

Estudios con grandes bases de datos

Dídac Mauricio Puente^{1,2}, Manel Mata Cases^{2,3}, Josep Franch Nadal^{2,4}

¹ Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona. ³ Centro de Atención Primaria La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona. ⁴ Centro de Atención Primaria Raval Sud, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona

AGRADECIMIENTOS

La base de datos SIDIAP ha sido posible gracias a la colaboración del ICS y el IDIAP Jordi Gol y al apoyo de la redIAPP financiada por el Instituto de Salud Carlos III (RD06/0018). El proyecto de investigación eControlDM ha contado con una financiación parcial y sin ningún tipo de condición por parte de Sanofi.

INTRODUCCIÓN

Sin duda, los ensayos clínicos aleatorizados son la herramienta fundamental y más potente para analizar el efecto de las intervenciones terapéuticas. No obstante, no siempre podemos disponer de respuestas a través de este tipo de estudios e incluso, en ocasiones, pueden no reflejar en las poblaciones de estudio lo que ocurre en la práctica real. Una de las alternativas, desarrollada en las últimas décadas, es buscar la respuesta en los registros, esencialmente en los de elevada calidad.

En los últimos 25 años, se ha publicado un gran número de estudios epidemiológicos a partir del análisis de los datos de grandes bases de datos que recogen las historias clínicas informatizadas. El registro sistemático de los datos clínicos proporciona un gran potencial para la investigación en Atención Primaria. Así lo demuestran las numerosas publicaciones de bases de datos de países europeos y en Norteamérica, especialmente en el campo de la diabetes mellitus (DM) y todos aquellos aspectos que tienen relación con ella¹⁻¹³. En nuestro sistema de salud existen unas ventajas adicionales para la realización de este tipo de investigación: prácticamente toda la población está registrada en un equipo de Atención Primaria, ya que la asistencia sanitaria es universal y gratuita, y los médicos de Atención Primaria son puerta de entrada del sistema y también los principales prescriptores.

ALGUNOS EJEMPLOS DE ESTUDIOS CON GRANDES BASES DE DATOS

Los tipos de estudio que permiten generar estas bases de datos son muy amplios: desde estudios epidemiológicos descriptivos, estudios de farmacovigilancia, estudios de costes, estudios ecológicos, estudios de casos y controles o estudios de cohortes (retrospectivos, prospectivos o mixtos) hasta la realización de ensayos clínicos pragmáticos. La creación de estas bases de datos está generando un nuevo campo de conocimiento con la creación de nuevos diseños de estudio y nuevas técnicas de análisis de datos. Revisando la literatura, se puede comprobar que últimamente han proliferado estos estudios. Las grandes bases de datos permiten la elaboración de múltiples aspectos de información de los cuales solo podemos dar aquí unos cuantos ejemplos que consideramos ilustrativos de este tipo de investigación. A continuación, solo se comentarán, a título de ejemplo, algunos de los estudios publicados en varios países y, a título ilustrativo, los diferentes aspectos que puede contemplar este tipo de investigación.

Recientemente, se ha publicado mediante la base de datos The Clinical Practice Research Datalink un estudio de incidencia de DM tipo 2 (DM2) en el Reino Unido entre los años 1991 y 2010 en el que se puede comprobar el incremento tan importante que ha tenido lugar en las dos últimas décadas¹. La misma base de datos ha permitido conocer que existe un problema importante de inercia clínica en la DM2 en el Reino Unido, con un retraso muy importante en la práctica real en tomar decisiones clínicas ante un control inadecuado de la enfermedad².

Varios estudios en diferentes países han utilizado en los últimos años las bases de datos disponibles para analizar la cuestión del potencial incremento de morbilidad y mortalidad asociada con el uso de las sulfonilureas³⁻⁶. Los resultados, aunque pueden no ser siempre concordantes, contribuyen a que los clínicos podamos tomar decisiones sobre pacientes

concretos en relación con cuál de estos fármacos es más seguro y cuáles deberíamos evitar.

En Alemania, un estudio ha permitido identificar la mayor persistencia de adherencia al tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en comparación con aquellos en tratamiento con sulfonilureas; en el mismo estudio se pudo comprobar la mayor frecuencia de hipoglucemias graves y eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con este último grupo de fármacos⁷.

Es especialmente notable la trayectoria de investigación con estas bases de datos de los investigadores suecos. Estos han estudiado diversos aspectos de la DM2 y su manejo en el ámbito de Atención Primaria⁸⁻¹¹. Han realizado estudios en los que se describe el tratamiento hipoglucemiante y las características de la población según diferentes niveles de control y según el tratamiento⁸. Otros estudios les han permitido evaluar en la práctica real la validez de los modelos de predicción de riesgo cardiovascular en DM2⁹. Otros han sido útiles para auditar la realidad en cuanto al cumplimiento de las guías clínicas¹⁰. También con las bases de datos disponibles en Suecia se han podido caracterizar las circunstancias que en la práctica clínica se relacionan con la decisión de inicio del tratamiento con insulina¹¹.

Finalmente, en Estados Unidos, además de algún estudio entre los ya mencionados, varias organizaciones realizan estudios desde los años noventa. Mediante estos estudios se monitoriza la evolución de indicadores clínicos importantes, y se toman decisiones en cuanto a la organización y a la gestión de recursos¹². Otro estudio publicado¹³, que ha utilizado bases de datos de compañías aseguradoras en Estados Unidos, ha descrito la asociación de hipoglucemia con el riesgo de caídas y accidentes, incluyendo los de tráfico, en pacientes con DM2 en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, excluyendo la insulina.

Como podemos comprobar, nuestro país no está en este aspecto precisamente a la cabeza de la tradición de este tipo de estudios. No parece que debamos esperar más tiempo a poner en marcha la investigación en estos aspectos de la DM2.

SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Desde el año 2000, el Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol empezó a trabajar la idea de estructurar una gran base de datos de apoyo a la investigación en Atención Primaria. A partir del año 2005, la gene-

ralización del sistema eCAP en el Institut Català de la Salut (ICS) y la progresiva homogeneización de su configuración interna facilitaron el tratamiento y uso de su información. Esto permitió crear el Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) a finales del año 2009. El SIDIAP se creó como una unidad funcional derivada de la experiencia y los recursos compartidos entre el IDIAP Jordi Gol y el ICS. Su objetivo principal es generar un gran sistema de información con datos provenientes de la historia clínica informatizada del ICS (sistema eCAP) y de otras fuentes complementarias que permita obtener información válida y fiable para la investigación¹⁴. De esta forma, el SIDIAP ha permitido potenciar la actividad de los grupos de investigación del IDIAP Jordi Gol¹⁵⁻¹⁷, liderar o participar en proyectos altamente competitivos y participar en diversas redes o consorcios nacionales o europeos. También ha hecho posible fomentar la evaluación sanitaria del ICS y mejorar su gestión clínica mediante la creación de nuevo conocimiento.

El ICS es el principal proveedor de servicios de salud de Cataluña. Gestiona 279 equipos de Atención Primaria, que tienen asignados 5,8 millones de ciudadanos, aproximadamente el 80 % de la población catalana. Todos los profesionales de Atención Primaria del ICS usan el mismo programa de historia clínica informatizada (eCAP), creado por el propio ICS. La implantación del programa fue progresiva entre los años 1998 y 2005, y desde el año 2005 su uso es universal en todas las visitas.

El SIDIAP dispone, para cada uno de los ciudadanos atendidos por el ICS, de la siguiente información individual vinculada mediante un identificador personal único y anónimo (www.sidiap.org):

- Información proveniente del programa de historia clínica eCAP: datos registrados desde la puesta en funcionamiento del programa en cada centro. Para cada individuo es posible obtener la información sobre datos demográficos, visitas realizadas, problemas de salud agudos o crónicos (clasificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a versión), variables clínicas (hábitos tóxicos, índice de masa corporal, factores de riesgo, etc.), prescripciones, inmunizaciones, derivaciones y pruebas complementarias solicitadas y bajas laborales.
- Información de resultados de laboratorio desde el 2006, año en que se inició el volcado directo de los resultados al eCAP. Esta información se extrae directamente de los datos de los laboratorios y, por tanto, no depende del registro manual.
- Información de la medicación dispensada en las oficinas de farmacia mediante recetas del Sistema

Nacional de Salud desde el año 2005. Esta información se extrae de la base de datos de facturación del Servei Català de la Salut (CatSalut).

- Datos de otras bases de datos de Cataluña: para proyectos concretos y, mediante un mecanismo que garantiza en todo momento la confidencialidad de los datos clínicos, el SIDIAP permite la vinculación con otros registros como el de altas hospitalarias de Cataluña (CMBD), el registro de mortalidad, los registros de cáncer o el de artroplastias.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL SIDIAP

La base de datos SIDIAP proporciona un valor añadido muy importante a los datos que contiene y es el que da sentido al trabajo de todo el equipo que lo impulsa:

- La unificación de distintas fuentes de información en una única base de datos y con el máximo nivel de desagregación da una riqueza enorme a su explotación.
- La información está anonimizada y cumple con los requisitos de las leyes de protección de datos.
- Conocimiento de los datos incluidos en el SIDIAP para su mejor utilización en los estudios: ¿cuál es la mejor composición de datos que permitirá responder a la pregunta de investigación?
- Competencia en la gestión de la base de datos, la relación entre las distintas tablas que la componen y sus procesos de explotación.
- Control de calidad de los datos mediante una serie de complejos mecanismos internos de verificación, control y validación.
- Validación de los datos de la base de datos mediante comparación con fuentes externas que sirven de patrón de oro: comparación de los eventos cardiovasculares con el REGICOR¹⁵, de la mortalidad del eCAP con la del registro de defunciones, de las prevalencias de cáncer con el Registro de Cáncer de Girona, etc.
- Creación de nuevas variables: creación y adaptación del índice MEDEA al SIDIAP¹⁷, incorporando la información de las secciones censales del Censo del año 2001, incorporación de variables en el ámbito profesional y de centros (edad, sexo, estándar de calidad asistencial y de farmacia, ruralidad, etc.) e incorporación de datos de costes a partir de la utilización de recursos que figura en la base de datos.
- Explotación de texto libre mediante el análisis de cadenas de texto.

- A partir del SIDIAP se ha generado una nueva base de datos tomando como referencia a los profesionales que mejor registran en el programa eCAP. Después de la elaboración de un estándar de calidad de registro se han seleccionado los pacientes asignados a los profesionales situados por encima del percentil 60, y se ha creado y validado la base de datos SIDIAP^Q, con 1,9 millones de personas¹⁴.

Por otra parte, el SIDIAP forma parte de una red de bases de datos europea, la EU-ADR-Alliance, a través de la cual se pueden ofrecer estudios con datos de otros países (Alemania, Dinamarca, Holanda, Inglaterra e Italia). De esta forma, el SIDIAP va incorporando constantemente nuevas posibilidades e innovaciones que permitan crear una base de datos de referencia internacional.

El SIDIAP, al igual que otras bases de datos de Atención Primaria, ofrece una serie de oportunidades muy interesantes para estudios de investigación: aporta grandes muestras, con amplia cantidad de información, seguimientos de larga duración y tiene un coste muy inferior al de los estudios de cohortes o casos y controles convencionales; los datos son validados rutinariamente y por personas independientes de las que los recogen, circunstancia que no ocurre en muchos otros estudios; no requiere una participación activa del paciente cuando se recoge la información y los datos son representativos de la práctica clínica, puesto que se recogen en tiempo real.

El mayor inconveniente de estas bases de datos es la falta de validación individual de los eventos de estudio. Sin embargo, esto se puede minimizar mediante estudios y métodos ampliamente utilizados en las bases de datos de Atención Primaria internacionales, que permiten valorar la integridad y validez de sus datos: comparación de las tasas obtenidas con las de la literatura médica o con otras bases de datos de Atención Primaria similares o de tipo poblacional.

Por otra parte, el SIDIAP ofrece unas características diferenciales interesantes con respecto a las otras bases de datos existentes: la mayoría de las bases de datos existentes se basan en la participación voluntaria de médicos de familia, mientras que en el SIDIAP participan todos los profesionales de Atención Primaria del ICS. Además, la mayoría de dichas bases de datos contiene información de países del norte de Europa o de América del Norte¹⁻¹³, mientras que el SIDIAP proporciona una información similar para el sur de Europa. Ello debe hacer posible comparar la epidemiología de distintos problemas entre países del norte y el sur de Europa.

EL ESTUDIO eControlDM: ESTUDIO DE LA ATENCIÓN A LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En los últimos 15 años se han publicado numerosos estudios transversales en España con el fin de conocer el grado de control y características de los pacientes con DM2 en el ámbito de la Atención Primaria, aunque todos ellos sobre muestras de pacientes con metodologías y representatividad variables¹⁸⁻²⁵. El primer gran proyecto del SIDIAP en el campo de la DM ha sido el estudio eControlDM, publicado en el año 2012 y que describe las características de los pacientes atendidos por el ICS en Cataluña en el año 2009²⁶. Se trata de una población de 286.791 pacientes con DM2 a partir de una población de 3.755.038 personas mayores de 30 años. Sus resultados nos dan un fiel reflejo de la realidad de la población de nuestro entorno, ya que el ICS atiende al 80 % de la población de Cataluña, y el 96 % de los pacientes diabéticos fue visitado al menos una vez durante el año de estudio.

La principal limitación de este estudio es su diseño observacional, retrospectivo y transversal. Como cualquier estudio observacional, no toda la información clínica estaba disponible en todos los pacientes. En general, los resultados de este estudio muestran un control de la DM, de lípidos y de presión arterial similar o superior al observado en otros estudios previos dentro y fuera de España. Por otra parte, los datos del SIDIAP²⁵ son coherentes con los resultados obtenidos en otros estudios de nuestro país, especialmente con la evaluación GEDAPS del año 2007 en Cataluña²⁵. Los datos del estudio eControlDM y la evaluación GEDAPS prácticamente coinciden en cuanto a los valores medios de todas las variables de control de los factores de riesgo, pero también en las prevalencias de enfermedades cardiovasculares^{25,26}.

PROYECTOS ACTUALES Y DE FUTURO SOBRE LA DIABETES CON EL SIDIAP

Actualmente, están en marcha o pendientes de publicación diversos estudios a partir del SIDIAP en Cataluña. Los datos sobre tratamiento farmacológico del año 2009 y del control de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con o sin enfermedad cardiovascular del mismo año están en proceso de evaluación y de redacción final. Algunos datos preliminares ya se han presentado en congresos de DM, y muestran cómo el control glucémico se deteriora conforme se avanza en el algoritmo terapéutico²⁷, o que un porcentaje relevante de pacientes con insuficiencia renal grave recibe fármacos contraindicados: un 16 % metformina y un 12 % sulfonilureas²⁷. También en fase de redacción está un estudio con metodología diferente, en el que se han

determinado los costes de la atención a la DM2 en 126.811 pacientes en comparación con un grupo control sin DM de la misma edad, sexo y médico de Atención Primaria, durante el año 2011 en la base de datos SIDIAP^Q. Sus resultados preliminares se han presentado recientemente y revelan que el coste de la atención a la DM comporta un incremento del 55,6 % de los costes anuales frente a un grupo similar de pacientes sin DM. Los costes son mucho más elevados en los pacientes con peor control glucémico o con complicaciones cardiovasculares²⁸.

Otros proyectos actualmente en marcha tienen que ver con la efectividad o la seguridad de ciertos tratamientos (como la insulinización o los nuevos antidiabéticos tales como los iDPP4 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1), el tratamiento en subpoblaciones (como los pacientes diabéticos ancianos) o el rendimiento de los programas de cribado de retinopatía diabética mediante retinografía no midriática. Otro proyecto de especial relevancia, por la falta de publicaciones en nuestro medio, es el estudio de la inercia clínica en la insulinización de pacientes con control deficiente mantenido con antidiabéticos orales, el cual se va a llevar a cabo en los próximos meses. Finalmente, en fase de diseño están otros estudios prospectivos relacionados con la enfermedad cardiovascular y otras complicaciones crónicas de la DM.

La validez interna de los registros para comparar la efectividad de las intervenciones terapéuticas, debido especialmente al potencial sesgo, es menor que la de un ensayo aleatorizado. Desgraciadamente, por diversos motivos, no siempre se pueden realizar ensayos clínicos, y es entonces cuando se pueden utilizar las grandes bases de datos como alternativa. Uno de los problemas de los ensayos es la dificultad. Sin embargo, las bases de datos pueden suponer una alternativa económicamente viable para la realización de ensayos clínicos, ya que estas pueden consolidarse como un medio para identificar a candidatos que se pueden incluir en un ensayo y, a la vez, permiten un seguimiento de los objetivos del ensayo de manera fiable. Una demostración paradigmática de ello es la realización, de nuevo en Suecia, de un ensayo de intervención cardiovascular recientemente publicado²⁹. Nuestro grupo se encuentra actualmente diseñando un ensayo clínico de intervención de DM2 en el ámbito de los centros de Atención Primaria del ICS, utilizando la aplicación del SIDIAP para el reclutamiento de pacientes y el sistema eCAP como herramienta de registro del ensayo.

El SIDIAP se está consolidando actualmente como la base española de Atención Primaria mejor validada y con mayor incorporación de información de otras fuentes de información como facturación y CMBD, y puede

llegar a ser un referente como base de datos de estudio para el sur de Europa. La puesta en marcha de estudios prospectivos abre nuevas vías a la investigación epidemiológica en el campo de la DM en nuestro país.

PUNTOS CLAVE

- Los estudios con grandes bases de datos son una herramienta útil para realizar estudios de

investigación de diversa índole sobre la práctica clínica.

- En España, la investigación con estas bases de datos debe potenciarse para poder obtener resultados equiparables a la de otros países de nuestro entorno.
- La base de datos SIDIAP se está consolidando como una fuente de información de calidad que está permitiendo abrir estas nuevas líneas de investigación en la práctica en Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holden SE, Barnett AH, Peters JR, Jenkins-Jones S, Poole CD, Morgan CL, et al. The incidence of type 2 diabetes in the United Kingdom from 1991 to 2010. *Diab Obes Metab* 2013;15:844-52.
2. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; doi: 10.2337/dc13-0331.
3. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
4. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1224-9.
5. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
6. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diab Obes Metab* 2012;14:803-9.
7. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidases-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diab Obes Metab* 2013;15:55-61.
8. Ekström N, Miftaraj M, Svensson AM, Andersson Sundell K, Cederholm J, Zethelius B, et al. Glucose-lowering treatment and clinical results in 163,121 patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. *Diab Obes Metab* 2012;14:717-26.
9. Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J; NDR. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diab Res Clin Pract* 2011;93:276-84.
10. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjörnsdóttir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: type 2 diabetes in a national diabetes register 1996-2003. *Diabet Med* 2005;22:1420-6.
11. Ringborg A, Lindgren P, Yin DD, Martinell M, Stålhammar J. Time to insulin treatment and factors associated with insulin prescription in Swedish patients with type 2 diabetes. *Diabet Metab* 2010;36:198-203.
12. Sperl-Hillen JA, O'Connor PJ. Factors driving diabetes care improvement in a large medical group: ten years of progress. *Am J Manag Care* 2005;11(Suppl 5):S177-85.
13. Signorovitch JE, McAulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diab Obes Metab* 2013;15:335-341.
14. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in Primary Care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)* 2012;138:617-21.
15. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) para la investigación en enfermedades vasculares: Estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:29-37.
16. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:79.
17. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a

- Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135-45.
18. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008;22:179-87.
 19. Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S23-8.
 20. De la Calle H, Costa A, Díez J, Franch J, Goday A. Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc)* 2003;125:166-72.
 21. Benito López P, García Mayor R, Puig Domingo M, Mesa Manteca J, Pallardo Sánchez LF, Faure Nogueras E, et al.; en nombre del grupo investigador MIDIA. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en la Atención Primaria española. *Rev Clin Esp* 2004;204:18-24.
 22. Arroyo J, Badía X, De la Calle H, Díez J, Esmatjes E, Fernández I, et al. Management of type 2 diabetic patients in primary care in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005;125:166-72.
 23. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Quirce F, Navarro-Pérez J, Pineda M, Gómez-De la Cámara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract* 2007;61:909-15.
 24. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Mata Cases M; en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. The evolution of quality care indicators of patients with type 2 diabetes in the Spanish primary care (1996-2007). The RedGEDAPS quality of care program. *Med Clin* 2010;135:600-7.
 25. Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2012;66:289-98.
 26. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
 27. Mata-Cases M, Mauricio D, Vinagre I, Morros R, Hermsilla E, Fina F, et al. Treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetic patients in a primary care population register in Catalonia (Spain). In: XII International Primary Care Diabetes Europe Conference. Barcelona, España, 26 y 27 de octubre de 2012.
 28. Mata-Cases M, Casajuana M, Mauricio D, Morros R, Hermsilla E, Fina F, et al. El coste de la diabetes tipo 2: resultados de un estudio poblacional en Catalunya. En: XXIV Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Sevilla, España, 10-13 abril de 2013.
 29. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1308789.