3,7-12,0]	0,325	

Los datos se expresan como n (%) o como mediana [rango intercuartil].

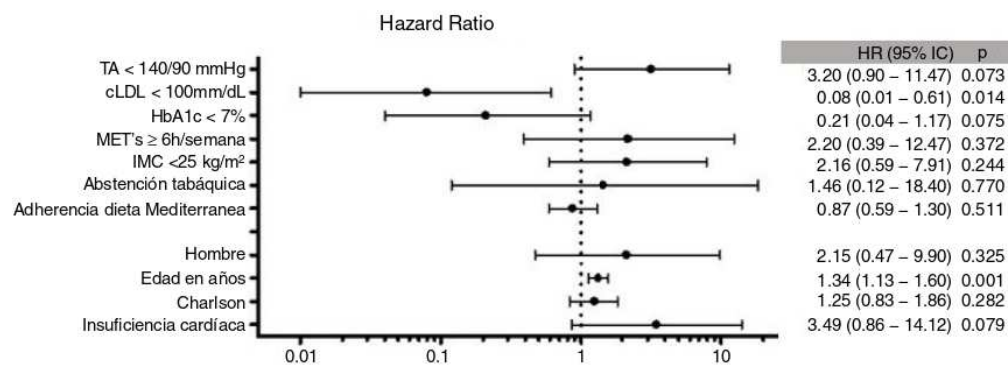
cLDL: colesterol del tipo lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; MET's: unidad de equivalente metabólico (*metabolic equivalent of task*, en inglés); PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SPPB: *Short Physical Performance Battery*.

^a Solamente de los pacientes diabéticos (46 pacientes).

^b Los 6 factores de riesgo analizados y los puntos de corte de buen control son⁴: abandono del hábito de fumar, presión arterial < 140/90 mmHg, colesterol LDL < 100 mg/dl, IMC < 25 kg/m², HbA1c < 7% en diabéticos y actividad física (≥ 6 MET's horas/semana). La actividad física se evaluó utilizando el equivalente metabólico de la tarea (MET) contabilizando las horas/semana según la cantidad y la intensidad de la actividad física y/o de ocio que los pacientes referían⁵.

^c La adherencia a la dieta mediterránea se ha evaluado según el índice de 9 ítems (tabla 1)⁶.

Negrita: resultados con significación estadística.

**Figura 1.** Análisis multivariante de la mortalidad a los 3 años según el cumplimiento de los objetivos de prevención secundaria.

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; MET's: unidad de equivalente metabólico (*metabolic equivalent of task*, en inglés); TA: tensión arterial.

una tendencia no estadísticamente significativa, hacia un aumento de la mortalidad.

Ante estos resultados, la pregunta de si la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes >70 años permite reducir la mortalidad parece todavía vigente. La esperanza de vida en la población general de 70 años es de 17,5 años⁷ y en los pacientes con enfermedad coronaria esta es menor. Por ello, es de interés conocer si el control de los factores de riesgo cardiovascular contribuye a frenar la evolución de la enfermedad y mejorar la supervivencia. Los pocos ensayos clínicos realizados en la población anciana con cardiopatía isquémica y la extrapolación de los resultados de pacientes más jóvenes parece que no son suficientes para responder a esta pregunta.

En múltiples estudios clínicos llevados a cabo en pacientes de edad superior a 65 y menor de 80 años se ha demostrado que la disminución del cLDL con estatinas disminuye la mortalidad y las recurrencias de la enfermedad isquémica, incluso con NNT más bajos que para los pacientes más jóvenes. Sin embargo, en los pacientes de edad superior a 80 años aún no existe esta evidencia⁸. A pesar de esto, en esta población más anciana, en particular en los pacientes con mayor comorbilidad y fragilidad, se ha puesto de relieve que los valores más bajos de colesterol se asocian a mayor mortalidad, siendo necesario tener en cuenta esta circunstancia a la hora de valorar la relación entre el colesterol sanguíneo y la mortalidad⁹.

Todavía hay más dudas sobre el tratamiento de la HTA en los pacientes ancianos con cardiopatía isquémica, sobre todo en relación con los objetivos terapéuticos^{10,11}. Aunque las últimas guías¹² de HTA recomiendan valores menos agresivos para los pacientes ≥ 65 años con enfermedad coronaria (PAS entre 130-140 mmHg) en comparación con los pacientes <65 años (PAS <130 mmHg pero no <120 mmHg), otras revisiones de estudios¹⁰ no encuentran suficiente evidencia para recomendar objetivos de presión arterial <140/90 en pacientes ≥ 65 años hipertensos. Otro estudio realizado en pacientes ancianos con enfermedad coronaria estable (INVEST)¹¹ halló efectos negativos cuando se alcanzaban los objetivos de presión arterial <135/75 mmHg y <140/70 mmHg en pacientes >70 años y >80 años, respectivamente. Los cambios de los objetivos terapéuticos de la presión arterial en las guías clínicas que se han ido sucediendo desde el momento en que realizamos nuestro estudio hasta la actualidad, y las diferencias entre ellas, pueden ser el resultado de dichas controversias¹²⁻¹⁴. En el presente estudio, la relación no significativa con una tendencia a un efecto negativo del control de la presión arterial apoya la necesidad de adoptar una actitud prudente en el control de la presión arterial en la población anciana con cardiopatía isquémica.

Otro aspecto a considerar es el hecho de que con la edad aumenta la incidencia de comorbilidades potencialmente letales, entre ellas las neoplasias, enfermedades respiratorias, fracturas y síndromes geriátricos que incluyen el deterioro funcional y cognitivo, caídas, disfagia y fragilidad, entre otros. Dichas comorbilidades y síndromes geriátricos pueden contribuir a neutralizar el efecto beneficioso del control de los factores de riesgo sobre la mortalidad. En nuestro estudio vemos como la insuficiencia cardíaca tiene una tendencia a aumentar la mortalidad independientemente del control de los factores de riesgo cardiovascular; además, la edad es otro factor independiente que aumenta la mortalidad. Por ello, a la hora de analizar el beneficio de las intervenciones terapéuticas en los ancianos, es necesario tener en cuenta la variabilidad de los pacientes mayores en términos de comorbilidad, funcionalidad, nivel cognitivo y fragilidad para evitar el sesgo que dicha variabilidad puede inducir en los resultados.

Limitaciones

El hecho de haber trabajado con una muestra de pacientes previamente seleccionada con un buen perfil funcional y cognitivo, junto con que es un estudio observacional, determinan las principales limitaciones de este estudio. Otra limitación a considerar es que el número de pacientes con eventos es relativamente pequeño, pudiendo ello provocar un cierto grado de error aleatorio y una posible sobrevaloración de resultados. Así mismo, el reducido número de eventos observados, añadido al número relativamente elevado de variables de interés, puede haber condicionado un cierto grado de sobreajuste del modelo.

Conclusión

El control del cLDL en la población anciana con cardiopatía isquémica es el único objetivo terapéutico que puede tener un efecto favorable sobre la supervivencia a medio plazo.

Financiación

El presente trabajo se ha realizado sin ninguna financiación económica.

Conflicto de intereses

E. Marcos-Fornioli declara no tener ningún conflicto de intereses. E. Corbella declara becas del ministerio sin relación con el trabajo presentado.

X. Pintó declara becas del ministerio y pagos personales de Merck, AMGEN, Sanofi, Mylan, Ferrer y Rubió sin relación con el trabajo presentado.

Bibliografía

- Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal JA, Chen MA, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2422-46.
- Rich MW. Secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57:168-75.
- Marcos-Fornioli E, Meco JF, Corbella E, Formiga F, Pintó X. Secondary prevention programme of ischaemic heart disease in the elderly: A randomised clinical trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:278-86.
- Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1581-3.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis J, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:71-80.
- Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1550-2.
- Generalitat de Catalunya. Institut d'Estadística de Catalunya. Idescat. Indicadors anuals. Esperança de vida a diferents edats; 2016.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:37-45.
- Corti M, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Lynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med*. 1997;126:753-60.
- Garrison S, Kolber M, Korownyk C, McCracken R, Heran B, Allan G. Blood pressure targets for hypertension in older adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD011575.
- Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719-26.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH 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*. 2018;39:3021-104.

13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20.
14. Mallery LH, Allen M, Fleming I, Kelly K, Bowles S, Duncan J, et al. Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: A consensus guideline from Canada. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:427–37.

6. DISCUSSIÓ

El resultat d'aquesta tesi demostra que la intervenció amb el programa de prevenció secundària multidisciplinar en pacients >70 anys amb un síndrome coronari agut recent, és eficaç per aconseguir un millor control dels FRCV, una millor adherència a la dieta mediterrània i una millora de la capacitat funcional. Tot i que la malaltia cardiovascular és la primera causa de mort dels pacients >75 anys d'edat, aquests han estat infrarepresentats en la majoria d'estudis de prevenció secundària, assumint que els resultats obtinguts en els pacients més joves, també serien vàlids per aquests pacients. A més, la poca derivació dels pacients amb cardiopatia isquèmica a programes de rehabilitació cardíaca encara és més dràstica pels pacients d'edat avançada, de manera que no es pot assegurar amb certesa que aquests programes permetin aconseguir una millora de la morbiditat i/o mortalitat en aquests pacients, per tant, caldria buscar programes que afavorissin la participació d'aquests pacients. També, cal tenir en compte que els objectius pels pacients d'edat avançada probablement no haurien de ser els mateixos que els definits pels pacients més joves. Així, mentre que pels pacients joves la mortalitat i la reducció d'events són els objectius principals, altres objectius a tenir en compte com la millora de la capacitat funcional i la qualitat de vida adquireixen un pes més rellevant en els pacients d'edat avançada.

El primer article de la tesi, és el primer estudi publicat on es valora l'efecte d'un programa de prevenció secundària que inclou una intervenció multifactorial durant 12 mesos en pacients ≥ 70 anys d'edat amb un síndrome coronari agut recent sobre el control dels factors de risc però també sobre l'adherència a la dieta mediterrània, la capacitat funcional i la qualitat de vida.

La intervenció realitzada en aquest treball no segueix el model de rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic considerada com a gold standard de la prevenció secundària, sinó que es tracta d'una intervenció multidisciplinària basada principalment en el control dels factors de risc cardiovascular. És una intervenció relativament senzilla d'instaurar i amb poc consum de recursos i de personal si la comparem amb els programes de rehabilitació cardíaca basats amb l'exercici, que té per objectiu facilitar la seva implementació i augmentar la ratio de pacients derivats a programes de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica. Tot i la senzillesa, permet assolir un bon control de la majoria de FRCV, molt per sobre dels nivells de control observats en la sèrie d'estudis del EUROASPIRE V¹¹¹. Els resultats demostren que un 34% més de pacients aconseguen un bon control dels factors de risc (definit com ≥ 5 factors de risc controlats) amb un NNT de només 3 pacients. A nivell individual, això és important si tenim en compte que factors com la polifarmàcia, l'augment del risc d'efectes secundaris de la medicació, la presència de major comorbiditat, la falta de suport familiar i la falta de motivació, poden augmentar les dificultats d'assolir aquests nivells de control si ho comparem amb els pacients més joves. A nivell poblacional, si tenim en compte que durant les properes dècades s'espera que la població >70 anys d'edat serà la que experimentarà un creixement més important, i que cada vegada s'estan realitzant més tractaments de revascularització en pacients d'edat >70 anys¹⁵⁷, també és important perquè demostra que existeixen alternatives als programes de rehabilitació cardíaca que també permeten aconseguir un bon control dels FRCV en aquesta població. Per tant, aquests resultats ens permeten reforçar la

idea de que l'edat per si mateixa no hauria de ser una limitació per intentar millorar el control dels FRCV en aquests pacients.

Pocs estudis han valorat l'efectivitat dels programes de prevenció secundària sobre el control dels FRCV en pacients d'edat avançada, sobretot quan aquests programes es basen en el control dels FRCV enlloc de l'exercici físic. Al 2006 es van publicar els resultats de l'estudi DEBATE en pacients ≥ 75 anys amb malaltia cardiovascular, demostrant que una intervenció basada en el control dels FRCV, permetia una millor utilització dels fàrmacs cardioprotectors i una millora del control dels FRCV, però aquesta millora no es traduïa en una reducció de la mortalitat o dels events cardiovasculars¹⁵⁸. L'estudi KORINNA, basat en un programa de seguiment domiciliari liderat per infermeres, amb pacients entre 65 i 92 anys donats d'alta per un infart agut de miocardi, només va aconseguir millorar el control del c-LDL i tampoc es va traduir en una reducció de la mortalitat o de nous events¹⁵⁹. L'estudi MIRVAS en canvi, realitzat en una franja d'edat més àmplia (entre 18 i 80 anys, amb una mitja d'edat de 65 anys), també amb un programa d'intervenció de prevenció secundària basat en el control intensiu dels FRCV, a més d'aconseguir un millor control dels FRCV, també va demostrar una reducció de l'11% de la mortalitat i una reducció del 28.5% de nous events cardiovasculars als 3 anys¹⁶⁰. En la mateixa línia de bons resultats, però en aquest cas amb programes de rehabilitació cardíaca basada en l'exercici físic, una revisió de la base de dades del Medicare nord-americà, va comparar la supervivència als 5 anys dels pacients d'edat avançada que havien participat en un programa de rehabilitació cardíaca versus els que no, observant una reducció de la mortalitat del 21%¹³¹.

En resum, observem com en tots els diferents models de programa s'aconsegueix un millor control dels factors de risc cardiovascular, però només s'aconsegueix reduir la mortalitat en els que hi participen pacients més joves i els basats en l'exercici físic.

En relació a la utilització dels fàrmacs cardioprotectors, en el nostre estudi, l'única diferència entre el grup control i d'intervenció era una major utilització d'estatines en el grup d'intervenció, però en canvi s'aconseguia un millor control dels FRCV en el grup d'intervenció. Això ens permet puntualitzar que, probablement, valorar el compliment de la prevenció secundària amb el percentatge d'ús de fàrmacs cardioprotectors no sigui un bon equivalent de control dels objectius cardiovasculars, o si més no, només una valoració parcial. Cal tenir en compte, que per aconseguir l'objectiu de control, a més de prescriure els fàrmacs indicats s'han de dosificar correctament.

Un altre objectiu que ha permès aconseguir la intervenció realitzada és millorar l'adherència a la dieta mediterrània. Això, no només és important per reduir el risc de nous events cardiovasculars i la mortalitat després d'un IAM²⁴, sinó que també permet reduir el risc de malalties neoplàsiques¹⁸. A priori, podria semblar que als pacients de més edat, degut a que tenen patrons d'ingesta molt establerts, podria ser més difícil aconseguir modificar el seu patró dietètic. Però de nou, el resultat de l'estudi d'intervenció que hem realitzat, permet demostrar que després de 12 mesos i amb només 4 visites de seguiment, és possible modificar el patró alimentari dels pacients d'edat avançada.

En tercer lloc, també s'ha demostrat una millora de la capacitat funcional valorada amb un test d'execució física multidomini (el Short Physical Performance Battery), que ahora ens permet detectar els pacients en risc de

deteriorament funcional¹⁶¹. Si tenim en compte que la malaltia cardiovascular és la principal causa de discapacitat o de pèrdua d'independència funcional dels pacients d'edat avançada¹, i que les darreres guies recomanen que l'objectiu de tractament de la malaltia cardiovascular no s'ha de quedar només en la millora de la supervivència, sinó en una supervivència amb la millor capacitat funcional possible¹⁴⁶, l'estudi realitzat permet confirmar que existeixen estratègies que ens poden ajudar a aconseguir aquest objectiu.

En relació a la valoració de la qualitat de vida, tant en el grup control com en el grup d'intervenció, hem observat una millora en el component mental als 12 mesos, sense que hagi sigut superior en el grup d'intervenció. Podem interpretar que aquesta millora similar als dos grups, es pugi explicar per la distància en el temps des de l'episodi agut. Contràriament a la nostra hipòtesi inicial, la millora del control dels FRCV, de l'adherència a la dieta mediterrània i de la capacitat funcional en el grup d'intervenció, no s'ha traduït en una millora de la percepció de la qualitat de vida per aquests pacients. Possiblement, això s'expliqui perquè aquestes millores, excepte per la millora de la capacitat funcional, no aportin cap benefici immediat i perceptible al pacient, inclús podríem pensar que pugui empitjorar la qualitat de vida pel fet de precisar una major polifarmàcia, més restriccions dietètiques i un nombre major de visites mèdiques.

Però els esmentats bons resultats obtinguts amb el programa de prevenció secundària, no s'han acompanyat d'una millora de la mortalitat global als 3 anys. Alguns factors podrien explicar aquest fet:

A) Probablement, a diferència dels pacients més joves, centrar-nos només en el risc isquèmic i modificar els seus factors de risc no sigui suficient per aconseguir augmentar la supervivència. Altres factors com la comorbiditat, la capacitat funcional i la presència de fragilitat, poden tenir una major influència sobre el pronòstic i l'expectativa de vida d'aquests pacients comparat amb els propis FRCV i el seu risc isquèmic¹⁶².

La presència i el número de **comorbiditats** augmenta amb l'edat¹⁶³, s'associa amb una pitjor situació funcional i amb un pitjor pronòstic¹⁶⁴. Per això, juntament amb l'edat avançada, la presència de comorbiditats ha sigut un factor d'exclusió dels assaigs clínics de la malaltia coronària. Però a la pràctica diària ens trobem que el 60% dels pacients d'edat >65 anys amb cardiopatia isquèmica tenen ≥ 3 o més comorbiditats, i un 36% ≥ 5 comorbiditats¹⁶⁵. Això comporta una major dificultat per tractar aquests pacients, i alhora una incertesa sobre la validesa de les guies de tractament ja que la majoria d'estudis amb les que estan basades s'han realitzat amb pacients amb molt poques o sense comorbiditats. A més, tot i que cada vegada els pacients d'edat avançada comencen a estar més representats en els estudis de prevenció secundària, la comorbiditat d'aquests pacients no està ben detallada i encara menys es valoren els resultats tenint en compte la seva comorbiditat. Caldria conèixer de quina manera el benefici que podem obtenir de cada un dels tractaments de prevenció secundària es pot veure modificat pel grau i/o el tipus de comorbiditat.

Tot i que les guies de pràctica clínica de la cardiopatia isquèmica han començat a introduir recomanacions per algunes comorbiditats, el model utilitzat segueix basat en la cardiopatia isquèmica com a única i principal malaltia a tractar i les

altres comorbiditats com a patologies secundàries i menys importants en el procés de tractament del pacient. En canvi, sovint, a la pràctica clínica habitual, la cardiopatia isquèmica només és una patologia més del pacient, a vegades ni tan sols la més important, i sovint s'acompanyen també de varis síndromes geriàtics (dependència funcional, deteriorament cognitiu, incontinència, caigudes) i factors socials que fan que l'atenció d'aquests pacients sigui molt més complexe ja que no hi ha cap guia clínica que tingui en compte tots aquests altres factors.

La **fragilitat** és un altre síndrome geriàtric que es defineix conceptualment com un augment de la vulnerabilitat a situacions d'estrès deguda a un descens de la reserva fisiològica dels diferents òrgans, i podria representar una aproximació a l'edat cronològica del pacient¹⁶⁶. Alguns estudis observacionals han demostrat que existeix una interrelació bidireccional entre la fragilitat i la malaltia cardiovascular, de manera que els pacients fràgils tenen més risc de desenvolupar malaltia cardiovascular, i al revés, els pacients amb malaltia cardiovascular tenen més risc de desenvolupar fragilitat¹⁶⁷. Posteriorment, alguns estudis han demostrat que les dues entitats comparteixen mecanismes fisiopatològics, de manera que explicaria la seva coexistència en un nombre important de pacients¹⁶⁶. Però a més de la relació causal bidireccional que hi ha entre les dues entitats, la fragilitat també és un potent predictor de mortalitat pels pacients amb malaltia cardiovascular independentment de l'edat, el tipus i severitat de la patologia de base, la comorbiditat associada i la dependència funcional, així com també és un predictor d'efectes adversos, de complicacions en tractaments invasius, d'estades hospitalàries prolongades i deteriorament funcional¹⁶⁶. Al 2011, Ekerstad et al.¹⁶⁸ van fer un estudi en pacients ≥ 75 anys

amb diagnòstic d'IAM sense elevació del segment ST demostrant que la presència de fragilitat s'associava de forma independent amb un pitjor pronòstic a curt termini, tant en termes de mortalitat intrahospitalària, mortalitat als 30 dies, allargament de l'estada hospitalària, i augment de nous events isquèmics. L'estudi també va demostrar que els pacients fràgils tenien menys possibilitats de ser tractats en unitats coronàries i de realitzar-se una coronariografia. Tot i així, l'estudi no va poder demostrar de quina manera la fragilitat podia modificar el benefici a curt termini de realitzar l'angiografia i/o l'angioplàstia.

Els darrers anys la fragilitat ha esdevingut un tema prioritari a la medicina cardiovascular^{166,169}. Degut a que la majoria d'ingressos hospitalaris per malalties cardiovasculars tenen lloc en persones >65 anys, i que els assaigs clínics en els que es basen les guies de tractament han inclòs molt pocs pacients d'edat avançada, actualment hi ha una gran incertesa sobre el benefici individual dels tractaments i intervencions en aquests pacients degut a la seva gran heterogeneïtat. Per això, les diferents societats científiques han començat a recomanar la valoració de la fragilitat en aquests pacients per arribar a conèixer millor el seu valor pronòstic i de quina manera pot modificar o no el benefici de les diferents intervencions i tractaments, amb l'objectiu final de poder seleccionar correctament els pacients que es poden beneficiar del tractament i evitar aquells en el que el tractament sigui fútil o no aporti cap tipus de benefici^{145,162,166,169}. En aquesta línia de treball, s'ha posat en marxa l'estudi MOSCA-FRAIL al nostre país i que té per objectiu comparar una estratègia invasiva contra una conservadora en pacients fràgils ≥ 70 anys amb un IAM sense elevació del segment ST¹⁷⁰.

B) Un altre factor a tenir en compte, és el lag time o temps necessari perquè una intervenció sobre un factor de risc determinat aconseguixi obtenir el benefici desitjat¹⁷¹. En el nostre cas, hem valorat el resultat d'una intervenció sobre el control global dels 6 FRCV als 3 anys, i podria ser que el lag time d'aquesta intervenció sigui molt més llarg.

Però també en relació al temps, és possible que els 12 mesos de temps que ha durant la intervenció sigui insuficient per aconseguir un canvi en pacients de molt alt risc cardiovascular¹⁷².

Conèixer l'edat biològica del pacient enlloc de l'edat cronològica, ens permetria conèixer millor l'expectativa de vida dels pacients per seleccionar millor aquells amb una esperança de vida suficient tant per poder mantenir el tractament el temps necessari, com posteriorment disposar de temps suficient per obtenir els beneficis del tractament administrat¹⁷³.

També, en relació al lag time del tractament dels FRCV en prevenció secundària, hem de tenir en compte que les millores en l'atenció de la fase aguda del síndrome coronari agut de les darreres dècades ha permès augmentar la supervivència dels pacients, de manera que l'eficàcia del tractament dels FRCV en la prevenció cardiovascular es podria veure modificada de manera que augmenti el temps necessari per veure l'efecte beneficiós de la seva optimització.

C) Un tercer factor a tenir en compte, fa referència al fet que els objectius de prevenció secundària vigents en el moment en què es va realitzar l'estudi d'intervenció d'aquesta tesi, difereixen lleugerament dels objectius actuals. Els darrers 15 anys ha crescut el nombre d'estudis en poblacions d'edat més avançada, i això ha permès a les guies de pràctica clínica adaptar millor els

objectius de tractament segons l'edat dels pacients^{42,57,83} i en alguns casos també segons la fragilitat i comorbilitat^{90,96}. Potser aquestes diferències en els objectius de tractament, podrien explicar part de la manca de millora en termes de mortalitat de la nostra intervenció.

D) Un altre factor que també caldria tenir en compte és la possibilitat que els beneficis cardiovasculars de l'exercici físic dels programes de rehabilitació cardíaca, superin de forma important el benefici obtingut només amb el control dels FRCV en els pacients d'edat avançada. Un estudi del 2019 demostra que en una cohort de pacients ≥ 70 anys no es van trobar diferències en la supervivència entre els pacients amb 0 o 3 FRCV, però en canvi, una major capacitat física s'associava a una major supervivència independentment de la càrrega de FRCV¹⁷⁴. Tant el manteniment de l'autonomia funcional com la millora de la capacitat funcional, han demostrat la millora de la supervivència en pacients d'edat avançada¹⁵³ i també en pacients d'edat avançada amb cardiopatia isquèmica³⁹. En el nostre estudi, tot i que s'ha demostrat una millora de la capacitat funcional només amb la recomanació periòdica d'augmentar l'activitat física, això no s'ha traduït en un augment de la supervivència.

Podríem pensar que la millora de la capacitat funcional que s'aconsegueix amb l'exercici físic dels programes de rehabilitació cardíaca basada en l'exercici en pacients d'edat avançada, sigui superior i suficientment intensa per aconseguir les millores observades de la supervivència¹³¹.

E) Finalment, cal destacar, que els tractaments també poden provocar efectes secundaris abans d'aconseguir el benefici desitjat, i que els pacients fràgils i amb comorbiditat són els que tenen major risc de desenvolupar els efectes secundaris¹⁶⁶.

En el segon article, hem valorat la relació de cada factor de risc individual amb la mortalitat als 3 anys. Només el control del c-LDL s'ha associat de forma significativa a una reducció de la mortalitat ajustada per edat, sexe, comorbiditat, presència d'insuficiència cardíaca i els altres FRCV. En el sentit contrari, el control estricte de la pressió arterial ha mostrat una tendència no significativa a un augment de la mortalitat.

Com hem comentat a la introducció, el tractament amb estatines dels pacients amb malaltia coronària establerta, ha demostrat reduccions de mortalitat i de nous events isquèmics en pacients de fins a 82 anys¹⁷⁵. Aquests beneficis ja es van aconseguir demostrar amb l'estudi PROSPER⁷³ l'any 2002 i posteriorment s'han confirmat en varies metanàlisis⁷⁴⁻⁸⁷. El temps necessari per obtenir benefici amb el tractament amb estatines en prevenció secundària s'estima de 2 anys, i els nostres resultats confirmen aquests dades també en pacients ≥ 70 anys. Cal tenir en compte que pels pacients de fins a 75 anys, l'objectiu actual de tractament pel c-LDL és més intens que l'objectiu definit en el nostre estudi. Tot i així, podem pensar que amb aquests objectius més estrictes, els nostres resultats seguirien mostrant també una reducció de la mortalitat, encara que caldria tenir en compte que els pacients del nostre estudi, tot i ser funcionalment i cognitivament autònoms, alguns presentaven càrregues de comorbiditat i/o fragilitat més elevada que els pacients dels assaigs clínics amb els que es basen les guies de pràctica clínica.

Els resultats desfavorables del control de la pressió arterial, es podrien explicar en part per les diferències entre els objectius de tractament actuals i els utilitzats en el moment en què vam realitzar l'estudi d'intervenció. A les guies europees d'HTA del 2003⁴⁶ i 2007⁴⁷ només es recomanava el tractament de la

HTA en els pacients d'edat avançada però <80 anys amb els mateixos objectius que la resta de pacients (<140/90 mmHg), iniciant amb dosis més baixes de fàrmacs i vigilat la presència d'hipotensió ortostàtica. Actualment, les darreres guies publicades (2018⁴² i 2020⁵⁸), a més de seguir recomanant el tractament de la HTA en els pacients ≥65 anys, també es recomana el tractament de la HTA en els pacients >80 anys d'edat, amb uns objectius comuns de tractament de PA <140/80 mmHg però no <130/70mmHg. A més, també es puntualitza que s'ha de valorar el risc-benefici del tractament per aquells pacients ≥65 anys amb fragilitat, dependència funcional i/o deteriorament cognitiu. Tot i que l'objectiu de control de la pressió arterial en el nostre estudi es correspon amb l'objectiu actual, la tendència a una major mortalitat dels pacients amb l'objectiu assolit es podria explicar perquè una part d'aquests pacients també van assolir objectius de pressió arterial <130/70mmHg que actualment no es recomanen, i a més, alguns pacients presentaven càrregues rellevants de comorbiditat i/o fragilitat.

7.CONCLUSIONS

1. El programa multidisciplinar de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica és efectiu per millorar el control dels FRCV, l'adherència a la dieta mediterrània i la funcionalitat en els pacients ≥ 70 anys d'edat amb un síndrom coronari agut recent.
2. En aquest estudi no s'han observat diferències estadísticament significatives respecte a la qualitat de vida dels pacients, les readmissions hospitalàries per events cardiovasculars ni la mortalitat als 3 anys.
3. El control del c-LDL s'associa amb una reducció de la mortalitat als 3 anys en pacients ≥ 70 anys d'edat amb antecedents de cardiopatia isquèmica.
4. Un control massa estricte de la pressió arterial en els pacients ≥ 70 anys d'edat amb antecedents de cardiopatia isquèmica es pot relacionar amb un augment de la mortalitat.
5. Tenint en compte la gran heterogeneïtat clínica dels pacients ≥ 70 anys d'edat amb cardiopatia isquèmica, els futurs estudis sobre l'efectivitat del control dels FRCV sobre la cardiopatia isquèmica en aquests pacients, s'haurien d'estratificar segons la fragilitat i la comorbiditat enlloc de només l'edat biològica, per poder definir millor quines mesures són efectives en cada subgrup de pacients.

8.BIBLIOGRAFIA

1. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 2422–46.
2. Flores-Mateo G, Grau M, O’Flaherty M, et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 988–96.
3. National Institutes of Health. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. 2012.
4. Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C, et al. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27: 959–972.
5. Martínez-Sellés M, Gómez-Huelgas R, Abu-Assi E, et al. Cardiopatía isquémica crónica en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51: 170–179.
6. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017; 38: 3056–3065.
7. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population. *Circulation* 2016; 133: 2103–2122.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the

8. Bibliografia

- INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
9. Servei Català de la Salut. Factors de risc dels pacients amb un esdeveniment cardiovascular. Anys 2012-2017. *Inf breus* 2018; 21: 1–4.
 10. 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.
 11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
 12. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arter* 2019; 31: 1–43.
 13. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar social. *Encuesta Nacional de Salud España 2017*. Madrid, 2018.
 14. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988; 319: 1365–1369.
 15. Critchley J a, Capewell S. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients with coronary heart disease. A systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86–97.
 16. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 837–844.

17. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014; 127: 364–9.
18. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–608.
19. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189–1196.
20. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 987–992.
21. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433–1439.
22. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378: 1–14.
23. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–785.
24. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 604–611.
25. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and

- survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005; 165: 929–935.
26. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: The EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 871–881.
27. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 172–80.
28. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD009825.
29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477.
30. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9.
31. Pack Q, Rodríguez-Escudero J, Thomas R, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1368–1377.
32. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. Low weight and overweightness in older adults: Risk and clinical management. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57: 127–133.
33. Takata Y, Ansai T, Soh I, et al. Association between body mass index and

-
- mortality in an 80-year-old population. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 913–917.
34. Childers DK, Allison DB. The obesity paradox: A parsimonious explanation for relations among obesity, mortality rate and aging? *Int J Obes* 2010; 34: 1231–1238.
35. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA* 2018; 320: 2020–2028.
36. Elsayy B, Higgins KE. Physical activity guidelines for older adults. *Am Fam Physician* 2010; 81: 55–9.
37. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality: A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Intern Med* 2015; 20892: 959–967.
38. Wannamethee SG, Shaper a G, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1358–1363.
39. Barons MJ, Turner S, Parsons N, et al. Fitness predicts long-term survival after a cardiovascular event: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e007772.
40. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2005; 111: 369–376.
41. Zhang X, Tan SS, Franse CB, et al. Longitudinal Association Between Physical Activity and Frailty Among Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2020; 1–10.
42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guia ESC/ESH 2018 sobre el
-

- diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72: 160.e1-e78.
43. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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: 1903–13.
44. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–54.
45. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011; 123: 2434–2506.
46. Zanchetti A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de trabajo para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 968.e1-e94.
48. Beckett N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
49. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115–2127.

-
50. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202.
 51. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127*. London, <http://guidance.nice.org.uk/CG127> (2011).
 52. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 880.e1-880.e64.
 53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–520.
 54. SPRINT Group Research. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
 55. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.
 56. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
 57. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of

- high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical P. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
58. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334–1357.
59. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the european society of hypertension-european union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67: 820–825.
60. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 977–983.
61. Ogliari G, Westendorp RGJ, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015; 44: 932–937.
62. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2015; 131: e435–e470.
63. Kannel W, Castelli W, Gordon T, et al. Serum Cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1–12.
64. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded? *JAMA* 1986; 256: 2823–8.

65. Kronmal RA, Cain K, Ye Z, et al. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1065–73.
66. Schatz I, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Programme: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351–355.
67. Strandberg TE, Strandberg A, Rantanen K, et al. Low cholesterol, mortality, and quality of life in old age during a 39-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1002–1008.
68. Corti M, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the Direct Relation between Total Cholesterol Levels and Death from Coronary Heart Disease in Older Persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 753–760.
69. Benfante R, Reed D, Frank J. Do coronary heart disease risk factors measured in the elderly have the same predictive roles as in the middle aged. Comparisons of relative and attributable risks. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 273–282.
70. Miettinen T, Pyorala K, Olsson A, 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: 4211–4218.
71. 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.
72. National Heart Lung and Blood Institute. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program Expert Panel on

8. Bibliografia

- Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
73. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
74. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 37–45.
75. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1–S45.
76. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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: 1670–1681.
77. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561.
78. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
79. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.

80. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
81. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
82. Collins R, Armitage J, Parish S, 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: 1658–1669.
83. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3234–3237.
84. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
85. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
86. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.

8. Bibliografia

87. Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
88. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 41: 111–188.
89. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
90. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 34: 1–69.
91. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 643–8.
92. Association AD. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: s33–s50.
93. American Geriatrics Society. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 265–280.
94. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
95. American Geriatrics Society. Guidelines Abstracted From the American

-
- Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults With Diabetes Mellitus. *JAGS* 2013; 61: 2020–2026.
96. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: S1–S193.
97. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 134.e1-134.e12.
98. Moreno G, Mangione CM. Management of Cardiovascular Disease Risk Factors in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: 2002-2012 Literature Review. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 2027–2037.
99. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1191–1201.
100. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
101. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–333.
102. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1878.
103. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J*
-

- Med* 2017; 377: 1228–1239.
104. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
 105. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
 106. Kotseva K, Wood DA, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 59–61.
 107. Lawlor DA, Whincup P, Emberson JR, et al. The challenge of secondary prevention for coronary heart disease in older patients: Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Fam Pract* 2004; 21: 582–586.
 108. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–1582.
 109. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
 110. Kotseva K, Wood D, Backer G De, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–137.

111. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 824–835.
112. Meurice T, Tricot O, Lemesle G, et al. Prevalence and correlates of non-optimal secondary medical prevention in patients with stable coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 340–346.
113. De Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 801–809.
114. De la Peña Fernández A, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, et al. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 44–49.
115. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, et al. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología. Estudio CINHTIA. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 400–404.
116. Galve E, Cordero A, Cequier A, et al. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 931–938.
117. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2008; 29: 3052–3060.
118. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, et al. WHO study on Prevention of

- REcurrences of Myocardial Infarction And Stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005; 83: 820–828.
119. Vedin O, Hagström E, Stewart R, et al. Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 678–685.
120. Teo K, Lear S, Islam S, et al. Prevalence of a Healthy Lifestyle Among Individuals With Cardiovascular Disease in High-, Middle- and Low-Income Countries. *JAMA* 2013; 309: 1613–1621.
121. Kotseva K. Implementation of Cardiovascular Disease Prevention Guidelines in Clinical Practice-Can We Do Better? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015; 17: 58.
122. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 664–681.
123. Jelinek M V, Thompson DR, Ski C, et al. 40 years of cardiac rehabilitation and secondary prevention in post-cardiac ischaemic patients. Are we still in the wilderness? *Int J Cardiol* 2015; 179: 153–9.
124. Heran B, Chen J, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1–81.
125. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1–196.
126. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac

- rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914–1939.
127. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 637–644.
128. Shields GE, Wells A, Doherty P, et al. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: A systematic review. *Heart* 2018; 104: 1403–1410.
129. Lavie CJ, Milani R V. Effects of Cardiac Rehabilitation and Exercise Training Programs in patients > 75 years of age. *Am J Cardiol* 1996; 78: 675–677.
130. Pasquali SK, Alexander KP, Peterson E. Cardiac rehabilitation in the elderly. *Am Heart J* 2001; 142: 748–55.
131. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, et al. Cardiac Rehabilitation and Survival in Older Coronary Patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 25–33.
132. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
133. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
134. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary

- syndromes: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 130: 2354–2394.
135. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78–e140.
136. Kwan G, Balady GJ. Cardiac rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. *Circulation* 2012; 125: e369-73.
137. Márquez-Calderón S, Villegas R, Briones E, et al. Implantación y características de los programas de rehabilitación cardíaca en el Sistema Nacional de Salud español. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 775–782.
138. Sociedad Española de Cardiología. Registro nacional de Unidades de Rehabilitación Cardíaca y prevención secundaria., https://es.slideshare.net/casadelcorazon/registro-nacional-de-unidades-de-rehabilitacin?qid=98bccb39-b13d-42e5-8188-44ce7b422a8a&v=&b=&from_search=1 (2014, accessed 19 March 2020).
139. Ruivo J, Abreu A, Perk J. Overview of Cardiac Rehabilitation in ESC member countries (OCRE), https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EAPC/Country_of_the_month/Documents/OCRE_3.0_presentation_kit2019_Final.pdf (2019, accessed 19 March 2020).
140. Jin H, Wei Q, Chen L, et al. Obstacles and alternative options for cardiac rehabilitation in Nanjing, China: an exploratory study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 1–9.
141. Kumar KR, Pina IL. Cardiac rehabilitation in older adults: New options.

-
- Clin Cardiol* 2020; 43: 163–170.
142. Clark RA, Conway A, Poulsen V, et al. Alternative models of cardiac rehabilitation: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 35–74.
143. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999–2012.
144. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al. Intensive Multifactorial Intervention for Stable Coronary Artery Disease. Optimal Medical Therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1348–1358.
145. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 577–590.
146. Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e894–e918.
147. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryl State Med J* 1965; 14: 56–61.
148. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Carmen Onís Vilches M, et al. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer
-

- (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores e 65 años. *Med Clin* 2001; 117: 129–134.
149. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498-504.
150. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, et al. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1550–1552.
151. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin* 1995; 104: 771–776.
152. McDowell I. The older americans resources and services (OARS) multidimensional functional assessment questionnaire. In: *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press, pp. 596–604.
153. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol Med Sci* 1994; 49: M85–M94.
154. Cabrero-García J, Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, et al. Valores de referencia de la Short Physical Performance Battery para pacientes de 70 y más años en atención primaria de salud. *Aten Primaria* 2012; 44: 540–548.
155. Charlson ME, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying

-
- prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
156. Smith Jr. SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581–1583.
157. Almeida AS de, Manfroi WC. Peculiarities of ischemic heart disease treatment in the elderly. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22: 476–83.
158. Strandberg TE, Pitkala KH, Berglind S, et al. Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: The Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly (DEBATE) study: A randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 585–592.
159. Hunger M, Kirchberger I, Holle R, et al. Does nurse-based case management for aged myocardial infarction patients improve risk factors, physical functioning and mental health? The KORINNA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 442–450.
160. Moreno-Palanco MA, Ibáñez-Sanz P, Ciria-de Pablo C, et al. Impacto de un tratamiento integral e intensivo de factores de riesgo sobre la mortalidad cardiovascular en prevención secundaria: estudio MIRVAS. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 179–85.
161. Ministerio de Sanidad Igualdad y Servicios sociales. *Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS*. Madrid, 2014.
162. Leonardi S, Bueno H, Ahrens I, et al. Optimised care of elderly patients
-

- with acute coronary syndrome. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* 2018; 7: 287–295.
163. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43.
164. Sanchis J, Soler M, Núñez J, et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med* 2019; 62: 48–53.
165. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med* 2016; 32: 215–226.
166. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 747–762.
167. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1616–1621.
168. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 2397–2404.
169. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72: 63–71.
170. Sanchis J, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, et al. Estrategia invasiva frente a conservadora en pacientes frágiles con IAMSEST. Diseño del ensayo clínico MOSCA-FRAIL. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72: 154–159.

171. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013; 310: 2609–2610.
172. Björck L, Capewell S, O’Flaherty M, et al. Decline in coronary mortality in Sweden between 1986 and 2002: Comparing contributions from primary and secondary prevention. *PLoS One* 2015; 10: 1–11.
173. Yourman LG, Lee SJ, Schonberg MA, et al. Prognostic Indices for Older Adults. A Systematic Review. *JAMA* 2012; 307: 182–192.
174. Whelton SP, McAuley P, Orimoloye O, et al. Fitness and 10-Year Risk of Mortality Among Adults ≥ 70 Years Old At the Extremes of Cardiovascular Disease Risk Factor Burden: the Fit Project. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 8.
175. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014; 312: 1136–44.

