

ORIGINAL

Características clínicas basales y manejo de los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN[☆]



V. Barrios^{a,*}, C. Escobar^b, J.L. Llisterri^c, G. Rodríguez Roca^d, J.J. Badimón^e, J. Vergara^f, M.Á. Prieto^g, A. Serrano^h, S. Cinzaⁱ y C. Murillo^j, en representación de los investigadores del estudio IBERICAN

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Centro de Salud Ingeniero Joaquin Benlloch, Valencia, España

^d Centro de Salud Puebla de Montalbán, La Puebla de Montalbán, Toledo, España

^e Hospital Monte Sinai, Nueva York, Estados Unidos

^f Consultorio Huerca de Almería, Almería, España

^g Centro de Salud Vallobin La Florida, Oviedo, Asturias, España

^h Centro de Salud Repelega, Portugalete, Vizcaya, España

ⁱ Centro de Salud Porto Do Son, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^j Centro de Salud Miguel Servet, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 27 de septiembre de 2014; aceptado el 29 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

IBERICAN;
Atención primaria;
Factores de riesgo cardiovascular;
Enfermedad cardiovascular;
Control

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia e incidencia de los factores de riesgo y eventos cardiovasculares en España, así como la calidad de su seguimiento en la práctica clínica. En este artículo se presentan los datos correspondientes a los primeros 830 pacientes incluidos en el IBERICAN. **Metodología:** IBERICAN es un estudio longitudinal, observacional y multicéntrico en el que se están incluyendo pacientes atendidos en las consultas de atención primaria en España. El estudio está abierto a sujetos entre 18 y 85 años, seleccionados de manera consecutiva en las consultas de atención primaria. El tratamiento de los pacientes se realizará de acuerdo a los criterios clínicos del médico investigador sin ninguna intervención por parte del estudio. Se han considerado como criterios de adecuado control de hipertensión arterial los de las guías europeas de 2013, para el control del colesterol LDL los de las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012, y para la diabetes una HbA1c < 7%.

Resultados: La edad media fue de 57,9 ± 14,1 años. El 54,1% tenían dislipidemia; el 47,5% hipertensión arterial; el 17,7% diabetes; y el 10,8% ya presentaban historia de cardiopatía isquémica. Respecto a la prescripción de fármacos, el 55% de los hipertensos tomaba ≥ 2 fármacos antihipertensivos pero solo el 59,9% lograron los objetivos. Entre los hiperlipidémicos, el 65,7% tomaban estatinas pero solo el 35,6% estaban controlados. Entre los diabéticos, únicamente el 51,4% conseguían los niveles de HbA1c recomendados.

[☆] El listado de todos los investigadores del estudio IBERICAN se encuentra disponible en el siguiente enlace <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.09.010>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vivenciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.09.010>

1138-3593/© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Los sujetos atendidos en atención primaria muestran una elevada prevalencia de factores de riesgo y un pobre control de los mismos.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

IBERICAN;
Primary care;
Cardiovascular risk
factors;
Cardiovascular
disease;
Control

Baseline clinical characteristics and management of patients included in IBERICAN study

Abstract

Aims: To determine the prevalence and incidence of cardiovascular risk factors and cardiovascular events in Spain, as well as the quality of the follow-up in clinical practice. In this study the baseline data of the first interim analysis of IBERICAN are shown (n = 830).

Methods: IBERICAN is a multicenter, longitudinal and observational population-based study of patients daily attended in primary care setting according to clinical practice in Spain. Subjects between 18 and 85 years daily attended in primary care setting are being included consecutively. Treatment of patients will be performed according only to clinical criteria of investigators. Blood pressure control was defined according to 2013 European guidelines of hypertension; LDL-cholesterol control was defined according to 2012 European guidelines of cardiovascular prevention; diabetes control was defined as HbA1c < 7%.

Results: Mean age was 57.9 ± 14.1 years. 54.1% of patients had dyslipidemia, 47.5% hypertension, 17.7% diabetes, and 10.8% history of ischemic heart disease. Regarding drugs, despite 55% of hypertensive patients were taking ≥ 2 antihypertensive agents, only 59.9% achieved blood pressure targets; 65.7% of patients with dyslipidemia were taking statins, but only 35.6% attained LDL-cholesterol goals. Only 51.4% of diabetics achieved HbA1c goals.

Conclusions: Subjects attended in primary care showed a high prevalence of cardiovascular risk factors with a poor control.

© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (cv) continúan siendo en la actualidad la primera causa de muerte tanto a nivel mundial como en España¹. La etiopatogénesis de la enfermedad CV está caracterizada por su naturaleza difusa y un silencioso desarrollo²⁻⁴.

Los factores de riesgo CV (FRCV) predisponen y aceleran el desarrollo de la aterosclerosis, sobre todo cuando se presentan de manera conjunta. Sin embargo, hay sujetos que presentan complicaciones CV, a pesar de no tener ninguno de los FRCV clásicos, y al contrario, pacientes con varios FRCV que no presentarán ningún evento CV a lo largo de su vida²⁻⁴. Además, existen importantes diferencias geográficas en el impacto específico de cada FRCV en las poblaciones⁵. Aunque para la estratificación de riesgo clásicamente se han empleado las escalas de Framingham, SCORE y REGICOR⁵⁻⁷, la validez para la población española actual es escasa, bien porque provienen de poblaciones de otros países, bien porque se realizaron hace tiempo, con un tipo de vida y unos medios diferentes a los actuales⁸.

En este contexto, la realización de un estudio de cohortes, observacional y prospectivo, realizado en nuestro país, y con un número suficiente de sujetos, puede aportar una información muy relevante, actual e interesante acerca tanto del desarrollo de los FRCV como del impacto que estos tienen sobre las complicaciones CV en España.

El objetivo principal del presente estudio es analizar la prevalencia, incidencia y distribución geográfica de los FRCV en población adulta española asistida en atención primaria. Se presentan los datos basales correspondientes al primer corte de IBERICAN (*I*dentificación de la *p*oblación *E*spañola de *R*iesgo *C*ardiovascular y *r*e*N*al), con fecha 4 de agosto de 2014.

Métodos

El IBERICAN es un estudio epidemiológico, multicéntrico, observacional, de prevalencia, inicialmente transversal, en el que se constituirá una cohorte abierta de sujetos con/sin FRCV que serán objeto de seguimiento durante un período mínimo de 5 años, con la finalidad de analizar la incidencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo u obesidad, así como la aparición de eventos CV nuevos o recurrentes, lesión orgánica subclínica o complicaciones CV en individuos que ya padecen enfermedad CV.

Para la realización del IBERICAN se han reclutado 466 investigadores distribuidos por toda España. Los médicos investigadores han de ejercer profesionalmente en centros de atención primaria de cualquiera de las 17 comunidades autónomas españolas. Los investigadores seleccionarán consecutivamente a los 10 primeros pacientes de ambos sexos

citados en sus consultas que tengan entre 18 y 85 años de edad y cumplan los siguientes criterios de inclusión: 1) usuario del Sistema Nacional de Salud, 2) residente en España en los últimos 5 años, 3) incluido en el cupo del médico investigador, y 4) que no presente ninguno de los criterios de exclusión. Estos criterios de exclusión son: 1) cambio de residencia habitual a otra ciudad o país en los próximos 6 meses, 2) patología terminal o esperanza de vida reducida en los próximos 5 años, 3) dificultad manifiesta para el seguimiento en atención primaria, y 4) negativa por parte del individuo a formar parte de la cohorte inicialmente o a continuar formando parte de la misma en el seguimiento.

Los 10 pacientes se podrán seleccionar en un periodo de 1-5 días laborables que se contarán a partir del día en que se inicie el reclutamiento. Antes de ser incluido, cada paciente deberá firmar por escrito el consentimiento informado. A los pacientes incluidos en el estudio se les realizará una exploración convencional de parámetros clínicos y disfrutarán de asignación de tratamientos libre (según práctica clínica habitual). Las determinaciones analíticas (hemograma, bioquímica y análisis de orina) se considerarán válidas si se practican en el momento de la inclusión del paciente en el estudio o si se han llevado a cabo en los 6 meses previos a dicha inclusión. El número de visitas que se realizarán a los sujetos incluidos en el estudio será de 2 al año (una cada 6 meses). El tratamiento y manejo de los pacientes se harán de acuerdo a los criterios clínicos del médico investigador. Los investigadores introducirán los datos de los pacientes en un CRD electrónico.

El número total de sujetos que se incluirán en el estudio se ha estimado en 15.000. El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Clínico San Carlos de Madrid el 21 de febrero de 2013 (C.P. IBERICAN-C.1. 13/047-E).

Tanto los FRCV como la presencia de lesión de órgano diana o de enfermedad renal o CV establecida se definieron de acuerdo a las últimas guías europeas de hipertensión arterial del año 2013⁹. La medida de presión arterial se realizará siguiendo las actuales recomendaciones europeas⁹. Para la medida de la presión arterial, el paciente debe estar 5 min en reposo. Posteriormente se llevan a cabo 2 medidas con el paciente sentado y se toma la media de estas 2 determinaciones. La medición del perímetro abdominal se realiza en el punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal, considerándose patológico un perímetro de cintura ≥ 102 cm en el varón y ≥ 88 cm en la mujer. Se define ejercicio moderado/bajo como la realización de una actividad física inferior a 30 min de paseo diario de intensidad moderada durante al menos 4 días, y consumo excesivo de alcohol como un consumo diario de alcohol superior a 3 unidades de bebida (una unidad de bebida = una cerveza o una copa de vino o media copa de licor). La presencia de hipertrofia ventricular izquierda se considera según la información suministrada por el investigador, pudiendo establecerse el diagnóstico por electrocardiograma y/o ecocardiograma.

La estratificación de riesgo de los pacientes se realizará siguiendo las tablas SCORE para los países de bajo riesgo⁵. El adecuado control de la presión arterial se ha definido según las últimas guías europeas de hipertensión arterial⁹ y del colesterol LDL según las últimas guías europeas de prevención CV⁵. Para la diabetes, el control adecuado se ha definido como una HbA1c $< 7\%$ ¹⁰.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se han definido como frecuencias absoluta y relativa, y las variables continuas como media \pm desviación estándar (mediana y rango intercuartílico, en su caso). Las pruebas estadísticas se han realizado dependiendo de la naturaleza de las variables. El estudio de la relación de variables categóricas se ha llevado a cabo mediante la prueba de Chi-cuadrado (en el caso de que más del 20% de las celdas tuvieran una frecuencia esperada menor a 5 se utilizará la prueba exacta de Fisher). La comparación de variables continuas entre grupos de pacientes se ha realizado mediante la prueba de la t de Student. En todas las comparaciones se ha rechazado la hipótesis nula con un error alfa $< 0,05$.

El diseño de la base de datos se ha sometido a reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos (SPSS versión 21.0, Data Entry).

Resultados

Hasta el 4 de agosto de 2014 se han incluido un total de 852 sujetos por un total de 466 investigadores distribuidos por todo el territorio nacional. Del análisis se han excluido 22 sujetos (2,6%), bien por no cumplir todos los criterios de inclusión, bien por no tener los datos de edad o sexo. En consecuencia, para el presente análisis se han empleado los datos de 830 sujetos.

La edad media de los sujetos incluidos fue de $57,9 \pm 14,1$ años, y el 57,1% eran mujeres. Prácticamente la mitad de los sujetos fueron reclutados en el ámbito urbano, y el 58% tenían estudios primarios. En cuanto a los FRCV, el 54,1% tenían dislipidemia; el 50,1% obesidad abdominal; y el 47,5% hipertensión arterial. El 10,8% de los sujetos tenían cardiopatía isquémica, y el 7,9% un filtrado glomerular < 60 ml/min (tabla 1).

En la tabla 2 se comparan las características de los pacientes en función de la presencia de diabetes (17,7% de los sujetos). Los pacientes con diabetes eran más mayores, más frecuentemente varones, y tenían más dislipidemia, hipertensión arterial, microalbuminuria e insuficiencia renal.

En comparación con las mujeres, los varones presentaban menos obesidad abdominal y eran menos sedentarios, pero tenían más hipertensión arterial, diabetes, mayor consumo excesivo de alcohol, microalbuminuria, y eran más frecuentemente fumadores (tabla 3).

Los tratamientos basales de la población global de IBERICAN se resumen en la tabla 4. Con respecto al tratamiento antihipertensivo en los pacientes con hipertensión arterial, el número medio de fármacos antihipertensivos fue de $1,7 \pm 1$ (el 55% estaba tomando al menos 2 fármacos antihipertensivos). Dentro de los fármacos antihipertensivos, el grupo terapéutico más frecuentemente prescrito fueron los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (48,7%), seguidos de los diuréticos (45,7%) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (32%). El 65,7% de los pacientes con dislipidemia estaban tomando estatinas. De los sujetos con diabetes, la metformina fue el fármaco más frecuentemente prescrito (71,4%), seguido de los

Tabla 1 Características basales de la población IBERICAN

Variable	Valor
Datos biodemográficos	
Edad (años)	57,9 ± 14,1
Sexo, mujer (%)	57,1
Hábitat (%)	
Urbano	48,7
Semiurbano	23,5
Rural	27,7
No contestado	0,1
Nivel de educación (%)	
Sin estudios	8,7
Primarios	58
Superiores	21,3
Universitarios	10
No contestado	2
Exploración física	
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28,9 ± 5,5
Presión arterial sistólica (mmHg)	128,8 ± 15,9
Presión arterial diastólica (mmHg)	77 ± 10,2
Frecuencia cardíaca (lpm) (n = 800)	73,5 ± 10,8
Factores de riesgo cardiovascular	
Dislipidemia (%)	54,1
Obesidad abdominal (%)	50,1
Hipertensión arterial (%)	47,5
Sedentarismo (%)	
No practica ningún ejercicio	29,8
Ejercicio moderado/bajo	40,2
Antecedentes familiares ECV (%)	23,5
Fumador (%)	
Actual	15,9
Ex fumador	25,8
Diabetes (%)	17,7
Tipo 1	0,7
Tipo 2	17,1
Consumo elevado de alcohol (%)	10,5
Lesión subclínica	
ITB < 0,9 (%)	16,7
Microalbuminuria (%)	6
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	
Sin confirmar en ECG	1,6
Confirmada en ECG	2
Con o sin confirmar en ECG	3,6
Proteinuria (%)	0,4
Enfermedad cardiovascular	
Cardiopatía isquémica (%)	10,8
Filtrado glomerular (MDRD) < 60 ml/min (%)	7,9
Ictus (%)	5,3
Fibrilación auricular (%)	2,4
Enfermedad arterial periférica (%)	2,2
Insuficiencia cardíaca FEVI reducida (%)	1,1
Insuficiencia cardíaca FEVI normal (%)	0,8
Retinopatía avanzada (%)	0,2

Tabla 1 (continuación)

Variable	Valor
Análítica	
Glucemia (mg/dl)	101,7 ± 29,3
HbA1c (%)	7,2 ± 1,6
Colesterol total (mg/dl)	197,4 ± 38,8
Colesterol HDL (mg/dl)	56,2 ± 15,9
Colesterol LDL (mg/dl)	118,4 ± 33,9
Triglicéridos (mg/dl); mediana (p25-p75)	105 (75-154)
Ácido úrico (mg/dl)	5,4 ± 1,5
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,73
Microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina); mediana (p25-p75)	5 (2-15)
Filtrado glomerular estimado (MDRD4; ml/min)	93,6 ± 47,2

inhibidores DPP4 (33,3%). En comparación con los no diabéticos, los sujetos con diabetes tomaban un mayor número de fármacos antihipertensivos (1,6 ± 1 vs. 1,9 ± 1, respectivamente; p = 0,027), pero sin diferencias significativas en cuanto al tipo de antihipertensivo. También los sujetos con diabetes tomaban más estatinas (60,5% vs. 82,2%, respectivamente; p < 0,001) (tabla 5). En cambio, no hubo diferencias significativas ni en el número ni tipo de fármacos antihipertensivos, ni en los hipolipidemiantes o antidiabéticos según el sexo (tabla 6).

Con respecto al control de los FRCV, el 59,9%, el 35,6% y el 51,4% de los pacientes lograron los objetivos de control de presión arterial, colesterol LDL y diabetes, respectivamente. El control de colesterol LDL fue mayor en los diabéticos en comparación con los no diabéticos (63,8% vs. 26%; p < 0,001), al igual que en los varones frente a las mujeres (46,2% vs. 27,7%; p < 0,001) (fig. 1).

Discusión

En el presente trabajo se presentan los datos de los primeros 830 sujetos incluidos en el IBERICAN. De los datos presentados se desprende que la edad media de los sujetos que acuden a las consultas de atención primaria en España es de 58 años, en los que es frecuente la presencia de FRCV, principalmente la dislipidemia, la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y el sedentarismo. En el estudio DARIOS se analizó la prevalencia de FRCV en personas de 35-74 años en 10 comunidades autónomas españolas mediante el análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios desarrollados en la primera década del siglo XXI. Los FRCV más prevalentes fueron la hipertensión arterial (el 47% en varones y el 39% en mujeres), la dislipidemia con un colesterol total ≥ 250 mg/dl (el 43% y el 40%, respectivamente), obesidad (el 29% en ambos sexos), tabaquismo (el 33% y el 21%) y diabetes mellitus (el 16% y 11%)¹¹. En un estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico realizado en pacientes ≥ 18 años atendidos en los servicios de medicina interna en España, la edad media fue de 64,1 años. El 93% tenían al menos un FRCV, siendo la hipertensión arterial (73,9%), la dislipidemia (59,5%), la obesidad

Tabla 2 Características basales de la población IBERICAN según la presencia de diabetes

Variable	Diabetes	No diabetes	p
Datos biodemográficos			
<i>Edad (años)</i>	65,3 ± 10,3	56,3 ± 14,2	< 0,001
<i>Sexo, mujer (%)</i>	49,7	58,7	0,044
<i>Hábitat (%)</i>			NS
Urbano	41,4	50,3	
Semiurbano	29,3	22,3	
Rural	29,3	27,4	
<i>Nivel de educación (%)</i>			< 0,001
Sin estudios	12,3	8,1	
Primarios	71,9	56,4	
Superiores	13,7	23,5	
Universitarios	2,1	12	
Exploración física			
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	31 ± 5,5	28,5 ± 5,4	< 0,001
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	134,3 ± 15,9	127,7 ± 15,7	< 0,001
<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	77,7 ± 9,6	76,8 ± 10,3	NS
<i>Frecuencia cardiaca (lpm)</i>	75,9 ± 11,8	72,9 ± 10,5	0,003
Factores de riesgo cardiovascular			
<i>Dislipidemia (%)</i>	72,8	50,1	< 0,001
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	77,6	41	< 0,001
<i>Sedentarismo (%)</i>			
No práctica ningún ejercicio	37	29,1	NS
Ejercicio moderado/bajo	39,7	41,6	NS
<i>Fumador (%)</i>	13,6	16,4	NS
<i>Consumo elevado de alcohol (%)</i>	12,2	10,1	NS
Lesión subclínica			
<i>ITB < 0,9 (%)</i>	13,3	30	NS
<i>Microalbuminuria (%)</i>	15,9	3,7	< 0,001
<i>Hipertrofia ventricular izquierda (%)</i>			
Sin confirmar en ECG	2	1,5	NS
Confirmada en ECG	3,4	1,8	NS
Con o sin confirmar en ECG	5,4	3,3	NS
Enfermedad cardiovascular			
<i>Cardiopatía isquémica (%)</i>	9,5	11,1	NS
<i>Filtrado glomerular < 60 ml/min (MDRD) (%)</i>	14,5	6,4	0,001
<i>Ictus (%)</i>	3,4	5,7	NS
<i>Fibrilación auricular (%)</i>	0,7	2,8	NS
<i>Enfermedad arterial periférica (%)</i>	1,4	2,3	NS
<i>Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (%)</i>	1,4	1	NS
<i>Insuficiencia cardiaca con FEVI normal (%)</i>	0,7	0,9	NS
<i>Retinopatía avanzada (%)</i>	0,7	0,1	NS
Analítica			
<i>Glucemia (mg/dl)</i>	139,1 ± 48,3	93,3 ± 12,1	< 0,001
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	176,9 ± 34,8	201,9 ± 38,2	< 0,001
<i>Colesterol HDL (mg/dL)</i>	49,6 ± 14,4	57,7 ± 15,9	< 0,001
<i>Colesterol LDL (mg/dL)</i>	101,5 ± 30,6	122,2 ± 33,5	< 0,001
<i>Triglicéridos (mg/dl); mediana (p25-p75)</i>	124 (93-176)	101 (72-146)	< 0,001
<i>Ácido úrico (mg/dl)</i>	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,6	NS
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,96 ± 0,74	0,90 ± 0,73	NS
<i>Microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina); mediana (p25-p75)</i>	8 (2,4-27,5)	5 (2-15)	0,002
<i>Filtrado glomerular (MDRD4; ml/min)</i>	89,6 ± 33,2	94,4 ± 49,8	NS

Tabla 3 Características basales de la población IBERICAN según el sexo

Variable	Varón	Mujer	p
Datos biodemográficos			
<i>Edad (años)</i>	58,5 ± 13,6	57,4 ± 14,4	NS
<i>Hábitat (%)</i>			NS
Urbano	49,3	48,3	
Semiurbano	22,5	24,3	
Rural	28,2	27,4	
<i>Nivel de educación (%)</i>			NS
Sin estudios	6,6	10,5	
Primarios	60,5	58,2	
Superiores	22,8	21	
Universitarios	10,1	10,3	
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	29,1 ± 4,9	28,8 ± 6	NS
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	130,5 ± 14,8	127,6 ± 16,7	0,009
<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	78 ± 10,3	76,2 ± 10	0,013
<i>Frecuencia cardiaca (lpm)</i>	72,2 ± 11,8	74,4 ± 10	0,005
Factores de riesgo cardiovascular			
<i>Obesidad abdominal (%)</i>	38,2	59,1	< 0,001
<i>Dislipidemia (%)</i>	54,8	53,6	NS
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	51,4	44,5	0,049
<i>Sedentarismo (%)</i>			
No práctica ningún ejercicio	24,2	35,2	< 0,001
Ejercicio moderado/bajo	40,6	41,7	NS
<i>Diabetes (%)</i>	20,8	15,4	0,044
<i>Fumador (%)</i>	19,7	13,1	0,010
<i>Consumo elevado de alcohol (%)</i>	20,5	3	< 0,001
Lesión subclínica			
<i>ITB < 0,9 (%)</i>	20,6	22,6	NS
<i>Microalbuminuria (%)</i>	8	4,5	0,046
<i>Hipertrofia ventricular izquierda (%)</i>			
Sin confirmar en ECG	1,7	1,5	NS
Confirmada en ECG	3,1	1,3	NS
Con o sin confirmar en ECG	4,8	2,8	NS
Enfermedad cardiovascular			
<i>Cardiopatía isquémica (%)</i>	12,1	9,9	NS
<i>Filtrado glomerular < 60 ml/min (MDRD) (%)</i>	6	9,2	NS
<i>Ictus (%)</i>	5,1	5,5	NS
<i>Fibrilación auricular (%)</i>	2,8	2,1	NS
<i>Enfermedad arterial periférica (%)</i>	2	2,3	NS
<i>Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (%)</i>	0,8	1,3	NS
<i>Insuficiencia cardiaca con FEVI normal (%)</i>	0,6	1,1	NS
<i>Retinopatía avanzada (%)</i>	0,3	0,2	NS
Analítica			
<i>Glucemia (mg/dl)</i>	106 ± 32,2	98,4 ± 26,5	< 0,001
<i>HbA1c (%)</i>	7,2 ± 2	7,2 ± 1,1	NS
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	189,6 ± 38,5	203,3 ± 38	< 0,001
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	50,0 ± 13,3	60,9 ± 16,1	< 0,001
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	114,5 ± 34,5	121,3 ± 33,1	0,006
<i>Triglicéridos (mg/dl); mediana (p25-p75)</i>	112 (81-173)	101 (71-141)	< 0,001
<i>Ácido úrico (mg/dL)</i>	6,2 ± 1,6	4,8 ± 1,2	< 0,001
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,99 ± 0,56	0,86 ± 0,84	0,018
<i>Microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina); mediana (p25-p75)</i>	5 (2-15)	5 (2-15)	NS
<i>Filtrado glomerular (MDRD4; ml/min)</i>	97 ± 64	90,9 ± 28,3	NS

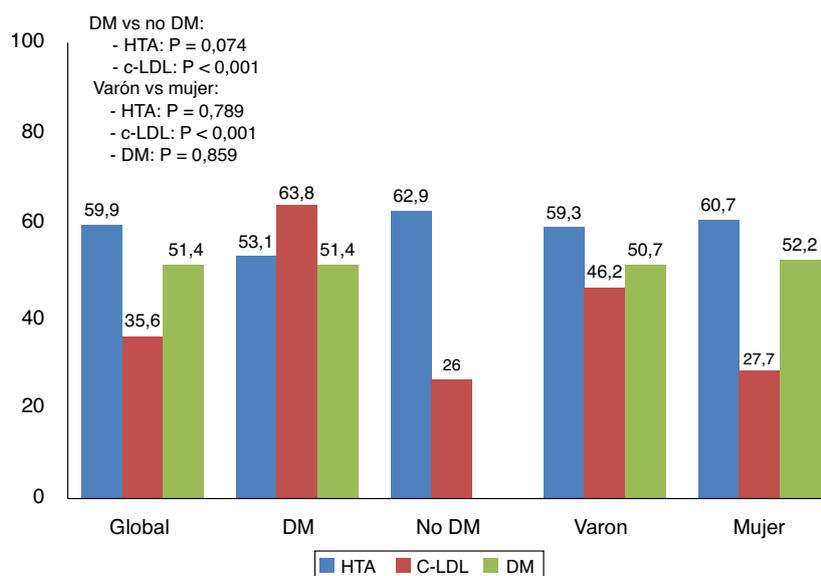


Figura 1 Grado de control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular de la población general incluida en el IBERICAN, y según la presencia de diabetes y el sexo. C-LDL: colesterol LDL; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 4 Tratamientos basales de la población IBERICAN

Fármaco	Valor
Antihipertensivos (en pacientes hipertensos)	
Número de fármacos	1,7 ± 1
0 fármacos (%)	7,9
1 fármaco (%)	37,1
2 fármacos (%)	35,3
3 fármacos (%)	15,7
> 3 fármacos (%)	4
Tipo de antihipertensivos (%)	
ARA II	48,7
Diuréticos	45,7
IECA	32
Antagonistas de los canales de calcio	22,3
Betabloqueantes	17,8
Alfabloqueantes	3,3
Inhibidores de la renina	0,8
Otros	1,0
Hipolipemiantes (en pacientes con dislipidemia) (%)	
Estatina	65,7
Fibratos	7,1
Ezetimiba	2,7
Otros	1,3
Antidiabéticos (en pacientes con diabetes) (%)	
Metformina	71,4
Inhibidores DPP4	33,3
Insulina	19,7
Sulfonilurea	17,7
Glinida	5,4
Antagonistas receptor GLP-1	3,4
Glitazona	2,7
Inhibidores selectivo cotransportador	0,7

Tabla 5 Tratamientos basales de la población IBERICAN según la presencia de diabetes

Fármaco	Diabético (%)	No diabético (%)	p
Antihipertensivos (en pacientes hipertensos)			
Número de fármacos	1,9 ± 1	1,6 ± 1	0,027
0 fármacos (%)	5,3	8,9	NS
1 fármaco (%)	34,2	38,2	NS
2 fármacos (%)	34,2	35,7	NS
3 fármacos (%)	20,2	13,9	NS
> 3 fármacos (%)	6,1	3,2	NS
Tipo de antihipertensivos (%)			
ARA II	52,6	47,1	NS
Diuréticos	48,2	44,6	NS
IECA	35,1	30,7	NS
Antagonistas de los canales de calcio	28,1	20	NS
Betabloqueantes	20,2	16,8	NS
Alfabloqueantes	3,5	3,2	NS
Inhibidores de la renina	0	1,1	NS
Otros	0,9	1,1	NS
Hipolipemiantes (en pacientes con dislipidemia) (%)			
Estatina	82,2	60,5	< 0,001
Fibratos	11,2	5,8	NS
Ezetimiba	2,8	2,6	NS
Otros	1,9	1,2	NS

Tabla 6 Tratamientos basales de la población IBERICAN según el sexo

Fármaco	Varón (%)	Mujer (%)	p
Antihipertensivos (en pacientes hipertensos)			
Número de fármacos	1,8 ± 1	1,7 ± 0,9	NS
0 fármacos (%)	8,2	7,6	NS
1 fármaco (%)	35	38,9	NS
2 fármacos (%)	33,3	37	NS
3 fármacos (%)	18	13,7	NS
> 3 fármacos (%)	5,5	2,8	NS
Tipo de antihipertensivos (%)			
ARA II	50,8	46,9	NS
Diuréticos	43,7	47,4	NS
IECA	31,7	32,2	NS
Antagonistas de los canales de calcio	25,7	19,4	NS
Betabloqueantes	19,7	16,1	NS
Alfabloqueantes	4,9	1,9	NS
Inhibidores de la renina	0	1,4	NS
Otros	1,6	0,5	NS
Hipolipidemiantes (en pacientes con dislipidemia) (%)			
Estatina	69,2	63	NS
Fibratos	7,2	7,1	NS
Ezetimiba	2,6	2,8	NS
Otros	1,5	1,2	NS
Antidiabéticos (en pacientes con diabetes) (%)			
Metformina	77	65,8	NS
Inhibidores DPP4	32,4	34,2	NS
Insulina	16,2	23,3	NS
Sulfonilurea	20,3	15,1	NS
Glinida	4,1	6,8	NS
Antagonistas receptor GLP-1	4,1	2,7	NS
Glitazona	2,7	2,7	NS
Inhibidores selectivo cotransportador	0	1,4	NS

abdominal (43,4%) y la diabetes (39,5%) los más frecuentes. Además, el 50% tenían alguna lesión de órgano diana, y el 46,7% alguna enfermedad clínica asociada¹². En el PRESCAP 2010 se incluyeron cerca de 13.000 hipertensos atendidos en atención primaria. La edad media fue de 66,3 años; el 56,2% tenían hipercolesterolemia; el 39,8% eran obesos; y el 30,9% diabéticos. Además, el 28,2% tenían enfermedad CV y el 10,6% nefropatía¹³. De todos estos datos se desprende que la población incluida en el IBERICAN es representativa de la población general atendida en atención primaria y que, aunque la proporción de sujetos con FRCV es elevada, es algo menor que la atendida en las consultas del especialista o que aquellos sujetos que ya tienen algún otro FRCV.

Por otra parte, llama la atención que si bien el porcentaje de pacientes con algún FRCV en el IBERICAN era relativamente elevado, solo el 11% presentaban cardiopatía isquémica y el 8% un filtrado glomerular disminuido. Esto se debe a que desde que el paciente presenta algún FRCV hasta que se desarrolla la enfermedad CV pasa un periodo de tiempo a lo largo del continuo CV²⁻⁴. Ahora bien, dado que cada vez es más frecuente el sedentarismo y la obesidad, la aparición de estos y otros FRCV ocurre cada vez a edades

más tempranas de la vida, lo que sin duda tendrá un impacto negativo en el desarrollo precoz de las complicaciones CV.

En cuanto a los tratamientos basales, en el IBERICAN, más de la mitad de los pacientes hipertensos estaban tomando al menos 2 fármacos antihipertensivos, aproximadamente 2 tercios de los sujetos con hipercolesterolemia estatinas, más del 70% de los diabéticos metformina, y un tercio inhibidores DPP4. Con respecto al control de los FRCV, el 59,9%, el 35,6% y el 51,4% de los pacientes lograron los objetivos de presión arterial, colesterol LDL y diabetes, respectivamente.

Como nota positiva, nuestro estudio corrobora lo descrito por estudios realizados en la última década tales como PRESCAP 2002, 2006 y 2010, que mostraban una mejoría en el grado de control de la presión arterial, con unas cifras que iban desde el 36,1% en 2002, al 46,3% en 2010, frente al 59,9% obtenido en el presente estudio. Esta mejora se debe en gran parte a un mayor uso de la terapia combinada¹⁴. Desafortunadamente, el control adecuado del colesterol LDL en nuestro medio sigue siendo todavía muy bajo. Así, en el DARIOS entre el 2% y el 3% de los sujetos lograron los objetivos de control de acuerdo a los criterios de las Sociedades Europeas¹⁵. En el ENRICA, que analizó el manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta española entre 2008 y 2010, de los pacientes tratados, cerca del 56% lograron los objetivos de control, cifra que descendió al 13% cuando se consideraba a todos los pacientes con hipercolesterolemia¹⁶. En el EURIKA, en el que se incluyeron 7.641 pacientes ambulatorios ≥ 50 años de edad, sin enfermedad CV clínica y con al menos un FRCV de 12 países europeos en 2009, entre la población española, a pesar de que el 81,2% de los pacientes con dislipidemia recibían tratamiento hipolipidemiante solo el 31% alcanzaron el objetivo conjunto de colesterol total y colesterol LDL¹⁷. Nuestro estudio indica una leve mejoría al llegar hasta un 35,6%.

Con respecto a la diabetes, si bien el objetivo de HbA1c debe individualizarse en función de las características clínicas de cada paciente, en el estudio EURIKA se observó que aproximadamente un tercio de los diabéticos en España lograban alcanzar un objetivo de HbA1c < 6,5%¹⁷. En otro estudio realizado en Madrid, el 31% de los sujetos logró los objetivos de control de HbA1c¹⁸. En el estudio DARIOS, algo menos de 2 tercios de los pacientes logró los objetivos de control¹⁵, cifra que bajaba al 50% en los pacientes asistidos en medicina interna¹².

Todos estos datos ponen de manifiesto que en los últimos años se ha mejorado en el control de los FRCV en nuestro país. Sin embargo, todavía existe una elevada proporción de pacientes que no logran alcanzar dichos objetivos. Esto es un tema de la mayor importancia clínica si tenemos en cuenta los datos que asocian el 50% de reducción de la mortalidad CV en la población con un mejor control de los FRCV entre la misma¹⁹. En consecuencia, es necesario realizar un abordaje multifactorial del paciente para poder lograr un control global del riesgo CV mediante un mejor control de los FRCV, punto en el que el médico de atención primaria puede y debe desempeñar un papel central²⁰⁻²².

En el presente trabajo se ha comparado específicamente qué características diferenciales existen entre los sujetos con diabetes y los no diabéticos. En el IBERICAN, cerca del 18% de los pacientes incluidos eran diabéticos. Los pacientes con diabetes eran más mayores, y tenían más dislipidemia, hipertensión arterial, microalbuminuria e insuficiencia

renal. Estos resultados están en la misma línea que otros trabajos publicados previamente, en pacientes atendidos tanto en las consultas de atención primaria como en las del especialista²³⁻²⁶. Es decir, el sujeto con diabetes tiene mayor edad, y más comorbilidades, lo que hace que su manejo sea más complejo. En el IBERICAN, los diabéticos tomaban más fármacos antihipertensivos y más estatinas en comparación con los no diabéticos. Un factor interesante es que el diagnóstico de diabetes estaba asociado con un mejor control de los valores de colesterol LDL, mientras que no impactó sobre el control de la presión arterial. Estudios previos han mostrado que a pesar del mayor uso de fármacos antihipertensivos e hipolipidemiantes en los diabéticos, el control de la presión arterial y del colesterol LDL era más pobre en comparación con los no diabéticos^{27,28}. Los resultados del IBERICAN muestran un cambio de tendencia, probablemente por una mayor concienciación de la importancia que tiene el adecuado control de los FRCV en la población diabética, con un mayor y un mejor uso de los tratamientos actualmente disponibles.

En comparación con las mujeres, los varones presentaban menos obesidad abdominal y eran menos sedentarios, pero tenían más hipertensión arterial, diabetes, mayor consumo excesivo de alcohol, microalbuminuria, y eran más frecuentemente fumadores. Resultados parecidos se encontraron en el PRESCAP 2010. En este estudio, las mujeres presentaban una vida más sedentaria, y era más frecuente la obesidad, pero tenían menos diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad CV y nefropatía, y eran menos fumadoras²⁹.

En cuanto al tratamiento, en el IBERICAN no se encontraron diferencias significativas ni en el número ni tipo de fármacos antihipertensivos, ni tampoco en los hipolipidemiantes o antidiabéticos según el sexo. Ni en el PRESCOT, otro estudio en el que se analizaron a hipertensos atendidos en atención primaria, ni en el PRESCAP 2010 se encontraron diferencias significativas en el número de fármacos antihipertensivos^{29,30}. En pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de fármacos antihipertensivos o hipolipidemiantes según el sexo, si bien en las mujeres fue más frecuente el uso de los antidiabéticos³¹.

En cuanto al control de los FRCV según el sexo, en el IBERICAN el control del colesterol LDL fue mejor en los varones frente a las mujeres, pero sin diferencias ni en el control de la presión arterial ni en el de la diabetes. En cambio, si bien en el PRESCOT no hubo diferencias significativas en el control de la presión arterial, en el PRESCAP 2010 este fue significativamente mejor en las mujeres^{29,30}. Sin embargo, en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica, tanto el control de la presión arterial como el del colesterol LDL fue mejor en los varones³¹.

Todos estos datos ponen de manifiesto que aunque el perfil clínico de los pacientes tiene ciertas particularidades según el sexo, la realidad es que el manejo de ambos sexos es bastante parecido y, aunque con diferencias según los estudios, también el grado de control de los FRCV.

Aunque el IBERICAN es un estudio observacional y longitudinal, en este trabajo se presentan los datos basales de un primer corte del IBERICAN. En consecuencia, las limitaciones del presente trabajo son las propias de un estudio de corte transversal. Por otra parte, aunque la selección de pacientes

se realizó de manera consecutiva según la práctica diaria, esta selección no fue aleatoria, por lo que puede ocurrir que los resultados no sean exactamente extrapolables a la población general atendida en las consultas de atención primaria. Sin embargo, el número relativamente importante de pacientes incluidos y la meticulosidad en la obtención y control de los datos analizados hacen que la población incluida represente con cierta fiabilidad una instantánea de la población atendida diariamente en las consultas de atención primaria en España.

En conclusión, nuestros resultados muestran que existe una marcada prevalencia de FRCV entre la población española, especialmente si tenemos en cuenta la edad media de la cohorte. Esto predice un impacto importante en el desarrollo futuro de enfermedad CV, poniendo de manifiesto la necesidad de intentar mejorar el grado de control actual de los FRCV tanto en hombres como en mujeres por parte de los médicos de atención primaria para intentar reducir el terrible impacto socioeconómico de las enfermedades CV entre la población española en un futuro cercano.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El estudio IBERICAN no podría haberse realizado sin la colaboración desinteresada de los coordinadores e investigadores.

Appendix A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.09.010>.

Bibliografía

1. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.

2. Castellano JM, Peñalvo JL, Bansilal S, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular en tres etapas de la vida: nunca es demasiado pronto, nunca demasiado tarde. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:731–7.
3. Mazón-Ramos P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65 Supl 2:3–9.
4. Daniels SR. Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: What is the best approach and how early should we start? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63 25 Pt A:2786–8.
5. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–701.
6. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40–7.
7. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:476–85.
8. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw P, et al., on behalf of the INSIGHT committees and investigators. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 2002;20:1973–80.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–219.
10. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34:3035–87.
11. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295–304.
12. De la Peña A, Roca-Cusachs A, Suárez C, Bonet S, en nombre del grupo MICARE. Riesgo vascular en las consultas de Medicina Interna. Estudio MICARE. *Med Clin (Barc).* 2013;140:246–54.
13. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, Gonzalez-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc).* 2012;139:653–61.
14. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012;30:2425–31.
15. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:766–73.
16. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010, el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551–8.
17. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011;32:2143–52.
18. Herrero A, Garzón G, Gil A, García I, Vargas E, Torres N. Grado de control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes con y sin enfermedad cardiovascular. *Semergen.* 2014. Publicación electrónica: 20 Ago 2014.
19. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:988–96.
20. Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:724–30.
21. División JA, Escobar Cervantes C, Seguí Díaz M. Intervención multifactorial para mejorar el cumplimiento terapéutico y medidas de prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo. *Semergen.* 2014;40:274–5.
22. Alonso VB, Cervantes CE. Utilidad de la terapia combinada en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2010;210:230–6.
23. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Pérez Llamas MA, Barrios Alonso V, Beato Fernández P, Rama Martínez T, et al. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria. Estudio PRESCAP-Diabetes. *Semergen.* 2010;36:307–16.
24. Escobar C, Barrios V, Calderón A, Llisterri JL, García S, Rodríguez Roca GC, et al. Diabetes mellitus en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. Grado de control tensional y lipídico. *Rev Clin Esp.* 2007;207:221–7.
25. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Echarri R. Gender differences in the management of diabetic patients with hypertension and chronic ischemic heart disease. *Open Diabetes J.* 2009;2:1–4.
26. Barrios V, Escobar C. Not only after myocardial infarction. *Heart.* 2008;94:935.
27. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Santos Rodríguez JA, Carrasco Carrasco E, Aguirre Rodríguez JC, et al. Control de la hipertensión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular en población de alto riesgo asistida en Atención Primaria. Estudio EVENTO. *Semergen.* 2005;31:53–60.
28. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Pérez Llamas MA, Barrios Alonso V, Beato Fernández P, Rama Martínez T, et al. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria. Estudio PRESCAP-Diabetes. *Semergen.* 2010;36:307–16.
29. Barrios V, Escobar C, Alonso Moreno FJ, Prieto MA, Pallares V, Rodríguez Roca GC, et al. Evolution of clinical profile, treatment and blood pressure control in treated hypertensive patients according to gender from 2002 to 2010 in Spain. *J Hypertens.* 2014. En prensa.
30. Barrios V, Escobar C, Echarri R, Matalí A. Gender and blood pressure control. *Hypertension.* 2008;51:e48.
31. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, de Pablo C, Calderón A. Sex differences in the hypertensive population with chronic ischemic heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:779–86.