



**SERIE SOBRE
HOSPITALIZACIONES
EVITABLES Y
FORTALECIMIENTO DE
LA ATENCIÓN PRIMARIA
EN SALUD**

**Revisión exploratoria de la
evidencia de eficacia de la
atención primaria en salud en
la prevención de
hospitalizaciones evitables**

**Agustín Ciapponi, Demián
Glujovsky, Federico Daray,
Analía López**

**Banco
Interamericano de
Desarrollo**

División de Protección
Social y Salud

**DOCUMENTO PARA
DISCUSIÓN**

IDB-DP-267

Diciembre 2012

SERIE SOBRE HOSPITALIZACIONES EVITABLES Y FORTALECIMIENTO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD

**Revisión exploratoria de la
evidencia de eficacia de la
atención primaria en salud en
la prevención de hospitalizaciones evitables**

**Agustín Ciapponi, Demián Glujovsky, Federico Daray,
Analía López**



Banco Interamericano de Desarrollo

2012

<http://www.iadb.org>

Las opiniones expresadas en esta publicación son exclusivamente de los autores y no necesariamente reflejan el punto de vista del Banco Interamericano de Desarrollo, de su Directorio Ejecutivo ni de los países que representa.

Se prohíbe el uso comercial no autorizado de los documentos del Banco, y tal podría castigarse de conformidad con las políticas del Banco y/o las legislaciones aplicables.

Copyright ©[2012] Banco Interamericano de Desarrollo. Todos los derechos reservados; este documento puede reproducirse libremente para fines no comerciales.



Revisión exploratoria de la evidencia de eficacia de la atención primaria en salud en la prevención de hospitalizaciones evitables por condiciones sensibles a atención primaria.

Agustín Ciapponi

Demián Glujovsky

Federico Daray

Analía López

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Diciembre, 2012

Resumen

Las hospitalizaciones evitables (HE) por Condiciones Sensibles a la Atención Primaria (CSAP) han sido propuestas como indicadores de calidad de la Atención Primaria de la Salud (APS) pues son potencialmente prevenibles cuando los cuidados se prestan adecuadamente. En este trabajo sintetizamos la evidencia sobre la eficacia y los componentes clave, de actividades específicas de APS en la prevención de HECSAP como conjunto y con especial foco en América Latina y el Caribe. Se realizó una revisión sistemática de la literatura (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, LILACS). Revisores independientes seleccionaron, evaluaron la calidad y extractaron datos de los estudios identificados. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los criterios de inclusión fueron estudios que hayan usado/creado listas de CSAP; y para eficacia de componentes de la AP que hayan evaluado más de una CSAP y que provean ajustes que reduzcan el riesgo de sesgo. De las 1742 referencias identificadas, se incluyeron finalmente 74 estudios de listas y 41 de eficacia. Basados en la frecuencia de uso y tasa de hospitalizaciones se seleccionaron 10 CSAP como posibles indicadores de calidad de AP: neumonía, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diabetes, gastroenteritis, hipertensión, infecciones urinarias/renales, angina de pecho y celulitis.

Características de la APS como integralidad, continuidad, accesibilidad, cobertura ampliada, APS orientada a la familia/comunidad, cuidados preventivos apropiados, provisión de médicos y no médicos de AP, se asocian en muchos casos con un menor riesgo de HECSAP, sin embargo se necesitarían ensayos clínicos aleatorizados para confirmar su eficacia.

JEL Classification: I, I1, I11, I12, I18

Palabras clave: Países en desarrollo, atención primaria, prevención primaria, control y prevención, enfermedades crónicas, América Latina y el Caribe.

1. Introducción

Un modelo adecuado de atención primaria en salud (APS) debe proveer mejores resultados que cualquier otra alternativa de políticas de salud, por intermedio de la prevención temprana, diagnóstico temprano, mejor información sobre la exposición de los pacientes a los factores de riesgo, mejor acceso a historia clínica del paciente, y monitoreo fortalecido de la adherencia de los pacientes a los tratamientos prescritos tanto agudos como crónicos.(Gervas et al. 2007) Por lo tanto, se espera que un sistema de salud organizado a partir de la APS resulte más costo-efectivo que un sistema direccionado para el acceso a atención especializada. Por esa razón, parece haber un consenso generalizado de que el fortalecimiento de la APS es la estrategia más adecuada para la reforma del sector salud, especialmente teniendo en cuenta el crecimiento de la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles.

En años recientes las estrategias para lograr mejores resultados en salud de un gran número de países de la región (Costa Rica, Ecuador, Chile, Brasil, Paraguay y Argentina, entre otros) consisten en ampliaciones de cobertura en el primer nivel de atención por medio de la expansión de equipos básicos de salud, integrados con la organización en red de los cuidados más complejos. Así, se espera que la prestación de servicios de salud adquiera la integralidad, longitudinalidad y coordinación propias de APS, de forma consistente con la recomendación de la literatura internacional.

Se observa que la tarea de monitoreo y evaluación de dichas estrategias resulta bastante difícil, una vez que los resultados en salud son determinados por múltiples caminos causales y la vida de un adulto representa un largo período de exposición a factores de riesgo de diversos orígenes. En ese contexto, las hospitalizaciones evitables por condiciones sensibles a atención primaria (HECSAP) han sido propuestas como indicador indirecto de la capacidad de resolución de la AP y directo del volumen de actividad hospitalaria potencialmente prevenible mediante cuidados oportunos y efectivos en el primer nivel asistencial.(Calle et al. 2006) Las HECSAP identifican problemas de salud susceptibles de mejores cuidados en atención primaria, y cuyos ingresos son evitables cuando dichos cuidados se prestan adecuadamente.

Las HECSAP han sido utilizadas para monitorear el desempeño del sistema de salud en los EE.UU., Canadá y en varios países europeos(Billings, Anderson, and Newman

1996)(Billings et al. 1993)(Bindman et al. 1995). Representan ineficiencias en el sistema de salud para proporcionar acceso a la atención ambulatoria/primaria de buena calidad, para detectar ciertos tipos de enfermedades al comienzo de su progresión, la reducción de su gravedad, y/o la prevención o aparición de complicaciones, evitando así la necesidad de hospitalización.

Las tasas de HECSAP han sido asociados con el acceso y la calidad de atención ambulatoria/primaria en varios países, incluyendo Australia, Canadá, España y los Estados Unidos(Ansari, Laditka, and Laditka 2006; Magan et al. 2008; Marquez-Calderon et al. 2003b; Menec et al. 2006; Roos et al. 2005; Valenzuela López et al. 2007). La Agencia para la Investigación y Calidad en Salud de los Estados Unidos, incluye a las CSAP en el listado de indicadores en la evaluación de la calidad y la seguridad de los pacientes.(AHQR Quality Indicators –Guide to Patient Safety Indicators. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. Versión 2.1. Revisión 3)

Sin embargo, esa medida rara vez ha sido utilizado para estudiar el desempeño del sistema de salud en países de ingresos bajos y medios como mecanismos de evaluación del desempeño en los sistemas de salud. Además, para tener un argumento sólido de que las HECSAP son un buen indicador de la calidad de servicios de la APS, es importante identificar cuáles son las intervenciones en este nivel de atención que efectivamente contribuyen para evitar hospitalizaciones, promover mejores resultados agregados en salud, y reducir costos para el sistema de salud en general.

El proceso de revisión de los problemas de salud que se considerarán sensibles a atención primaria requiere profundizar en la comprensión del concepto de la hospitalización evitable así como el de condición sensible a atención primaria. Es decir, con la disponibilidad de una intervención eficaz, en el ámbito de la atención primaria, que realizada a tiempo, reduzca el riesgo de hospitalización. Solberg (Solberg et al. 1990) y Weissman (Weissman, Gatsonis, and Epstein 1992) definieron ciertos criterios para que el indicador de HECSAP fuera apropiado:

- existencia de estudios previos;
- tasa de hospitalización superior o igual a 1/10.000, o «problema de salud importante», definido como aquel que supone un riesgo vital per se o que puede representar un riesgo de descompensación de las comorbilidades asociadas;

- claridad en la definición y codificación de los casos;
- hospitalización potencialmente evitable mediante los cuidados de atención primaria que garanticen la cobertura asistencial por edad, sexo y tipo de atención; y
- hospitalización necesaria cuando el problema de salud se produce.

Con el fin más amplio de contribuir con el diálogo de políticas para fortalecimiento de la atención primaria en salud, los objetivos del presente estudio son: (1) identificar los componentes de la atención primaria en salud que juegan un papel en la prevención de HECSAP, incluyendo prevención primaria, diagnóstico y tratamiento temprano de la condición o de su precursor, un óptimo control o manejo continuo de la condición escogida y monitoreo de episodios agudos; y (2) sintetizar la evidencia sobre la eficacia de actividades específicas de atención ambulatoria (en un marco de atención primaria) en la prevención de HECSAP.

Para fines del presente estudio, se define la atención primaria como el “nivel de un sistema de servicios de salud que provee entrada al sistema para todos los tipos de necesidades y problemas nuevos, provee cuidado centrado en la persona (y no orientado en la enfermedad) al largo del tiempo, provee cuidado para todas las condiciones excepto las muy raras y nada frecuentes y coordina o integra la atención prestada en otras partes del sistema por otros proveedores”.(Starfield 1993)

2. Métodos

Realizamos una revisión sistemática de la evidencia sobre el papel de la atención primaria en salud en la prevención de HECSAP para describir críticamente toda la evidencia encontrada a nivel regional e internacional sobre el tema. Los criterios para la consideración de los estudios para esta revisión, los métodos de búsqueda para la identificación de los estudios e información recogida, el método de selección de diez condiciones sensibles a atención primaria, y el método de recopilación datos y análisis están descritos a continuación.

2.1 Criterios para la consideración de los estudios para esta revisión

- Tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, series de tiempo interrumpido, antes-después controlado
- Tipos de participantes: actores del ámbito de la atención primaria
- Tipos de intervenciones: acciones de atención primaria destinadas a la prevención de HECSAP (incluyendo prevención primaria, diagnóstico temprano y tratamiento de la condición o de su precursor, un óptimo control o manejo continuo de la condición escogida, monitoreo de episodios agudos etc).
- Tipos de medidas de resultado: HECSAP según la definición operativa descrita anteriormente. Los estudios debían evaluar al menos dos condiciones simultáneamente, es decir que estaba diseñados específicamente para evaluar globalmente hospitalizaciones evitables. Fueron excluidos los estudios que evaluaban solo una condición que hubieran requerido extensos “overviews” por cada patología.

2.2 Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios y recolección de información

- Las búsquedas electrónicas: Se efectuó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, LILACS, y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR).
- Búsqueda de otros recursos: Se evaluaron listas de referencias de estudios incluidos, revisiones sistemáticas y meta-análisis para la identificación de referencias adicionales

- Descripción de la estrategia de búsqueda e resultados por base: Los descriptores utilizados y los resultados de cada una de las búsquedas son presentados en el cuadro 1, a continuación.

Cuadro 1. Descriptores y resultados de la estrategia de búsqueda

Base	Búsqueda	Descriptores utilizados	Resultados encontrados
PubMed	#1	Search (Ambulatory Care[Mesh] OR Outpatient*[tiab] OR Ambulatory care*[tiab] OR sensitive condition*[tiab]) AND (Primary Health Care [Mesh] OR Primary Health*[tiab] OR Primary care*[tiab]) AND (Hospitalization[Mesh] OR Hospitali*[tiab] OR Admission*[tiab] OR Readmission*[tiab])	1176
Cochrane	#1	MeSH descriptor Ambulatory Care explode all trees	3630
	#2	(Outpatient* OR Ambulatory care* OR sensitive condition*):ti,ab,kw	18011
	#3	(#1 OR #2)	18415
	#4	MeSH descriptor Primary Health Care explode all trees	3071
	#5	Primary Health* OR Primary care*	39533
	#6	(#4 OR #5)	39938
	#7	MeSH descriptor Hospitalization explode all trees	12454
	#8	(Hospitali* OR Admission* OR Readmission*):ti,ab,kw	21394
	#9	(#7 OR #8)	26426
	#10	(#3 AND #6 AND #9)	453
EMBASE	#1	exp ambulatory care/	31743
	#2	(Outpatient\$ or Ambulatory care\$ or sensitive condition\$).ti,ab.	114903
	#3	exp primary health care/	82219
	#4	(Primary Health\$ or Primary care\$).ti,ab.	79701
	#5	exp hospitalization/	144945
	#6	(Hospitali\$ or Admission\$ or Readmission*).ti,ab.	265037
	#7	1 or 2	137983
	#8	3 or 4	112969
	#9	5 or 6	346363
	#10	7 and 8 and 9	984
LILACS	#1	(MH Atención Ambulatoria OR Assistência Ambulatoria\$ OR Outpatient\$ OR sensitive condition\$ OR condicion sensible\$ OR condiciones sensible\$ OR condição sensi\$ OR condicoes sensi\$) AND (MH Atención Primaria de Salud OR Atenção Primária OR	6

		atención primaria OR Primary Care\$ OR Primary Health\$) AND (MH Hospitalización OR Hospitali\$ OR Admission\$ OR Admissi\$ OR Admisi\$ OR Readmis\$) [Palabras]	
--	--	--	--

- Información recogida:
 - a. Selección de por lo menos diez condiciones médicas cuyas hospitalizaciones o atención de urgencias se cree que son "sensibles al cuidado ambulatorio" de acuerdo a la literatura internacional, y que representen distintos retos para los sistemas de salud (enfermedades agudas, crónicas, prevenibles etc.).
 - b. Descripción de la condición médica seleccionada.
 - c. Descripción de la carga de la enfermedad de cada condición (morbilidad, mortalidad, económica) en el mundo y la región de América Latina, y la cadena causal y las opciones de tratamiento.
 - d. Descripción de los componentes de la AP de mayor eficacia en la prevención de HECSAP.

2.3 Método de selección de diez condiciones sensibles a atención primaria

Mediante la Revisión Sistemática se identificaron las listas más utilizadas con el fin último de identificar diez condiciones sensibles a atención primaria que podrían utilizarse como indicadores globales de calidad de atención primaria. Los criterios para la selección de condiciones fueron: (a) consenso, sobre la base de estudios publicados anteriormente (matriz de CSAP); (b) importancia de la enfermedad (tasa de hospitalización por lo menos 1 / 10.000); (c) hospitalización deben ser potencialmente evitables; (d) claridad en la definición y codificación; (e) identificable por ejemplo de los registros de atención ambulatoria; y (f) eficacia de las intervenciones.

Del análisis de las listas se identificaron las diez condiciones más frecuentemente reportadas por los autores y fueron ordenadas en un ranking decreciente desde (1) para la condición más reportada a (10) para la condición menos reportada. Se analizaron también las tres bases de egresos hospitalarios de Brasil, España y Argentina (las identificadas con la búsqueda) y se generó un segundo ranking decreciente (unificando las tres bases de datos) mediante una escala del 1 al 20: con el menor valor (1) a la condición que presentaba mayor tasa de internaciones y con el mayor valor (20) la condición con menor tasa de

internaciones. Finalmente, se sumaron los números correspondientes a ambos rankings para crear un ranking final en orden decreciente que integraba frecuencia de reporte de listas y tasa de internación de condiciones sensibles a la APS de mayor a menor frecuencia de reporte/tasas de internación a nivel internacional.

2.4 Recopilación datos y análisis

Pares de revisores seleccionaron, analizaron el riesgo de sesgo y extractaron en forma independiente la información de los estudios incluidos. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Se presentaron tablas con la descripción del diseño y principales características de los estudios seleccionados así como las medidas de resultados reportadas y su precisión. La descripción de los componentes de la AP de mayor eficacia en la prevención de HECSAP así como la de las condiciones médicas "sensibles al cuidado ambulatorio" fue organizada en forma narrativa con soporte de tablas.

3. Resultados

La búsqueda en bases electrónicas arrojó un rédito de 2619 referencias y tras la eliminación de duplicados quedaron 1742 referencias (se Adjunta como anexo la base EndNote de referencias bibliográficas. Se excluyeron 1531 por criterios de inclusión/exclusión y 221 textos completos se analizaron para identificación de listas y continúan en análisis para eficacia de las intervenciones en APS previniendo HECSAP.

Se identificaron 74 referencias que utilizaron o crearon listas de CSAP (Tabla 1, Tabla 2 y Anexo) con la descripción de los estudios y de las condiciones utilizadas cuando fueron especificadas)

3.1 Selección de 10 CSAP

Luego del proceso de selección especificado en la selección de métodos se obtuvieron 10 CSAP ordenadas en ranking decreciente (Tabla 3)

3.2 Descripción narrativa de las 10 condiciones ACS seleccionadas

La descripción de cada condición respeta la siguiente estructura:

- Descripción de la condición médica
- La carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, económica) en el mundo y la región de América Latina
- La cadena causal y las opciones de tratamiento

3.2.1 Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar que puede ser causada por diferentes agentes infecciosos y que se caracteriza clínicamente por signos y síntomas de infección respiratoria baja: tos, fiebre y signos de consolidación al examen físico. Que se asocia a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax y se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos a su aparición (Rello 2008).

Se estima que la incidencia anual de NAC está entre 5 y 11 casos cada 1000 adultos (Jokinen et al. 2001; Almirall et al. 2000; Woodhead et al. 1987). En EEUU, esta

enfermedad afecta entre 5 y 6 millones de personas por año y resulta en aproximadamente de 1 millón de ingresos hospitalarios (File and Marrie 2010; Fry et al. 2005).

La mortalidad por NAC varía de 1 a 5% en pacientes ambulatorios, 5,7 a 14% en pacientes hospitalizados y 34 a 50% en los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (Fine et al. 1996).

En América Latina y el Caribe más de 80 000 niños menores de 5 años mueren cada año de infecciones de las vías respiratorias bajas. De estas muertes, el 85% se deben a la neumonía y a cuadros tipo influenza. En algunos países de la región, la neumonía y los cuadros tipo influenza son responsables de más del 20% de las muertes en este grupo etario(Williams et al. 2002; "Pneumococcal vaccines. WHO position paper" 1999).

Existe una variación estacional, con mayor número de casos de NAC durante los meses de invierno. La frecuencia de NAC es mayor para hombres que para mujeres y las tasas de NAC son más altas en los extremos de la vida. En la población infantil, la neumonía es la principal causa individual de mortalidad en todo el mundo. Se calcula que produce la muerte de 1,4 millones de niños menores de cinco años por año, lo que supone el 18% de todas las defunciones de niños menores de cinco años en todo el mundo (WHO 2011).

Si bien la etiología de la NAC varía según la variación geográfica, el *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de todo el mundo (Levy et al. 2010).

El costo directo asociado a la NAC es alto y se debe principalmente a los costos de la internación de los pacientes. Un análisis sobre los costos del tratamiento de la neumonía en el Reino Unido demostró que el mismo es de aproximadamente 100 libras por episodio de neumonía tratado en la comunidad y que este costo se incrementa casi 50 veces en pacientes hospitalizados (Guest and Morris 1997). Es por esto que las hospitalizaciones representan el 87 % del costo anual del tratamiento por NAC en el Reino Unido (Guest and Morris 1997). En relación con los costos para la región de América Latina y el Caribe, estudios realizados en Colombia y Argentina demostraron que el costo directo estimado para el tratamiento de NAC en estos países podría oscilar entre los 248,3 - 315,1 U \$ (PPA, 2009) y 1112,7 - 562,9 U \$ dólares (PPA, 2009), respectivamente. En estos países, el costo indirecto promedio podría ser de 67,6 a 133,6 U \$ (PPA de 2009)(Rodríguez et al. 2005; Levy FA, Luna CF, and R. 1988). La OMS ha estimado que el costo del tratamiento

antibiótico para todos los niños con neumonía en 42 de los países más pobres del mundo sería de alrededor \$ 600 millones de dólares americanos por año (WHO 2011).

Los pulmones están constantemente expuestos a material particulado y a los microorganismos que están presentes en las vías respiratorias superiores y que, por microaspiración, entran en el tracto respiratorio inferior. En general, las vías respiratorias inferiores permanecen estériles debido a los mecanismos de defensa pulmonar. El desarrollo de la NAC indica un defecto en las defensas del huésped, la exposición a un microorganismo particularmente virulento o a un inoculo (Wunderink and Waterer 2004; Strieter, Belperio, and Keane 2003; Mason and Nelson 2005).

Si bien se han descrito una gran cantidad de microorganismos que podrían estar involucrados en la etiología de la NAC el agente causal más frecuente es el *Streptococcus Pneumoniae* (Bartlett and Mundy 1995). El *Haemophilus Influenzae* se identifica con mayor frecuencia en ancianos (Levy et al. 2010). La incidencia de gérmenes atípicos es variable siendo el *Micoplasma Pneumoniae* el germen predominante en pacientes ambulatorios.

Tratamiento

Los lineamientos para el tratamiento de la NAC varían de acuerdo a las diversas sociedades científicas. En la Argentina, un grupo de sociedades científicas (Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), Sociedad Argentina de Virología (SAV), Sociedad Argentina de Medicina (SAM))elaboraron una Guía de Práctica para el tratamiento de la NAC (Luna et al. 2003). Según la misma, el tratamiento de la NAC se puede dividir en

- Tratamiento antibiótico
- Tratamiento no antibiótico: medidas de soporte general y manejo de la hipoxemia.

Para el tratamiento antibiótico empírico, estas guías recomiendan:

En el caso de los **pacientes ambulatorios (Luna et al. 2003)**: se deberá prescribir teniendo en cuenta la incidencia y el patrón de resistencia de los agentes considerados en el grupo poblacional y en el área geográfica en cuestión. El *Streptococcus pneumoniae* es el más común pero también debe considerarse los gérmenes intracelulares causantes de NAC.

Si bien la amoxicilina no es activa frente a todos los patógenos de este grupo de pacientes, su uso inicial es aceptable en pacientes ambulatorios jóvenes y sin comorbilidades. Esto se debe a que en esta población, un eventual tratamiento inapropiado sin respuesta a las 72 horas puede corregirse sin correr mayores riesgos.

Los macrólidos y doxiciclina cubren la mayoría de los patógenos blanco en este grupo de pacientes y son una indicación alternativa de inicio.

Los pacientes con NAC de manejo ambulatorio que son mayores de 65 años, fumadores y/o con comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardíaca, diabetes, alcoholismo crónico, insuficiencia renal crónica) pueden presentar *Haemophilus Influenzae* (potencial productor de β -lactamasas), *Staphylococcus aureus* e infrecuentemente bacilos gram negativos (BGN), por lo que en este grupo de pacientes la elección del antibiótico debe considerar estas etiologías.

En el caso de los **pacientes internados en sala general (Luna et al. 2003)**, su internación se debe casi siempre a la presencia de factores de riesgo de curso complicado. En este grupo los patógenos blanco son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, virus respiratorios, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA y, menos frecuentemente, *Legionella sp.*

Lo recomendado para su tratamiento es una aminopenicilina más un inhibidor de β -lactamasas o una cefalosporina de tercera generación que tienen actividad frente a la mayoría de las causas bacterianas. La cobertura inicial de gérmenes atípicos en este grupo es discutida. Dado que han sido descriptos pocos casos de *Legionella* en Argentina, y que existen argumentos a favor y en contra de cubrir gérmenes atípicos en los pacientes de este grupo, podría no ser necesario el uso de antibióticos con actividad frente a estas bacterias intracelulares en muchos de los pacientes con NAC que requieren internación en sala general.

Al igual que en el grupo anterior, los mayores de 65 años, fumadores y/o con comorbilidades o residentes en geriátricos pueden presentar infecciones por *Haemophilus Influenzae* (potencial productor de β -lactamasas), *Staphylococcus aureus* e infrecuentemente BGN, por lo que en este grupo de pacientes la elección del antibiótico debe considerar estas etiologías.

En el caso de los **pacientes internados en terapia intensiva (Luna et al. 2003)**, el motivo más frecuente de internación en estas unidades es la insuficiencia respiratoria, la

necesidad de monitoreo hemodinámico o el shock. Los microorganismos causales son casi los mismos que para los pacientes internados en sala general, con mayor frecuencia de casos con infecciones de etiología mixta y bacilos gram negativos incluyendo *Pseudomona aeruginosa*.

Los pacientes con NAC grave tienen alta mortalidad; la misma ha sido relacionada – entre otras causas – al uso de antibióticos inadecuados, de modo que es crítico iniciar rápidamente el esquema empírico.

La combinación de β -lactámicos (aminopenicilina) + inhibidor de β -lactamasas o ceftriaxona/cefotaxima asociados a un macrólido o a una fluoroquinolona (por su acción frente a intracelulares), brindan una adecuada cobertura en la mayoría de estos casos. Las evidencias sugieren que la NAC por neumococo tiene mejor evolución si es tratada con 2 antibióticos a los cuales es sensible que con uno, por lo cual se justificaría ampliar la cobertura.

3.2.2 Insuficiencia Cardíaca Congestiva

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se origina cuando el ventrículo izquierdo (VI) es incapaz, por deterioro contráctil o dificultad en el llenado, de generar un volumen minuto adecuado a los requerimientos metabólico-tisulares, o bien lo hace a expensas de excesivas presiones de llenado. La IC implica un fracaso en la función de bomba del corazón. Puede ocurrir sólo con el ejercicio o también en el reposo. La insuficiencia cardíaca puede ser causada por disfunción sistólica o diastólica, y se asocia con cambios neurohormonales (Poole-Wilson PA. . In: Poole-Wilson PA 1997). La disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) se define como una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $<0,40$ y puede ser sintomática o asintomática. El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica puede ser difícil. Los criterios propuestos son: (1) signos clínicos de insuficiencia cardíaca, (2) función sistólica del ventrículo izquierdo normal o ligeramente anormal, (3) evidencia de relajación anormal, llenado, distensibilidad o rigidez diastólica del ventrículo izquierdo, y (4) evidencia de elevación de péptido N-terminal-natriurético tipo B (Paulus et al. 2007). Sin embargo, la evaluación de algunos de estos criterios no ha sido estandarizada.

Tanto la incidencia como la prevalencia de la insuficiencia cardíaca aumentan con la edad. Estudios en los EE.UU. y el Reino Unido encontraron una incidencia anual en personas de 45 años o más entre 29 y 32 casos/1.000 personas / año, y en los mayores de 85 años de edad, de 45 a 90 casos/1.000 personas / año(Curtis et al. 2008; de Giuli et al. 2005). La insuficiencia cardíaca ocurre en el 3% a 4% de los adultos mayores de 65 años, por lo general como consecuencia de enfermedad coronaria o hipertensión, aunque en los países menos desarrollados también cobran importancia otras causas como enfermedad de Chagas o fiebre reumática. La prevalencia de la insuficiencia cardíaca es mayor en hombres (130 casos/1.000 hombres), en comparación con las mujeres (115 mujeres casos/1.000)(Curtis et al. 2008). La prevalencia de DSVI asintomática es del 3% en la población general (McKelvie, Benedict, and Yusuf 1999).

La insuficiencia cardíaca y la DSVI asintomática es más común en los hombres(McKelvie, Benedict, and Yusuf 1999). La prevalencia de la insuficiencia cardíaca con conservado se ha estimado en 65% (IC95% de 63% a 67%) y ligeramente superior en Latinoamérica: 69% (de 65 a 72%). La mortalidad a los 5 años en personas con insuficiencia cardíaca sistólica varía entre 25% y 75%, a menudo debido a la muerte súbita por una arritmia ventricular.

La Insuficiencia cardíaca representa el 2,23% de las causas de muerte en Latinoamérica y el Caribe pero la principal causa de muerte, la cardiopatía isquémica con la que está íntimamente relacionada, representa el 11,69% (OPS 2011).

En países desarrollados, el gasto ocasionado por la insuficiencia cardíaca va del 1% al 2% del costo total en salud, incrementándose con peor función ventricular y peor gravedad. En clase funcional IV, los costos son de 8 a 30 veces superiores que los de pacientes en clase funcional II(Davey et al. 1999) aproximadamente dos tercios de los gastos totales de la IC se deben a internaciones.

Se estima que hay 23 millones de personas con IC en todo el mundo(McMurray et al. 1998). Los factores de riesgo de IC incluyen la enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, sobrepeso, diabetes y valvulopatías.

La prevención de la IC requiere de la detección temprana y el tratamiento de condiciones predisponentes. El alto riesgo de insuficiencia cardíaca asociada con

hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y obesidad los torna áreas prioritarias para las actividades de prevención (He et al. 2001).

La detección temprana de los pacientes asintomáticos con una FEVI $\leq 40\%$ es importante, ya que se retrasa el inicio de la de la IC y prolonga la vida.

Los signos y síntomas de IC se deben en parte a los mecanismos de compensación utilizados por el cuerpo en un intento de ajustarse a un déficit primario en el gasto cardíaco. Adaptaciones neurohumorales, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático por el estado de bajo rendimiento, puede contribuir al mantenimiento de la perfusión de los órganos vitales de dos formas(Dzau 1987; Francis et al. 1984): mantenimiento de la presión arterial por vasoconstricción con la consecuente redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales; y restauración del gasto cardíaco mediante el aumento de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y por la expansión del volumen del líquido extracelular.

En el corto plazo, la activación neurohormonal es beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca ya que la elevación de la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular y la retención renal de sodio tiende a restaurar el gasto cardíaco y la perfusión de los tejidos a la normalidad. Sin embargo, los efectos nocivos pueden predominar en el largo plazo, dando lugar a edema pulmonar y periférico, aumento de la postcarga, la remodelación miocárdica patológica y la progresión más rápida de la disfunción miocárdica. La eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los betas bloqueantes para mejorar la sobrevida y retrasar la progresión de la insuficiencia cardíaca refuerza esta hipótesis.

Tratamiento

Las opciones de tratamiento que cuentan con más evidencia son:

- Intervenciones multidisciplinarias. Pueden reducir los ingresos hospitalarios y la mortalidad en personas con IC en comparación con la atención habitual. ¹(Alta calidad de evidencia)

¹ (Ferrante et al. 2010; Jaarsma et al. 2008; Inglis et al. 2010; Klersy et al. 2009; Koshman et al. 2008; Kozak et al. 2007; Holland et al. 2005; Roccaforte et al. 2005)

- Ejercicio. Puede reducir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en comparación con la atención habitual. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de estas dos intervenciones no están claros.² (Baja-Moderada calidad de evidencia)
- Inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina II³ y beta-bloqueantes⁴. Reducen la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en comparación con placebo. Los mayores beneficios absolutos se observa en personas con insuficiencia cardíaca más grave. El tratamiento combinado con IECA e inhibidores de los receptores de la angiotensina II puede conducir a una mayor reducción de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en comparación con el tratamiento con IECA solo. Los IECA retrasan la aparición de la insuficiencia cardiaca sintomática, reducen los eventos cardiovasculares, y mejorar la supervivencia a largo plazo en personas con DSVI asintomática en comparación con placebo.
- Los IECA y los bloqueadores de receptores de la angiotensina II parecen igualmente eficaces para reducir la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular en personas con alto riesgo de insuficiencia cardíaca. Su uso combinado no parece más eficaz que los IECA solos y causa más efectos adversos(Yusuf, Diener, et al. 2008; Yusuf, Teo, Anderson, et al. 2008; Yusuf, Teo, Pogue, et al. 2008; Pfeffer et al. 2003; Buch et al. 2005; Jong et al. 2003; Rutherford et al. 1994; Baker et al. 2009; Dagenais et al. 2006).
- No se sabe si otros tratamientos con bloqueadores de receptores de la angiotensina II son beneficiosos en la reducción de la mortalidad en personas con IC diastólica pues sólo existe un ensayo(Ahmed et al. 2006; Shah, Desai, and Givertz 2010). (Alta calidad de evidencia)
- Antagonistas de receptores de aldosterona (espironolactona, eplerenona, y canrenoato)(Ezekowitz and McAlister 2009). Pueden reducir la mortalidad por cualquier causa en personas con insuficiencia cardíaca, pero aumentan el riesgo de hiperpotasemia. (Alta calidad de evidencia)

² (O'Connor et al. 2009; Dracup et al. 2007; Jolly et al. 2009; Davies et al. 2010; Smart and Marwick 2004)

³ (Shibata, Tsuyuki, and Wiebe 2008; Lee et al. 2004; Lakhdar, Al-Mallah, and Lanfear 2008; Packer et al. 1999; Agusti et al. 2003; Flather et al. 2000; Garg and Yusuf 1995)

⁴ (Willenheimer et al. 2005; Krum et al. 2005; Whorlow and Krum 2000; Flather et al. 2005; Ko et al. 2004; McAlister et al. 2009; Abdulla et al. 2006; Brophy, Joseph, and Rouleau 2001; Dimopoulos et al. 2004)

- Digoxina(Hampton et al. 1997; Cohn et al. 1998; Amsallem et al. 2005; Thackray et al. 2002; "The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group" 1997; Hood et al. 2004). Disminuye la progresión de la insuficiencia cardiaca en comparación con el placebo, pero no puede reducir la mortalidad. (Moderada calidad de evidencia)
- Hidralazina más dinitrato de isosorbida(Taylor et al. 2004; Cohn et al. 1986). Puede mejorar la supervivencia y las puntuaciones de calidad de vida en comparación con el placebo en personas con insuficiencia cardíaca crónica. (Baja calidad de evidencia)
- Amiodarona(Piepoli et al. 1998), anticoagulantes(Cokkinos et al. 2006; Cleland et al. 2004; Lip and Gibbs 2001), antiplaquetarios(Massie et al. 2009; Cokkinos et al. 2006; Cleland et al. 2004). Es incierto si son eficaces en la reducción de la mortalidad o la readmisión hospitalaria. Aunque hay evidencia de eficacia de la amiodarona, los estudios son previos al uso rutinario de beta bloqueantes y antagonistas de los receptores de la aldosterona. (Muy baja-Baja calidad de evidencia)
- Agentes inotrópicos positivos (excepto digoxina (Hampton et al. 1997; Cohn et al. 1998; Amsallem et al. 2005; Thackray et al. 2002), antagonistas del calcio(Packer et al. 1996; Levine et al. 2000; Cleophas and van Marum 2001) y fármacos antiarrítmicos (excepto amiodarona y beta bloqueantes). Pueden aumentar la mortalidad y se debe utilizar con precaución, en todo caso, en personas con insuficiencia cardíaca sistólica. (Moderada calidad de evidencia)
- Cardiodesfibriladores implantables y terapia de resincronización cardiaca(Lemos Junior and Atallah 2009; Lam and Owen 2007; Freemantle et al. 2006; McAlister et al. 2004; Lubitz et al. 2010; Ghanbari et al. 2009; Desai et al. 2004; Ezekowitz, Armstrong, and McAlister 2003). Pueden reducir la mortalidad en las personas con IC en alto riesgo de arritmias ventriculares. Sin embargo, los estudios que evaluaron la terapia de resincronización cardiaca se realizaron en centros con gran experiencia, lo que puede haber sobreestimado sus beneficios. (Baja-Moderada calidad de evidencia)
- Revascularización coronaria(Yusuf et al. 1994). Es incierto si esta intervención comparada con el tratamiento farmacológico reduce la mortalidad en las personas con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda, ya que todos los ensayos que

evaluaron esta comparación se llevaron a cabo antes de que los IECA, aspirina, beta-bloqueantes y estatinas se usaran de rutina. (Muy Baja-Moderada calidad de evidencia).

3.2.3 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es generalmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases. También tiene efectos extra-pulmonares que pueden contribuir a la gravedad de los pacientes individuales (Rabe et al. 2007).

Clínicamente se caracteriza por una limitación crónica del flujo de aire causada por una mezcla de la enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y la destrucción del parénquima (enfisema), las contribuciones relativas de cada una varían de persona a persona (Rabe et al. 2007).

La EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La carga de esta enfermedad está aumentando, en particular en países en desarrollo (Lopez et al. 2006). Se ha convertido en la cuarta causa más común de muerte en el mundo y se prevé que superará enfermedades del tracto respiratorio inferior para convertirse en 2030 en la tercera causa de muerte después de la cardiopatía isquémica y enfermedades cerebro vasculares. (Murray and Lopez 1997)

Según estimaciones de la OMS, 65 millones de personas padecen de EPOC moderada a severa. Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2005, lo que corresponde al 5% de todas las muertes a nivel mundial.

La mayor parte de la información disponible sobre la prevalencia de la EPOC, la morbilidad y la mortalidad proviene de países de altos ingresos. En relación con los datos de la Latinoamérica, contamos con los datos del Proyecto Latinoamericano para la Investigación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO) que examinó la prevalencia de limitación del flujo aéreo post-broncodilatador entre las personas mayores de 40 en cinco ciudades de Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela. En cada lugar, la prevalencia de la EPOC aumentó considerablemente con la edad, con mayor prevalencia entre los mayores de 60 años. La prevalencia de la EPOC fue sensiblemente mayor en hombres que en mujeres. La prevalencia global (95% CI) de la EPOC varía de 7.8 % (5.9 a

9.7) en la Ciudad de México hasta el 19.7 % (17.2 a 22.1) en Montevideo. Las razones de las diferencias en la prevalencia a través de estas cinco ciudades de América Latina aún están siendo investigadas (Menezes et al. 2005).

La EPOC es una enfermedad muy costosa, con costos directos involucrados en el diagnóstico y tratamiento médico, y los costos indirectos, como consecuencias monetarias de la discapacidad, los días de trabajo, los costos por mortalidad prematura y la familia como resultado de la enfermedad (Halbert et al. 2003).

La fisiopatología de la EPOC obedece a un proceso inflamatorio crónico anormal que afecta a las vías aéreas, el parénquima pulmonar y las arterias pulmonares. Esta respuesta inflamatoria se desencadena por la inhalación de diferentes partículas y gases y provoca la activación de los macrófagos que por medio de la liberación de factores quimiotácticos reclutan a los neutrófilos de la circulación. Como consecuencia del reclutamiento de estas células, se libran una serie de proteasas que destruyen a las metaloproteinasas de la matriz provocando alteraciones en el tejido conjuntivo.

El infiltrado inflamatorio característico de la EPOC está constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias y enfisema en el parénquima pulmonar.

A raíz de estos cambios en el parénquima pulmonar, se genera una limitación de los flujos espiratorios de la vía aérea cuya consecuencia principal es la hiperinflación pulmonar, las alteraciones del intercambio gaseoso, la hipersecreción de mucus y disfunción ciliar, la hipertensión pulmonar y una serie de efectos sistémicos (Hogg et al. 2004; Finkelstein et al. 1995). Dentro de los efectos sistémicos lo más frecuente es la inflamación sistémica, pérdida de peso, miopatía, patología cardiovascular, osteoporosis, cáncer de pulmón, diabetes y depresión. La inflamación sistémica se caracteriza por aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva (Gan et al. 2004).

Todos estos cambios pueden persistir tras el abandono del agente desencadenante, por lo que otros factores, posiblemente de susceptibilidad genética o inmunológica, pueden contribuir a su patogenia (Hogg et al. 2004).

Tratamiento

El tratamiento del paciente con EPOC se puede dividir en: tratamiento de la fase estable y tratamiento de las reagudizaciones.

a) Tratamiento de la fase estable

Tratamiento no farmacológico(Rabe et al. 2007; SEPAR-ALAT 2009)

- El abandono del hábito tabáquico es la intervención más importante para evitar el deterioro funcional del paciente con EPOC y debe indicarse en todos los pacientes. El tratamiento farmacológico con bupropión, varenicline o la terapia sustitutiva con nicotina, junto con medidas de apoyo, permite aumentar la tasa de abstinencia tabáquica.
- La vacunación antigripal y neumocócica debe aconsejarse a todos los pacientes con EPOC.
- La realización de ejercicio físico regular es recomendable en todos los estadios de la enfermedad.
- *Tratamiento farmacológico (Rabe et al. 2007; SEPAR-ALAT 2009)*
- En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con broncodilatadores de acción corta (bromuro ipratropio y agonistas β -2 de acción corta) reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo.
- En pacientes con síntomas permanentes, el uso de broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol ,formoterol y bromuro de tiotropio) permite un mayor control de los síntomas y mejora la calidad de vida y la función pulmonar.
- En pacientes con EPOC moderada-grave, el uso de corticoides inhalados (fluticasona y budesonida) reduce el número de exacerbaciones y mejora el FEV1 y la calidad de vida.
- Los corticoides inhalados, asociados a los agonistas β -2 de acción prolongada, tienen un efecto clínico aún mayor sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones y un efecto favorable sobre la supervivencia.
- La teofilina puede añadirse al tratamiento en los pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento óptimo o en aquellos en los que sea necesario utilizar la vía oral.
- El uso de mucolíticos y/o antioxidantes puede valorarse en pacientes con expectoración habitual y/o exacerbaciones frecuentes.

b) Tratamiento de las reagudizaciones

Una exacerbación de la EPOC es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico. Las reagudizaciones o exacerbaciones de la EPOC constituyen el principal motivo de consulta médica, así como la principal causa de ingreso hospitalario en estos pacientes.

La exacerbación de la EPOC leve-moderada (tratamiento extra hospitalario)(SEPAR-ALAT 2009).

- Mantener el tratamiento habitual.
- Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con broncodilatadores de acción corta: Anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 0,12 mg cada 4-6 horas) y/o agonista beta-2 de acción corta (salbutamol hasta 0,6 mg o terbutalina hasta 1,0 mg, cada 4-6 horas).
- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento.
- Considerar la administración de glucocorticoides (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).
- Valorar la evolución a las 72 h.
- La exacerbación de la EPOC leve-moderada que no mejora en 72 h y la EPOC grave (tratamiento intrahospitalario)(SEPAR-ALAT 2009).
- Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Incrementar dosis anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 1.0 mg o agonista beta-2 de acción corta hasta 10 mg), considerando el empleo de nebulizador.
- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por *Pseudomonas Aeruginosa*.
- Glucocorticoides por vía sistémica (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).
- Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria.
- Diuréticos, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardiaca derecha.
- Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 h. inmediatas.
- Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con:
- Deterioro gasométrico mantenido.

- Disminución del nivel de consciencia o confusión.

3.2.4 Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por una obstrucción del flujo aéreo reversible espontáneamente o con tratamiento. Esta inflamación se asocia con aumento de la reactividad de las vías aéreas ante una variedad de estímulos (hiperreactividad bronquial). Clínicamente se expresa por episodios recurrentes de respiración sibilante, falta de aire (polipnea y taquipnea), opresión en el pecho y tos improductiva que ocurren en forma paroxística y suelen estar relacionados con eventos específicos de activación. Entre las exacerbaciones se intercalan períodos asintomáticos donde la mayoría de los pacientes se sienten bien, pero pueden tener síntomas leves (Lemanske and Busse 2010).

El asma afecta tanto a niños como adultos. La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial es de 7 a 10 % (Lazarus 2010). Se estima que en el mundo hay 300 millones de personas que están afectadas por la misma (OMS 2007). Según la OMS, el asma provoca aproximadamente 250.000 muertes por año en el mundo y la tasa bruta de mortalidad por esta enfermedad es de 3,73 por 100.000 habitantes (OMS 2007).

En América Latina, el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, en el que participaron 18 centros de 9 países de la región encontró que la prevalencia del asma en la región se encuentra en una posición intermedia en comparación con el resto del mundo. En aquellos países latinoamericanos donde se ha realizado el ISAAC, tenemos que México, Chile y Argentina sitúan su prevalencia entre el 5-10%. Uruguay, Panamá y Paraguay entre el 15-20%. Por encima de este porcentaje aparecen Perú, Costa Rica y Brasil ("*Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee*" 1998).

En relación con la morbilidad, el asma afecta el desempeño laboral y social de los individuos afectados (Bousquet et al. 1994). La calidad de vida se ve afectada por los síntomas bronquiales y las actividades sociales se ve comprometida por la rinitis comórbida (Leynaert et al. 2000).

La carga del asma, evaluada por años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life years* (DALYs)) es de 15,3 y ocupa el puesto el 22 del ranking de las enfermedades crónicas con mayor carga a lo largo del mundo siendo similar a enfermedades como la diabetes o el Alzheimer (OMS 2007).

El costo económico del asma es considerable tanto en términos económicos directos (internaciones y medicamentos) como indirectos (ausentismo laboral y muerte prematura)(OMS 2007).

La fisiopatología del asma está mediada por una reacción de hipersensibilidad de tipo I. La misma corresponde a las reacciones de hipersensibilidad inmediata que se producen dentro de los 15 minutos desde la interacción del antígeno (Ag) con la Inmunoglobulina E (Ig E) preformada en personas previamente sensibilizadas a ese antígeno (Lemanske and Busse 2010; Murphy and O'Byrne 2010).

En primer lugar se produce la sensibilización. Al ingresar el antígeno es captado por las células presentadoras de Ag, que estimulan a los linfocitos Th2 a secretar un patrón de citoquinas que a la vez estimulan a linfocitos B-Ag específicos para producir Ig E específica; ésta se fija a receptores de mastocitos y basófilos (Moore 2009).

Cuando el individuo se halla nuevamente expuesto al Ag se produce la unión del mismo a la Ig E específica fijada a la membrana de dichas células y conduce a la degranulación. Esto da lugar a la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios (histaminas, factores quimiotácticos, prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas) que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso e infiltración tisular de eosinófilos y otras células inflamatorias (Murphy and O'Byrne 2010).

Los síntomas de asma se deben a la obstrucción al flujo aéreo resultante de la constricción del músculo liso alrededor de las vías respiratorias, el edema en la pared de las vías aéreas, la acumulación de moco intraluminal, la infiltración de células inflamatorias de la submucosa, y engrosamiento de la membrana basal (Murphy and O'Byrne 2010).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con asma tiene 3 componentes:

- Control de rutina de los síntomas y la función pulmonar.

- Control de los factores ambientales (factores desencadenantes) y condiciones comórbidas.
- Tratamiento farmacológico.

Dentro del tratamiento farmacológico hay que distinguir entre los fármacos empleados para la crisis asmática (síntomas agudos) y los utilizados para el control a largo plazo de la enfermedad.

Para el tratamiento de los síntomas agudos se emplean: agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida, anticolinérgicos y corticoides sistémicos. Para el control a largo plazo, se emplean: corticoides inhalados, agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada, cromonas, antagonistas de los leucotrienos, metilxantinas y corticoides sistémicos.

Agonistas β_2 adrenérgicos de acción rápida

Son los fármacos que mayor evidencia tienen para el tratamiento de la crisis asmática. Se debe utilizar en principio la vía inhalada, ya que el fármaco se libera en su lugar de acción y se obtiene una máxima eficacia con mínimos efectos sistémicos. El efecto broncodilatador comienza de inmediato, el 75% del efecto máximo se alcanza a los 5 minutos y dura entre 2 y 6 horas. El salbutamol y la terbutalina son los más empleados, por su acción β_2 agonista más selectiva, eficacia y seguridad (Rodrigo et al. 2010).

Anticolinérgicos

No son fármacos de primera línea en el tratamiento del asma. Son broncodilatadores menos potentes que los β_2 agonistas de acción rápida y de un inicio de acción más lento, entre 30 y 60 minutos. La combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol por vía inhalatoria, administrada en dosis repetidas en las crisis moderadas y graves, produce beneficios en términos de función pulmonar y hospitalizaciones (número necesario de pacientes que se debe tratar [NNT] = 14) (Rodrigo et al. 2010).

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos son antiinflamatorios que bloquean la mayor parte de los pasos de la cascada inflamatoria. Las indicaciones de los corticoides sistémicos en el asma en el niño y adolescente son:

En pautas cortas para el tratamiento de crisis moderadas o graves que no responden a broncodilatadores de acción rápida. Se utilizan en este caso a dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, con un máximo de 60 mg/día repartido en 1-3 dosis diarias. Son

igual de eficaces por vía oral o parenteral, por lo que sólo estaría justificado su uso inyectable si hay una vía venosa o imposibilidad de utilizar la vía oral. Las pautas cortas de 3-7 días se pueden retirar de forma brusca, ya que no afectan al eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

Como tratamiento continuado del asma persistente grave, cuando no hay otra posibilidad de controlar el asma. Se debe utilizar siempre la dosis mínima posible capaz de mantener al paciente bajo control, en dosis única matutina y si es posible a días alternos. La retirada debe ser siempre paulatina, ya que se supone una inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Aunque la necesidad de corticoide oral (CO) a largo plazo en el niño es excepcional, su manejo exige siempre la utilización concomitante de otros antiasmáticos que permitan utilizar la menor dosis posible por vía sistémica y habrá que hacer reiterados intentos para abandonar esta terapia por sus importantes efectos secundarios, entre los que se encuentran: supresión de la función suprarrenal, retraso del crecimiento, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, úlcus péptico, miopatía, osteoporosis, acné, hirsutismo, cataratas, glaucoma (Rodrigo et al. 2010).

Corticoides inhalados

Los GCC sistémicos deben administrarse de forma precoz (dentro de la primera hora del tratamiento en urgencias) en todos los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves, o que no responden al tratamiento inicial. Estos fármacos aceleran la resolución de la obstrucción de la vía aérea y reducen las hospitalizaciones (NNT = 10). Sin embargo, requieren horas para actuar (un mínimo de 4 a 6 h). La administración por vía oral resulta equivalente a la intravenosa y debería preferirse porque es menos invasiva y costosa. Un plan de 7-10 días de duración luego del alta en urgencias, consistente en la administración de prednisona, reduce las recaídas, así como los requerimientos de broncodilatadores. En el caso de que la duración del tratamiento no supere los 15 días, éste se podrá iniciar y finalizar en forma brusca, sin incrementos o decrementos graduales de la dosis (Rodrigo et al. 2010).

Agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada

Se consideran de acción prolongada los β_2 agonistas que mantienen su acción al menos durante 12 horas. El formoterol inicia su acción entre 1 y 3 minutos después de su inhalación, ejerciendo su efecto máximo entre los 30 y 60 minutos. La dosis es hasta 12

$\mu\text{g}/12$ horas. El salmeterol, es un β_2 agonista parcial que tiene su inicio de acción a partir de los 20-30 minutos, por lo que no debe utilizarse como medicamento de rescate. La dosis es de $50 \mu\text{g}/12$ horas. Hay poco efecto adicional con dosis superiores a ésta y, sin embargo, se incrementan los efectos secundarios, aun que está descrita una importante variabilidad individual. Ambos son efectivos frente al asma nocturna y para el broncoespasmo inducido por el ejercicio, pero en este último caso, al poco tiempo de utilizarlo de forma continua puede aparecer el fenómeno de tolerancia. Al contrario que los β_2 adrenérgicos de acción rápida, su uso prolongado no parece aumentar la hiperrespuesta bronquial ni empeora el control del asma. En el momento actual, no se recomiendan como medicación sintomática aislada sin un tratamiento antiinflamatorio inhalado concomitante. Su uso debe considerarse como una alternativa a incrementar la dosis de corticoides inhalados; sin embargo, la combinación de β_2 adrenérgicos de acción prolongada con corticoides inhalados a dosis bajas, que se ha demostrado como ahorradora de corticoides en adultos, no se ha podido demostrar por ahora en niños (Rodrigo et al. 2010).

Antagonistas de los leucotrienos

Los antagonistas de los leucotrienos (AntiLT) han supuesto la primera novedad en el tratamiento del asma en los últimos años. Los leucotrienos tienen una acción broncoconstrictora 1.000 veces más potente que la histamina y con mayor duración. Se ha demostrado, también, que inducen hiperreactividad bronquial, aumento de la permeabilidad vascular; y, por lo tanto, edema, hipersecreción de moco y disminución del aclaramiento del mismo, quimiotaxis y activación de las células inflamatorias. Por ello, una parte importante de la investigación ha ido dirigida a obtener fármacos capaces de contrarrestarlos. Hay dos líneas fundamentales, bien bloquear los receptores de leucotrienos, es decir bloquear su acción, o bien impedir su producción, sólo los primeros se encuentran disponibles. El Montelukast se utiliza por vía oral, lo que es una ventaja para pacientes pediátricos, a dosis de 4 mg en niños de 6 meses a 6 años, 5 mg en los de 6 a 14 años y 10 mg por encima de esta edad, en toma única al acostarse y su absorción no se altera con la ingesta de alimentos. Zafirlucast se emplea a dosis de 40 mg/día en dos tomas. La mejoría clínica y de la función pulmonar aparece a las 24 horas de iniciar el tratamiento, lo que puede mejorar la adherencia al mismo. Se ha visto que reducen las necesidades de uso de β_2 agonistas de

rescate y mejoran la calidad de vida. No hay evidencia en pacientes más graves (Rodrigo et al. 2010).

3.2.5 Diabetes

El término diabetes mellitus engloba un grupo de trastornos caracterizados por la hiperglucemia crónica y trastornos de carbohidratos, grasas y proteínas como resultado de defectos de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambos. La definición de la OMS ahora reconoce a la diabetes como un trastorno progresivo del metabolismo de la glucosa en la cual los individuos pueden variar entre normoglucemia (<100 mg% ó 5,6 mmol/L), intolerancia a la glucosa o hiperglucemia en ayunas e hiperglucemia franca.

La diabetes tipo 1 se produce cuando la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, generalmente atribuible a un proceso autoinmune, hace que el páncreas produzca muy poca o ninguna insulina. Los marcadores de autoinmunes destrucción (autoanticuerpos contra las células de los islotes y/o anticuerpos contra la insulina, y contra la descarboxilasa del ácido glutámico) se pueden encontrar en el 85% a 90% de las personas con diabetes tipo 1 cuando la hiperglucemia se detectó por primera vez (Verge et al. 1996). Hay una predisposición genética, y las personas con este tipo de diabetes pueden tener otros trastornos autoinmunes (Betterle et al. 1984). La definición de la diabetes tipo 1 también incluye destrucción de células beta, en personas propensas a la cetoacidosis, de causa indeterminada, pero se excluyen aquellas formas de destrucción de células beta de causa secundaria (por ejemplo, fibrosis quística, pancreatitis, cáncer de páncreas) (Organization 1999). Algunos virus, como rubéola, Coxsackie B, y el citomegalovirus, también se han asociado con destrucción de células beta.

La diabetes tipo 2 se debe a defectos en la secreción de insulina y en la acción de la insulina. Como consecuencia de la incapacidad del cuerpo para utilizar la glucosa como fuente de energía, se eleva la glucosa en la sangre y pueden aparecer síntomas tales como sed, poliuria, visión borrosa, o pérdida de peso (Organization 1999).

El riesgo de diabetes tipo 2 aumenta con la edad y la falta de actividad física, y ocurre más frecuentemente en personas con obesidad, hipertensión, y dislipidemia (síndrome metabólico). Características del síndrome metabólico pueden estar presentes

hasta 10 años antes de que los trastornos del control de la glucemia se manifiestan, y son potentes predictores de enfermedad cardiovascular y diabetes(Mykkanen et al. 1993). La Diabetes tipo 2 también es más frecuente en las mujeres con diabetes gestacional previa, y en ciertos los grupos étnicos. También hay evidencia de predisposición familiar, probablemente genética (Organization 1999).

En presencia de síntomas, la diabetes puede ser diagnosticada sobre la base de una única hiperglucemia al azar (≥ 200 mg % ó 11,1 mmol/L). En la ausencia de síntomas, el diagnóstico debe basarse en glucemias en el rango de diabetes en momentos diferentes, de una muestra aleatoria o tras 8 horas de ayuno (≥ 126 mg% ó 7,0 mmol/L), o de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (glucemia (≥ 200 mg % ó 11,1 mmol/L, 2 horas después de la carga de 75 g de glucosa) (Organization 1999).

La Asociación Americana de Diabetes (sigla en inglés ADA) recomendó desde el 2009 el uso de la hemoglobina glicosilada (A_{1C}) $\geq 6.5\%$ para el diagnóstico de diabetes("Diagnosis and classification of diabetes mellitus" 2010).

Las categorías de riesgo aumentado para la diabetes son:

- Glucemia en ayunas de 100 a 125 mg% ó 5,6 a 6,9 mmol / L
- Intolerancia oral a la glucosa (a las 2 horas de sobrecarga con 75 g de glucosa) de 140 a 199 mg% ó 7,8 a 11,0 mmol / L)
- A_{1C} de 5,7% a 6,4% (el Comité Internacional de Expertos recomienda 6,0 a 6,4%(Gillett 2009)).

El Grupo Europeo de Epidemiología de la Diabetes (sigla en inglés EDEG) emitió una declaración en el año 2006 donde recomendaba que se mantenga el punto de corte original para hiperglucemia en ayunas (≥ 110 mg% ó 6,1 mmol / L)(Kettner, Goldberg, and Harter 1984).

Los efectos a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía, nefropatía y neuropatía. Las personas con diabetes mellitus también están en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular.

La prevalencia de la diabetes tipo 1 es de 0,02% en personas de 0 a 14 años, y se estima que 479.000 personas en este grupo de edad tienen diabetes tipo 1 en todo el mundo, con un aumento anual de la incidencia del 3%(*International Diabetes Federation*.

The diabetes atlas, 4th ed. 2009). Cada año, 75.000 nuevos casos son diagnosticados en este grupo de edad(*International Diabetes Federation. The diabetes atlas, 4th ed.* 2009). Aunque la diabetes tipo 1 normalmente representa sólo una minoría de la carga total de la diabetes en una población, en la mayoría de los países desarrollados es la forma predominante de la enfermedad en grupos de menor edad. Hay un aumento en la incidencia en todo el mundo de la diabetes infantil con edades de inicio cada vez menores("Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999" 2006; Patterson et al. 2009). Esta menor edad de inicio significa que las complicaciones aparecen a una edad temprana, y la dependencia de la insulina para toda la vida impone una pesada carga sobre las personas, así como sobre los servicios de salud.

La diabetes tipo 2 representa alrededor del 85-95% de todos los casos de diabetes en países desarrollados y dicho porcentaje es aún mayor en países en vías de desarrollo y en estos últimos parece ser cada vez más común en adolescentes y adultos jóvenes. Se ha estimado que, en el año 2006, unos 194 millones de personas en todo el mundo (177 millones en el 2000), o el 5% de la población adulta, padecían diabetes(*International Diabetes Federation. The diabetes atlas, 4th ed.* 2009). Se prevé que la prevalencia de la diabetes continuará aumentando y llegará a 333 millones, o 6%, en 2025. Se estima que el 80% de todos los nuevos casos de diabetes tendrán lugar en las naciones más desfavorecidas(Foundation 2011). La prevalencia global estimada del 5% para la diabetes tipo 2 oculta una considerable variación en la prevalencia, que oscila entre menos del 2% en algunos países africanos a 14% en algunas poblaciones(*International Diabetes Federation. The diabetes atlas, 4th ed.* 2009).

En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia global es de 5.7% y para el año 2025 se espera 8.1%. La prevalencia más alta se encuentra en Uruguay 8.1%. El país latinoamericano con mayor incremento en la prevalencia es México (de 7.7 en 1995 a 12.3% en 2005)(Moreno Altamirano 2001).

En el Caribe, la tasa de prevalencia estimada de diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años de edad osciló entre el 6,4 por 10000 en Puerto Rico a 0,3 por cada 10000 en Haití en 1997. En América Central la prevalencia osciló entre 1,1 por 10 000 habitantes en Panamá al 0,4 por 10000 en Guatemala y Honduras en 1997. En América del Sur la mayor

prevalencia se estima en Uruguay (4,9 por 10000), mientras que el menor se estimó para el Perú (0,4 por 10 000). La mayor incidencia de diabetes tipo 1 entre los niños también se detectó en Uruguay (8,3 por 100000), mientras que el menor fue reportado en Venezuela (0,1 por 100000). En las Américas, sólo el registro de Colombia informó diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas (4,7 vs 2,9 por 100 000, respectivamente)(Barceló and Rajpathak 2001).

El cuanto a la diabetes en población adulta, en el Caribe la más alta prevalencia de diabetes se informó en Jamaica con 17,9% en 1995. La tasa más baja (4,6%) se registró en Santiago de Cuba, pero una mayor prevalencia se informó recientemente en La Habana (11,8%). Todos los países del Caribe presentan prevalencias de diabetes ajustadas por edad y sexo de más del 10%.

En América Central, la Encuesta Nacional de Hogares 1998 en Costa Rica reportó una tasa de prevalencia de diabetes diagnosticada en adultos del 2,8% en la población general y 9,4% entre los mayores de 40 años o más. En América del Sur la mayoría de los estudios de América del Sur informaron las tasas de prevalencia de diabetes de entre 6% y 9%(Barceló and Rajpathak 2001).

Dada la naturaleza crónica de la enfermedad, la gravedad de sus complicaciones y los medios que se necesitan para su control, la diabetes es inexorablemente una enfermedad costosa. Los mecanismos para financiar la asistencia sanitaria son insuficientes en la mayoría de los países en desarrollo, de aquí que los costos sanitarios salgan habitualmente de la economía familiar en detrimento de la alimentación y vestido, o desemboquen en un subutilización de la atención médica. Según la OMS, un 80% de las personas de los países en vías de desarrollo paga directamente parte o la totalidad de sus medicamentos. En América Latina, las familias pagan entre el 40 y el 60% de los costes de atención diabética de su propio bolsillo(Foundation 2011).

Tratamiento de la diabetes tipo 1

- **Intervenciones educativas y psicosociales**(Hampson et al. 2001; George et al. 2008; "Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial" 2002; Terent, Hagfall, and Cederholm 1985). Existe alguna evidencia

de que pueden mejorar el control glucémico y la calidad de vida en adultos y adolescentes con diabetes tipo 1. (Muy Baja-Baja calidad de evidencia)

- **Programas de tratamiento intensivo**("Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group" 1994; Egger et al. 1997; Stettler et al. 2006; Wang, Lau, and Chalmers 1993; "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group" 1993). Parecen mejorar el control glucémico en adultos y adolescentes en comparación con el tratamiento convencional, y también parecen mejorar resultados a largo plazo (como la retinopatía, neuropatía y eventos macrovasculares), pero requieren una inversión considerable de tiempo y recursos. Sin embargo un mejor control glucémico se asocia con mayores tasas de hipoglucemia aunque podrían reducirse con el uso juicioso de tecnologías como la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) y control continuo de la glucosa. (Baja-Moderada calidad de evidencia)
- **Auto-monitoreo de glucosa.** No hay datos confiables sobre como para recomendar la frecuencia óptima de auto-monitoreo de glucosa. Sin embargo, permite ajustes en tiempo real de la dosis de insulina y puede mejorar el control glucémico en adultos comparado con la monitorización intermitente o la convencional.
- **Intervenciones psicológicas**(Channon et al. 2007; Ellis et al. 2005; Ellis et al. 2008; Ellis et al. 2007; de Wit et al. 2008; Wysocki et al. 2008; Nansel et al. 2009; Fosbury et al. 1997; Schachinger et al. 2005; van der Ven et al. 2005; Snoek et al. 2008; Ismail et al. 2008; Amsberg et al. 2009; Winkley et al. 2006). Es incierto si mejoran el control glucémico en comparación con el control. Aunque podrían mejorarlos la evidencia es débil e inconsistente. (Muy Baja calidad de evidencia)
- **Infusión continua de insulina subcutánea**(Bolli et al. 2009; Misso et al. 2010; Jacobsen et al. 2009; Jeitler et al. 2008; Pickup and Sutton 2008; Barnard, Lloyd, and Skinner 2007; Beck et al. 2009; Tamborlane et al. 2008). Parece eficaz para mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada y la calidad de vida en comparación con múltiples

inyecciones subcutáneas diarias. No se encontraron pruebas sobre los efectos de su uso en resultados ni complicaciones a largo plazo. (Muy Baja-Baja calidad de evidencia)

- Una limitación de la evidencia actual es el limitado número de ensayos que examinaron los actuales regímenes de insulina.

Tratamiento de la diabetes tipo 2

- La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 eventualmente necesitan tratamiento con **hipoglucemiantes orales**. La **metformina**(Cryer et al. 2005; "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group" 1998; Garber et al. 1997; Hoffmann and Spengler 1997; Johansen 1999) reduce la hemoglobina glicosilada 1-2% y reduce la mortalidad en comparación con la dieta sola, sin aumentar de peso, pero puede causar hipoglucemia en comparación con placebo. Las **sulfonilureas**(Luis Bautista et al. 2003; Schernthaner et al. 2004; Dills and Schneider 1996; Draeger et al. 1996; Rosenstock et al. 1996; Birkeland et al. 1994; Testa and Simonson 1998; "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group" 1998) reducen la HbA1c 2.1% en comparación con la dieta sola. Pueden causar aumento de peso e hipoglucemia, pero el riesgo de estos efectos adversos pueden ser más bajos con las sulfonilureas de nueva generación. (Baja-Moderada calidad de evidencia)
- **Meglitinidas**(Derosa et al. 2003; Landgraf, Bilo, and Muller 1999; Esposito et al. 2004; Hanefeld et al. 2000; Horton et al. 2000; Saloranta et al. 2002) (nateglinida, repaglinida). Pueden reducir la HbA1c en un 0,4-0,9% en comparación con el placebo, pero puede causar hipoglucemia. (Baja-Alta calidad de evidencia)
- **Tratamiento combinado de medicamentos por vía oral**(Lin et al. 2003; Costa and Pinol 1997; Holman, Cull, and Turner 1999; Phillips et al. 2003; Rosenstock et al. 1998; Halimi, Le Berre, and Grange 2000; Moses et al. 1999; Reboussin et al. 2004; Marre et al. 2002; Feinglos et al. 2005; Charpentier et al. 2001). Puede reducir los

niveles de HbA_{1c} más que la monoterapia, pero aumenta el riesgo de hipoglucemia. (Moderada-Alta calidad de evidencia).

- **Programas educativos**(Dalmau Llorca et al. 2003; Brown et al. 2002; Trento et al. 2001; Hornsten et al. 2005; Deakin et al. 2006; Lozano et al. 1999; Goudswaard et al. 2004; Gary et al. 2003) o intensivos(Menard et al. 2005; Rachmani et al. 2002; Sone et al. 2002) (individuales o grupales). Puede reducir la HbA_{1c}, en comparación con manejo habitual, aunque los estudios han sido de mala calidad. (Muy baja-Baja calidad de evidencia)
- **Insulina**("Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group" 1998; "Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group" 1999). No es más eficaz que las sulfonilureas para mejorar el control glucémico en personas con diabetes tipo 2 de diabetes de nuevo diagnóstico, y se asocia con una tasa más alta de hipoglucemia, y de aumento de peso. La insulina mejora el control glucémico en personas con un control inadecuado de la HbA_{1c} con el tratamiento oral del fármaco, pero se asocia con aumento de peso, y un mayor riesgo de hipoglucemia(Herman et al. 2005; Raskin et al. 2003). (Baja-Alta calidad de evidencia).
- **Metformina más insulina**(Aviles-Santa, Sinding, and Raskin 1999; Wulffele et al. 2002). Mejora el control glucémico en comparación con la insulina sola, y puede causar menos aumento de peso que la insulina sola, pero aumenta los efectos adversos gastrointestinales. (Moderada-Alta calidad de evidencia)
- **Monitoreo de la glucemia(Jansen 2006)**. No se ha demostrado que mejora el control glucémico en personas no tratadas con insulina. (Moderada calidad de evidencia)
- **Dieta**("Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group" 1998; Garber et al. 1997; Hoffmann and Spengler 1997; Johansen 1999; "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes

(UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group" 1998). Puede ser menos eficaz que la metformina o las sulfonilureas en la mejora de control glucémico, aunque las sulfonilureas se asocian con mayores tasas de hipoglucemia. Sin embargo, existe consenso en que la reducción de peso en personas con diabetes tipo 2 pueden mejorar el control glucémico, así como otros beneficios de salud. (Baja calidad de evidencia).

3.2.6 Gastroenteritis

La gastroenteritis es una condición que usualmente se presenta con diarrea, con o sin vómitos, que puede definirse como aguda (hasta 14 días de duración), persistente (14 a 30 días) y crónica (más de 30 días). Las gastroenteritis agudas son en su mayoría de origen infeccioso, virales o bacterianas, mientras que las no infecciosas son usualmente causales de diarreas persistentes o crónicas. Los episodios de gastroenteritis suelen estar acompañados de dolor abdominal y, cuando los síntomas son severos, pueden llevar a la deshidratación (principalmente en niños), siendo una causal de muerte en algunos casos.

El agente causal de gastroenteritis, en países desarrollados, es predominantemente viral (85-90%), siendo el más común el rotavirus. El rotavirus causa al menos el 40% de las diarreas severas en todo el mundo.(World Health Organization) El resto de la gastroenteritis suelen estar causadas por infecciones bacterianas (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, y *Escherichia coli* son las más comunes). En países en vías de desarrollo, donde las infecciones bacterianas son más prevalentes, el rotavirus es aún la causa más frecuente, causando más del 80% de las muertes por esta condición.(Parashar et al. 2003)

La incidencia de gastroenteritis en la población general es diferente en países desarrollados en comparación con aquellos que están en vías de desarrollo. La estimación proviene de estudios prospectivos que incluyeron cohortes bien definidas con vigilancia activa. En EE.UU., en 1999, un estudio estimó 0,72 episodios por persona-año, siendo mayor en niños menores de 5 años (1.1 episodios por persona-año) que en adultos (0.32 episodios por persona-año).(Imhoff et al. 2004) En 2000, en Inglaterra, la incidencia reportada fue de 0,19 episodios por persona-año, en una cohorte de la comunidad.(Wheeler et al. 1999) Un reporte de Canadá en 2002, encontró una incidencia de 1,3 episodios por persona-año.(Majowicz et al. 2004) Finalmente, en Países Bajos, una cohorte prospectiva

reportó 0,45 episodios por persona-año, en 2006.(de Wit et al. 2000) En los 90, en Estados Unidos, se estima que ocurrieron 200.000 hospitalizaciones por año, y 300 muertes en niños menores de 5, con un costo de 2000 millones de dólares.("Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis" 1996) En un modelo económico publicado por la OPS, se estimó que durante los primeros cinco años de vida, la gastroenteritis por rotavirus provoca en promedio 246 consultas externas, 24 hospitalizaciones, 0,6 muertes y gastos médicos directos por US\$ 7971 por cada 1 000 niños nacidos en 2003 en los ocho países estudiados de América Latina y el Caribe.(Rheingans et al. 2007)

La gastroenteritis en niños es una condición con un elevado impacto en salud. Se estima que más de 10 millones de niños menores de 5 años mueren cada año, siendo los países de bajos y medianos recursos los principales afectados, y siendo la gastroenteritis la causa de aproximadamente el 20 % de estas muertes.(Bryce et al. 2005)

El diagnóstico se realiza principalmente basándose en la historia clínica y el examen físico,(Cincinnati Children's Hospital Medical Center 2006) evaluando el grado de deshidratación,(Steiner, DeWalt, and Byerley 2004) pero no evaluando rutinariamente estudios diagnóstico para patógenos específicos.(Cincinnati Children's Hospital Medical Center 2006) Se sugiere realizar estos estudios en caso de sospecha de septicemia, sangre o moco en materia fecal, o en niños inmunocomprometidos.(National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence) 2009) Tras la evaluación inicial, suele realizarse un tratamiento sintomático y, en caso de que no se resuelva o si presenta síntomas de severidad (hipovolemia, sangre en materia fecal, fiebre, más de 6 deposiciones por día, duración de más de 48 hs, dolor abdominal severo, edad mayor de 70 años o inmunocomprometidos), se debería evaluar la presencia de leucocitos y cultivos en materia fecal. En caso de obtener un resultado sin respuesta inflamatoria, continuar con terapia sintomática. En caso de obtener respuesta inflamatoria, aguardar al cultivo o bien comenzar con terapia empírica, en aquellos pacientes con sintomatología más severa, cuando se considere pertinente la hospitalización.(Thielman and Guerrant 2004)

Tratamiento

Intervenciones para prevenir la gastroenteritis en niños:(Dalby-Payne and Elliott 2011)

- Se encontró evidencia de buena calidad de que el uso de vacunas contra rotavirus reducen la frecuencia de episodios de esta condición por Rotavirus
- Intervenciones para tratar la gastroenteritis en niños:(Dalby-Payne and Elliott 2011)
- Se encontró evidencia de buena calidad de que el uso de soluciones de rehidratación enteral (oral o gástrica) son tan efectivas como el uso de la hidratación por vía venosa (parenteral)
- Se encontró evidencia de buena calidad de que el uso de probióticos reduce la duración de la diarrea
- Se encontró evidencia de adecuada calidad de que el uso de alimentos libres de lactosa pueden reducir la duración de la diarrea
- Se encontró evidencia de adecuada calidad de que el uso de ondansetron reduce los vómitos pero probablemente incrementa la diarrea
- Se encontró evidencia de adecuada calidad de que el uso zinc reduce la duración de la diarrea (la evidencia proviene principalmente de países en vías de desarrollo)
- La loperamida reduce la duración de la diarrea pero probablemente aumenta la frecuencia de efectos adversos

3.2.7 Hipertensión

El Séptimo *Joint National Comitee 7 (JNC7)*(Chobanian, Bakris, and Black 2003) define a la hipertensión como dos o más mediciones de tensión arterial (TA) mayores o iguales a 140 mmHg de TA sistólica y/o mayores o iguales a 90 mmHg de TA diastólica. A su vez se establece como TA normal a una TA sistólica menor a 120 mmHg y diastólica de menos de 80 mmHg.

Prehipertensión es definida como una TA sistólica entre 120 y 139 mmHg y/o una TA diastólica entre 80 y 89 mmHg y la TA normal se define como una TA sistólica menor a 120 mmHg y diastólica menor a 80 mmHg.

Los valores de TA por encima de los cuales se considera que un paciente es hipertenso surgen de convenciones y se basan en la evidencia científica que demuestra el beneficio de reducir la TA a partir de esos valores(Rubinstein et al. 2006)

La OMS define como Hipertensión de grado uno a la TA Sistólica entre 140 y 159 mmHg y TA diastólica entre 90 y 99 mmHg; hipertensión de grado 2 a la TA sistólica entre 160 y 179 mmHg y TA diastólica entre 100 y 109 mmHg e hipertensión de grado 3 a la TA igual o mayor de 180 mmHg y la TA diastólica de 110 mmHg o más.(Group. 2003)

El diagnóstico de la hipertensión se realiza mediante la obtención de dos o más mediciones de TA elevada en visitas separadas con al menos una semana de diferencia.

El tratamiento de la hipertensión es la causa más común de visitas al consultorio de adultos no embarazadas en los Estados Unidos, así como también la principal causa de uso de medicamentos(Group. 2003). Un análisis de los datos del estudio NHANES de 1999-2000 y la información del censo de los estados unidos muestran una incidencia de hipertensión entre 29 y 31% en los mayores de 18 años en los Estados Unidos. (Cherry et al. 2006; Cutler, Sorlie, and Wolz)

Según los datos de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2005 en Argentina, la prevalencia global de hipertensión arterial en el país es de 34.5% de la población adulta mayor de 18 años (31.6% en hombres y 36.8% en mujeres).(INDEC 2005)

El número de pacientes con hipertensión crece a medida que la población envejece, llegando a afectar más del 50 % de la población mayor de 65 años.

La HTA es el principal factor de riesgo cardiovascular y el riesgo relativo de eventos adversos asociados con la hipertensión es continuo y gradual. (Wang and Vasan 2005) El riesgo absoluto de los eventos adversos depende de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular incluyendo el tabaquismo, diabetes y niveles anormales de lípidos en sangre así como también del grado de la elevación de la TA(Greenland, Knoll, and Stamler 2003) . Aun elevaciones modestas de la TA en adultos sanos están asociadas a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en la edad media de la vida.

La hipertensión arterial consume gran cantidad de recursos económicos. McMahan y cols(MacMahon et al. 2008) notaron en un artículo publicado en 2008 que los gastos globales en el tratamiento de hipertensión es aproximadamente de 50 billones de dólares estadounidenses cada año. De este total, más del 90% se gasta en países de altos ingresos. Los expertos también notaron que las regiones de moderados y bajos ingresos presentan una carga de enfermedad cinco veces mayor pero tienen acceso a menos del 10% de los recursos globales para el tratamiento.

En un análisis del impacto económico de los cambios epidemiológicos en los servicios de salud en hipertensión del sistema Mexicano de salud, el monto asignado para la hipertensión en 2007 fue del 6 al 8% del presupuesto total en salud. De estos el 47% correspondió a costos directos y 53% a costos indirectos. (Arredondo and Zuniga 2006)

Múltiples evidencias muestran que la enfermedad cardiovascular presenta consecuencias económicas importantes en las familias. Los costos asociados con la hipertensión son sustanciales, dado que es la principal causa de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular.(Rubinstein, Alcocer, and Chagas 2009) En el año 2005, los costos totales de la hipertensión en Latinoamérica y el Caribe fueron estimados en \$21.4 billones, con la mayoría de ellos como costos directos del sistema de salud (20.1 millones). Sin embargo, debido al importante sub-reporte de las causas de muerte y al acceso limitado a los cuidados de la salud en la región, esta estimación probablemente represente menos del 50% de los casos de hipertensión y los costos probablemente sean mucho mayores. La OPS estima que el tratamiento de todos los pacientes con hipertensión arterial y diabetes en Latinoamérica requeriría 0.9% del PBI de la región.("FACTS sheet. Assessing the economic impact of obesity and associated chronic diseases: Latin America and the Caribbean." 2006)

El tipo más frecuente de HTA es la hipertensión primaria o esencial.

La patogénesis de la HTA esencial es poco conocida. Una variedad de factores han sido implicados en la aparición de HTA incluyendo:

- Actividad simpática con respuesta beta adrenérgica aumentada. Aumento de la actividad de la angiotensina II y exceso de mineralocorticoides.
- Historia familiar de hipertensión. Los estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos cuentan por hasta el 30% de la variación en la TA en diversas poblaciones.(Staessen et al. 2003)
- La reducción de la masa de nefrones puede predisponer a la HTA.
- A pesar de la importante prevalencia de la hipertensión y el aumento del riesgo cardiovascular, el control de los pacientes hipertensos es pobre. Existen numerosas razones para estos resultados, incluyendo poco acceso a los servicios de salud y medicamentos, falta de adherencia en terapias a largo plazo para esta condición que generalmente es sintomática.

En los estudios clínicos, la terapia antihipertensiva comparada con placebo ha estado asociada con una reducción del 20 al 25% en los eventos cardiovasculares mayores (por ejemplo ACV, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio). (Collaboration and Turnbull 2008)

Clasificación de la HTA.(Ingaramo, al, and Sociedad Argentina De Hipertension Para El Diagnostico 2011)

Clasificación de los niveles de PA en mayores de 18 años no medicados y sin interurrencias clínicas (basado en mediciones en consultorio)

- Normal TAS 120-129 y/o TAD 80-84
- Limítrofe TAS 130-139 y/o TAD 85-89
- HTA Grado o Nivel 1 TAS 140-159 y/o TAD 90-99 HTA Grado o Nivel 2 TAS > 160 y/o TAD > 100*
- HTA sistólica aislada TAS \geq 140 y TAD < 90

Tratamiento

Según en JNC7(Chobanian, Bakris, and Black 2003) todos los pacientes deberían realizar cambios del estilo de vida y las decisiones sobre la incorporación de medicación antihipertensiva generalmente no se realizan hasta que se realiza una prueba adecuada con terapia no farmacológica.

En ausencia de órgano blanco los pacientes no deberían ser considerados como hipertensos, excepto que la TA se encuentre elevada de manera persistente luego de tres a seis visitas en un periodo de un mes. (Hartley, Velez, and Morris 1983)

El tratamiento de la hipertensión generalmente comienza con la terapia no farmacológica que incluya restricción moderada de sal, reducción de peso en pacientes obesos, evitar el acceso de alcohol y ejercicio aeróbico regular.(Chobanian, Bakris, and Black 2003) (The sixth report of the Joint National Committee on prevention 1997) (Appel, Brands, and Daniels 2006)

La medicación antihipertensiva debe comenzarse si la TA es igual o mayor de 140 mmHg y/o la TA diastólica es igual o mayor de 90mmHg persistentemente a pesar de la terapia no farmacológica.(Chobanian, Bakris, and Black 2003) (Rosendorff et al. 2007) (Mancia, De Backer, and Dominiczak 2007) El comienzo con dos drogas puede ser considerado en pacientes con TA de 160/100mmHg o mayor.

En ausencia de una indicación específica, existen tres clases principales de drogas utilizadas para la monoterapia inicial: las tiazidas, los bloqueantes de los canales de calcio y los inhibidores de ECA o inhibidores de los receptores de la angiotensina II. Los beta bloqueantes no son comúnmente utilizados como monoterapia en ausencia de indicaciones específicas ya que pueden presentar efectos adversos sobre determinados resultados cardiovasculares fundamentalmente en pacientes ancianos.

Las drogas más comúnmente utilizadas son:

- IECAS
- Bloqueantes de los canales de calcio
- Diuréticos tiazídicos

Cada una de estas tres clases de drogas ha demostrado ser efectivas por igual en estudios con monoterapias si la disminución de la TA es similar.

La elección de cada una de estas drogas puede estar influenciada por la raza y la edad.

Metas de tratamiento (Ingaramo, al, and Sociedad Argentina De Hipertension Para El Diagnostico 2011)

- El objetivo principal del tratamiento de la hipertensión arterial es reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal.
- El tratamiento debe estar basado en el riesgo cardiovascular y renal de los pacientes
- En todos los pacientes hipertensos se debe poner énfasis en la necesidad de recomendar un estilo de vida saludable
- Se recomienda el descenso de las cifras de presión arterial a menos de 140 – 90 mm Hg en todos los pacientes hipertensos, independientemente de su riesgo cardiovascular y renal.
- En sujetos mayores de 80 años se recomienda el descenso de las cifras de presión arterial a menos de 150 – 80 mm Hg
- Es deseable que estos objetivos terapéuticos se alcancen dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento
- Sobre la base de análisis retrospectivos de ensayos clínicos controlados se recomienda alcanzar cifras de presión arterial en el rango de 130 – 139 mm Hg / 80 – 85 mm Hg en todos los pacientes hipertensos bajo tratamiento

- En pacientes hipertensos mayores de 55 años de edad el acento se debe poner en lograr un buen control de la presión arterial sistólica.
- Es importante tomar conciencia que el máximo beneficio para los pacientes se logra sólo alcanzando los objetivos terapéuticos.

Si un fármaco antihipertensivo se muestra ineficaz para reducir la TA puede cambiarse por otro tipo farmacológico o agregar un segundo fármaco. Cualquiera de estas alternativas se considera mejor opción que aumentar un único fármaco a dosis máximas. El efecto antihipertensivo extra no se justifica cuando se considera el aumento de los efectos adversos que dependen de la cantidad de dosis. Cuando se decide administrar un tratamiento combinado es importante conocer los mecanismos de acción de los fármacos para maximizar el efecto complementario de cada una de ellas.

3.2.8 Pielonefritis aguda (Infecciones urinarias/renales)

La pielonefritis aguda es una infección urinaria que usualmente progresa desde el tracto urinario bajo hacia el tracto urinario alto. Se presenta con dolor abdominal, dolor en región lumbar y fiebre, pudiendo presentar también náuseas y vómitos, y síntomas urinarios bajos. Aunque la mayor parte de los casos son ambulatorios, en algunos casos se requiere la hospitalización.

En algunos casos, la pielonefritis aguda puede complicarse, progresando de una infección urinaria alta a un absceso corticomedular renal, un absceso perinéfrico, una pielonefritis enfisematosa o una necrosis papilar. Los principales factores de progresión son la obstrucción del tracto urinario, la disfunción urológica, la resistencia antibiótica bacteriana, y los pacientes con diabetes, entre otros.

En general, cuando no es complicada, la pielonefritis aguda no suele ser letal; pero cuando desarrolla complicaciones, presenta tasas de mortalidad que pueden oscilar en el 20-80%.

La hospitalización se basa en el cuadro clínico del paciente, principalmente si presenta vómitos, sospecha de sepsis u obstrucción. Y puede tenerse en consideración en casos de pacientes mayores de 60 años, inmunocomprometidos, anomalías anatómicas o dificultad para un adecuado seguimiento. (Ramakrishnan and Scheid 2005)

La incidencia de pielonefritis aguda fue evaluada en un estudio realizado en EE.UU en 3236 pacientes. Se observó una incidencia de 12-13 por cada 10.000 mujeres ambulatorias, y 3-4 por cada 10.000 internadas. Sin embargo, en otros reportes de EE.UU. y Corea refieren una incidencia tan alta como del 27,6% y 35,7% respectivamente.(Scholes et al. 2005; Ki et al. 2004) En la población masculina estas tasas se reducen al 2-3/10.000 y 1-2/10.000 respectivamente.(Czaja et al. 2007) Este cuadro más frecuente en las estaciones estivales,(Czaja and Hooton 2006) y es desarrollado por el 20-30% de las mujeres embarazadas cuando no reciben tratamiento por bacteriuria asintomática.

No se hallaron datos de carga de enfermedad ni de costos en la región LA sobre pielonefritis.

El diagnóstico se suele hacer teniendo en cuenta los datos de la historia clínica, el examen físico y exámenes de laboratorio (evaluación de piuria y urocultivo), no se realizando estudios de imágenes en forma rutinaria. Se solicitan estudios de hemocultivos sólo cuando el diagnóstico es incierto, o en casos de inmunodeprimidos o sospecha de origen hematológico.(Velasco et al. 2003)

La mayor parte de las infecciones del parénquima renal ocurren secundariamente a un ascenso de alguna bacteria por la uretra y la vejiga. En hombres, las prostatitis e hipertrofia prostáticas causan obstrucción uretral y predisponen a bacteriuria. Las pielonefritis de origen hemático ocurren principalmente en pacientes con enfermedades crónicas y en aquellos inmunosuprimidos. Más infrecuentes son las infecciones metastásicas por estafilococos u hongos, provenientes de infecciones óseas a distancia, o de la piel.

El microorganismo más frecuentemente aislado es la *E. coli* (más del 70-80% de los casos), pudiendo también hallarse *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*, entre otros. La prevalencia de *E. coli* fue menor en la población de mayor edad.

El diagnóstico inadecuado puede llevar a complicaciones severas tales como sepsis, abscesos renales y pielonefritis crónica que puede causar hipertensión secundaria y falla renal.

Tratamiento

- La sociedad estadounidense de ginecología y obstetricia (ACOG) encontró evidencia de buena calidad de que todos los casos de pielonefritis aguda, ya sea en pacientes

internados como ambulatorios, deben recibir un esquema antibiótico de 14 días.(American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2008) Sin embargo, en una guía de la sociedad estadounidense de enfermedades infecciosas (IDSA), los tratamientos pueden realizarse por 7 días.(Gupta et al. 2011)

- Esta última guía propone, en pacientes hospitalizados, utilizar ciprofloxacina 500 mg, dos veces por día, comenzando (o no) con una dosis endovenosa inicial de ciprofloxacina 400 mg (pudiendo reemplazarse por algún aminoglucósido o por ceftriaxone). En pacientes que no se hospitalizan, se puede utilizar ciprofloxacina o levofloxacina oral por 7 días. Se puede utilizar trimetoprima-sulfametoxazol en caso de saber que la cepa es susceptible a ese antibiótico.(Gupta et al. 2011)
- No se ha encontrado evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados ni revisiones sistemáticas que comparen el manejo ambulatorio versus la hospitalización de los pacientes con pielonefritis.(Neumann and Moore 2011)

3.2.9 Angina de pecho

La angina pectoris es un síndrome clínico caracterizado por disconfort en el pecho, hombro, espalda, brazo o maxilar.(Gibbons, Abrams, and Chatterjee 2002) Generalmente es causada por enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias. Causas más raras, incluyen la enfermedad valvular cardíaca, la cardiomiopatía hipertrófica, la HTA no controlada, el vasoespasmio o la disfunción endotelial no relacionada con la aterosclerosis.

Estudios epidemiológicos realizados en Gran Bretaña estiman que 6 a 16% de los hombres y 3 a 10% de las mujeres entre 65 y 74 años experimentaron síntomas de angina(Unit. 1999; Practitioners 1995; Gill, Mayou, and Dawes 1999)

Anualmente, aproximadamente el 1% de la población realiza una consulta con síntomas de angina. (Practitioners 1995) Aunque estos estudios no han distinguido entre angina estable e inestable.(Unit. 1999; Practitioners 1995; Gill, Mayou, and Dawes 1999; Gandhi, Lampe, and Wood 1995)

La enfermedad coronaria (EC) es la causa número uno de muerte en el mundo occidental, lo que la constituye en un enorme problema de salud pública de trascendencia mundial. La tasa anual de mortalidad varía entre el 0,9% y el 1,4% por año,

con una incidencia anual de infarto de miocardio no fatal que oscila entre el 0,5% y el 2,5%.(Fox et al. 2006) (Parker and Testa 1994)

En Estados Unidos, la enfermedad cardiovascular causó 1 de cada 5 muertes en el 2004, de tal forma que la EC es la causa individual más importante de muerte en hombres y mujeres. Cada 26 segundos un americano sufrirá un evento coronario y cada minuto alguno morirá por esta causa. Alrededor del 38% de las personas que padecen un ataque al corazón, en un año dado fallecerán por el mismo esto mismo (Rosamond et al. 2008)

En Brasil, las enfermedades cardiovasculares representan el 29 % de las muertes(Brasil. 2010). Los costos directos asociados a síndromes coronarios agudos para el año 2011 llegan a 522.286.726 reales para el sistema público y los costos indirectos se han estimado en 3,8 billones de reales(Teich and Araujo 2011).

Los principales diagnósticos diferenciales de la angina incluyen las condiciones no cardíacas que afectan la pared del pecho, esófago y pulmones.

La angina se clasifica como:

Estable: síntomas de angina regulares o predecibles que han venido ocurriendo en los últimos 2 meses. Los síntomas son transitorios y típicamente provocados por el esfuerzo y aliviados por el reposo o la nitroglicerina. Otros precipitantes del dolor anginosos incluyen el frío, las comidas y el estrés emocional.

La angina estable se produce por placas ateroscleróticas en la intima de la arteria coronaria. Las placas reducen el lumen de la arteria coronaria y limitan el flujo de sangre que llega al miocardio, especialmente en periodos de aumento de la demanda de oxígeno. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la angina son aquellos que predisponen a la enfermedad coronaria como la edad, el sexo masculino, el sobrepeso, hipertensión, aumento de colesterol en sangre, tabaquismo y sedentarismo.(Dawber 1980)

Inestable: desde el punto de vista clínico se dice que un paciente tiene engina inestable cuando desarrolla síntomas anginosos por primera vez o cuando los síntomas se presentan ante un esfuerzo mucho menor que el habitual o son más prolongados. En la angina inestable el trombo que se forma es lábil y causa una obstrucción arterial no oclusiva y temporaria (durante 15 a 20 minutos) que produce isquemia tisular.

La angina es causada por isquemia miocárdica que ocurre siempre que la demanda excede el suministro de oxígeno a las células cardíacas.

Clasificación de la angina (Macin et al. 2009)

A. Angina típica (definida)

- 1) Disconfort torácico subesternal con características de calidad y duración
- 2) provocado o exacerbado por el estrés emocional
- 3) alivia con el reposo y los nitritos.

B. Angina atípica (probable)

Reúne dos de las características anteriores.

C. Dolor no cardíaco

Reúne una o ninguna de las características de la angina típica (Gibbons, Abrams, and Chatterjee 2002) (Fraker, Fihn, and 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee 2007)
Clasificación de la severidad de la angina (Canadian Cardiovascular Society) (Gibbons, Abrams, and Chatterjee 2002; Abrams 2005)

A) Grado I. La actividad ordinaria (caminar, subir escaleras) no produce angina. La angina es consecuencia de ejercicios extenuantes, rápidos y prolongados.

B) Grado II. Limitación ligera de la actividad ordinaria. La angina aparece caminando o subiendo escaleras de forma rápida, subiendo cuestas, paseando o subiendo escaleras después de las comidas, con frío o con viento, bajo estrés emocional o sólo durante las primeras horas del día. Bajo circunstancias normales, y a paso normal, el paciente es capaz de caminar por llano más de 2 manzanas y subir más de un piso de escaleras.

C) Grado III. Limitaciones manifiestas en la actividad física ordinaria. La angina puede aparecer al caminar una o dos manzanas o subir un piso de escaleras.

D) Grado IV. El paciente es incapaz de llevar a cabo sin angina cualquier tipo de actividad física. De manera ocasional puede aparecer angina en reposo. (Gibbons, Abrams, and Chatterjee 2002; Abrams 2005)

Tratamiento

El manejo de la angina crónica estable incluye cambios en el estilo de vida, control de los factores de riesgo cardiovascular, prescripción de drogas antianginosas, aspirina y fármacos como las estatinas, que enlentecen y/o retardan la progresión de la aterosclerosis.

Para el tratamiento de la angina crónica estable producida por la aterosclerosis coronaria existen, además, dos técnicas de revascularización miocárdica (percutánea y quirúrgica).

Los objetivos de la revascularización miocárdica son mejorar la supervivencia o la sobrevida libre de infarto, y reducir o eliminar los síntomas. La revascularización miocárdica se debe considerar en los sujetos anginosos de alto riesgo, o en los casos en que la angina sea inaceptable a pesar del tratamiento médico (Fernández Palomeque et al. 2000; Abrams 2005)

Los cambios en el estilo de vida y el tratamiento médico tienen un papel fundamental en la modificación del proceso de la enfermedad aterosclerótica y en la estabilización de la placa, además de reducir la activación plaquetaria y las alteraciones fibrinolíticas e inflamatorias que predisponen a la ruptura aguda de la placa y a la oclusión trombótica. Estas medidas pueden reducir el progreso, e incluso inducir la regresión, de la enfermedad coronaria aterosclerótica (Abrams 2005; Shaw, Berman, and Maron 2008). Además revascularización tienen un papel importante en la atenuación o eliminación de los síntomas de angina. (Macin et al. 2009)

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo mejorar el pronóstico del paciente y su calidad de vida, reduciendo la severidad o la frecuencia de los síntomas.

El tratamiento tiene como objetivos: (Macin et al. 2009)

- Disminuir las demandas miocárdicas de oxígeno (nitratos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, ivabradina)
- Aumentar el aporte miocárdico de oxígeno (nitratos, antagonistas del calcio y ácido acetilsalicílico)
- Retrasar la progresión de la aterosclerosis coronaria (hipolipemiantes).

La Guía de manejo de cardiopatía isquémica crónica de la Federación Argentina de Cardiología establece las siguientes recomendaciones en el tratamiento de la angina: (Macin et al. 2009)

Se debería indicar aspirina en dosis de 81 a 162 mg/día, y continuar indefinidamente, a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones. Nivel de Evidencia A.

A los pacientes que han recibido angioplastia como tratamiento de la angina estable debería indicárseles clopidogrel durante 4 semanas como mínimo y hasta 1 año, si se ha

utilizado stent desnudo, asociado con aspirina a bajas dosis (no más de 100 mg/día). Nivel de Evidencia A.

Si se ha colocado stent liberador de drogas, el clopidogrel debería ser administrado al menos durante 1 año. Advertir al paciente que posee este stent para evitar la trombosis. Nivel de Evidencia C.

La combinación de warfarina/acenocumarol más aspirina (81 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) solamente debería ser utilizada en casos especiales, bajo un control frecuente. Nivel de Evidencia C.

El tratamiento con IECA está indicado en pacientes con angina estable e hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo concomitante y después de infarto de miocardio.

En pacientes con angina pero sin otras indicaciones para el tratamiento con IECA, el beneficio no es tan claro. (Flack 2005) El tratamiento con IECA debe comenzar tempranamente y ser mantenido en forma indefinida, en todos los pacientes en los que esté indicado; es decir, con hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, infarto de miocardio previo con disfunción del ventrículo izquierdo o diabetes, insuficiencia renal crónica. Nivel de Evidencia A.

Se debe realizar tratamiento con IECA a todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria confirmada. Nivel de Evidencia B. Es razonable el uso de IECA en pacientes de bajo riesgo, con normal a moderada fracción de eyección, que tengan sus FRCV controlados y hayan sido revascularizados.

Los Bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II) tienen indicación en aquellos pacientes con hipertensión arterial intolerantes a IECA y en aquellos con insuficiencia cardíaca o que presentaron infarto de miocardio y tienen disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección menor del 40%.

El uso de ARA II debería ser considerado en combinación con IECA para tratar insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda sistólica.

Todos los pacientes que presenten angina crónica estable deben recibir estatinas. Nivel de Evidencia A.

En caso de presentar hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia deberían utilizarse estatinas más fibratos de acción corta. Nivel de Evidencia A. En caso de intolerancia a las estatinas (mialgias, alteraciones hepáticas) podría utilizarse ezetimibe.

Los betabloqueantes deben ser considerados tratamiento de primera elección en pacientes con angina o isquemia crónicas e hipertensión, infarto previo o función ventricular deprimida. Los pacientes con angina crónica deben iniciar el tratamiento betabloqueante, salvo que presenten contraindicaciones. En caso de insuficiencia cardíaca se debe comenzar con bajas dosis y titular cada 15 días, hasta lograr la máxima dosis tolerada (carvedilol, bisoprolol o metoprolol).

Aunque no haya evidencia que apoye el uso de bloqueadores de los canales de calcio en relación con el pronóstico en la angina estable sin complicaciones, sí se podrían utilizar antagonistas del calcio con efecto depresor de la frecuencia cardíaca como alternativa a los betabloqueantes tras el infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca y con intolerancia a los betabloqueantes (Flack 2005) (Ennezat et al. 2006)

La utilidad de los nitratos es el control de los síntomas y, en forma profiláctica, para evitar episodios anginosos. No hay ensayos clínicos demostrando reducción de mortalidad en angina crónica estable (Fraker, Fihn, and 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee 2007; Abrams 2005; Wang and Vasan 2005; Ennezat et al. 2006)

Diamond y Kaul (Diamond and Kaul 2007) concluyeron que una recomendación inicial de angioplastia y tratamiento médico intensivo no ofrece importantes ventajas sobre el tratamiento médico solo, y que la angioplastia podría ser reservada para un segundo tiempo, con escaso riesgo de producción de eventos desfavorables.

Recomendaciones para revascularización con cirugía de bypass (Macin et al. 2009)

Recomendación Clase I

- Lesión significativa del tronco de la coronaria izquierda. Nivel de Evidencia A.
- Enfermedad de 3 vasos y deterioro de la función ventricular izquierda. Nivel de Evidencia A
- Enfermedad de 3 vasos con lesión significativa de la descendente anterior. Nivel de Evidencia A.
- Enfermedad de 2 o 3 vasos con antecedente de reanimación previa por muerte súbita o de taquicardia ventricular. Nivel de Evidencia C.

- Recomendaciones para revascularización con angioplastia
- Enfermedad de 2 o 3 vasos con lesión significativa de la descendente anterior, con buena función ventricular y anatomía pasible de revascularización. Nivel de Evidencia B.
- -Enfermedad de 1 o 2 vasos sin lesión significativa de la descendente anterior, con gran área de miocardio viable en test no invasivo. Nivel de Evidencia B.

3.2.10 Celulitis

La celulitis es una infección de las capas de la dermis y tejido celular subcutáneo de la piel que a menudo ocurre luego de un trauma local que actúa como puerta de entrada para los microorganismos (Bailey and Kroshinsky 2011).

Clínicamente se manifiesta como áreas de eritema, edema y calor. Por lo general, se acompaña de síntomas generales como fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos. Si bien la mayoría de los casos tienen un bajo riesgo de complicaciones graves, unos pocos casos puede complicarse con sepsis, gangrena locales o fascitis necrotizantes (Bailey and Kroshinsky 2011).

La incidencia de celulitis es de alrededor de 200 casos por 100.000 pacientes-año (McNamara et al. 2007). Se observa con mayor frecuencia entre personas de mediana edad y ancianos, mientras que la erisipela se presenta en niños pequeños y los ancianos (Ellis Simonsen et al. 2006; Eriksson et al. 1996). A pesar de lo frecuente de la celulitis y de la posible gravedad de sus complicaciones como la fascitis necrotizante o síndrome de shock tóxico estreptocócico, la morbi-mortalidad de la celulitis esta pobremente documentada (Cox, Colver, and Paterson 1998).

La celulitis generalmente se da como consecuencia de una lesión en la piel como una fisura, corte, laceración, mordedura, picadura de insecto o herida por punción. Los organismos en la piel y sus anexos pueden entrar a la dermis, multiplicarse y provocar la celulitis. En muchos casos, la celulitis se produce con frecuencia en zonas donde no existe lesión aparente. Esto es común en la piel seca e irritada, donde se rompe microscópicamente y permite la penetración de bacterias. Los pacientes con intertrigo y / o tinea pedis y aquellos con obstrucción linfática, la insuficiencia venosa, úlceras por presión,

y la obesidad son particularmente vulnerables a episodios de celulitis (Bailey and Kroshinsky 2011).

En la mayoría de los casos, la celulitis es causada por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* proveniente de la misma flora endógena de la piel del paciente. En ocasiones, puede ser causada por la aparición de osteomielitis subyacente. Rara vez, es el resultado de la siembra metastásica de un microorganismo a partir de un foco distante de infección, esto puede observarse en individuos inmunocomprometidos. Esto último es particularmente común en la celulitis debido a la *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Agentes patógenos como la *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies de *Brucella* han sido reportadas como causas poco comunes de la celulitis como resultado de la diseminación hematológica (Bailey and Kroshinsky 2011).

Tratamiento

El tratamiento de la celulitis se puede dividir en ((CREST) 2005):

Tratamiento no antibiótico

El tratamiento de la celulitis debe incluir la elevación de la zona afectada y el tratamiento de enfermedades subyacentes. La elevación facilita el drenaje por gravedad del edema y de sustancias inflamatorias. La piel debe estar lo suficientemente hidratada para evitar la sequedad y el agrietamiento sin maceración interdigital. Muchos pacientes con celulitis tienen condiciones subyacentes que predisponen al desarrollo de celulitis recurrente. En estos pacientes, el tratamiento se dirige tanto a la celulitis y las condiciones predisponentes. Los pacientes con edema pueden beneficiarse del tratamiento con medias de compresión y tratamiento con diuréticos.

Tratamiento antibiótico

Los antibióticos empleados para el tratamiento de la celulitis son:

- Cefalexina 500 mg c/6 hs vo (o algún otra cefalosporina de 1ª generación)
- Clindamicina 300 – 600 mg c/ 8hs VO
- Penicilina procaína IM (600.000 unid una o dos veces por día)
- Penicilina V oral (250-500 mg. cada 6 h.)
- Penicilina G acuosa por vía IV. 600.000-1.200.000 unid. cada 6 h.

En caso de sospecha de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina:

- Vancomicina 30 mg/kg/día en dos dosis

- Linezolid 600 mg c/12 hs vo
- Clindamicina 600 mg c/8hs
- TMS – SMX 800mg/160mg c/12 hs vo

La mayoría de los pacientes desarrollan celulitis leve y puede ser tratada con antibióticos por vía oral, los pacientes con signos de toxicidad sistémica o eritema que ha progresado rápidamente deben ser tratados inicialmente con antibióticos por vía parenteral. La duración del tratamiento debe ser individualizado en función de la respuesta clínica. De 5 a 10 días suele ser adecuado; mayor duración del tratamiento puede estar justificada en pacientes con enfermedad grave.

3.3 Descripción de los componentes de la atención primaria de mayor eficacia en la prevención de HECSAP

La necesidad de hospitalización por condiciones sensibles a la atención ambulatoria (CSAP) son problemas de salud que deben ser evitados en buena medida por una AP oportuna y efectiva. Una revisión sistemática de estudios, que evaluaran características de la AP asociadas con el riesgo de hospitalización por CSAP.

La búsqueda recuperó 1742 referencias y 221 de las mismas fueron consideradas potencialmente elegibles y se evaluaron por texto completo. Finalmente 41 fueron incluidas (Ver Figura 1).

La mayoría de los estudios se realizaron en los Estados Unidos (73%), seguidos de España (15%) y Brasil (7%), Canadá (2%) e Inglaterra (2%). (Ver Tabla 4)

Los diseños más comunes fueron Corte transversal (37%), Cohorte retrospectiva (22%), Ecológico (10%) y ensayo aleatorizado (7%).(Ver Tabla 5)

Los estudios más frecuentemente la profundización de diferentes aspectos del modelo de APS (29%), Tipo de cobertura (24%); Tipo y N° de proveedores de salud (17%), oferta de cuidados apropiados de salud (10%), de disponibilidad horaria (7%) y de accesibilidad a equipos de salud familiar (5%). (Ver Tabla 6)

Las principales características de los estudios que exploraron potencial eficacia previniendo HECSAP están expuestas en la Tabla 7 y en el Anexo. Asimismo se el resumen de los efectos de los estudios posiblemente eficaces previniendo HECSAP (Tabla

8). Se mencionarán a continuación sólo los componentes que mostraron efectos positivos en algunos de los estudios.

3.3.1 Profundización de la APS

De los 12 estudios que evaluaron diferentes aspectos del modelo de APS, 7 encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de HECSAP (Pittard, Laditka, and Laditka 2009; Mendonca et al. 2011; Lavoie et al. 2011; Guanais and Macinko 2009; Gill and Mainous 3rd 1998; Falik et al. 2001; Agustin et al. 1976) y 5 no las hallaron (Steiner et al. 2003; Kane et al. 2006; Gill 1997; Gadomski, Jenkins, and Nichols 1998; Fitzgerald et al. 1994).

Los componentes que parecen asociarse a menores tasas de internación por CSAP fueron atención ambulatoria integrada, mostrando una reducción estadísticamente significativa en internaciones por hipertensión severa del 41,6% ($P < 0.05$) y de coma / cetoacidosis diabética (-40,5%; $P < 0.01$) (Agustin et al. 1976).

La continuidad de atención redujo las tasas de internaciones por CSAP crónicas (OR 0,54; IC95% 0,34-0,88) pero no las agudas (Gill and Mainous 3rd 1998).

La APS basada en la familia y orientada a la comunidad también mostró efectos positivos (Guanais and Macinko 2009).

El aumento de prácticas preventivas se asoció a una reducción de internación por CSAP de 29% (IC95% 5–33%) (Falik et al. 2001) y a una reducción del 43% de hospitalizaciones evitables (Pittard, Laditka, and Laditka 2009). Asimismo otros dos estudios mostraron efectos positivos (Mendonca et al. 2011; Lavoie et al. 2011).

3.3.2 Tipo de cobertura

Los 9 estudios de EE.UU. que evaluaron ampliación de la cobertura de seguros de salud, como Medicare o Medicaid, mostraron efectos positivos de diferente magnitud en término de hospitalizaciones evitables (Saha et al. 2007; Pappas et al. 1997; Josephson and Karcz 1997; Culler, Parchman, and Przybylski 1998; Clark Paramore and Elixhauser 1999; Buchmueller et al. 2005; Bindman et al. 2005; Backus et al. 2002; Afendulis et al. 2011).

3.3.3 Tipo y número de proveedores de salud

De los 8 estudios relacionados 5 encontraron efectos positivos (Shi et al. 1999; Franks, Cameron, and Bertakis 2003; Laditka, Laditka, and Probst 2005; Friedman and Basu 2001; Weinberger, Oddone, and Henderson 1996). Dos no identificaron que el tipo de médico

tuviera efectos (Casanova and Starfield 1995; Casanova, Colomer, and Starfield 1996) y otro no encontró que el mayor número de médicos y no médicos, educación y seguimiento, tuviera efectos positivos (Weinberger, Oddone, and Henderson 1996).

Dos de los estudios positivos mostraron que tener médico de AP se asoció a menores tasas de internaciones por CSAP (Shi et al. 1999; Franks, Cameron, and Bertakis 2003). Otros dos mostraron que proveer un mayor número de médicos de AP se asoció a reducciones en las tasas de hospitalización por CSAP (Laditka, Laditka, and Probst 2005; Friedman and Basu 2001). Aumentos de 20% de médicos de AP cada 1000 habitantes redujeron 2,1% la tasa de hospitalización por CSAP (Friedman and Basu 2001).

Otro estudio de EE.UU. mostró que las áreas con mayor proporción de profesionales no médicos que médicos tienen tasas más bajas de HECSAP (Mobley et al. 2006).

3.3.4 Proveer cuidados apropiados

Dos estudios mostraron efectos positivos (Hakim and Bye 2001; Tom et al. 2010) y dos no lo hicieron (Lee and Learned 2002; Pittard, Laditka, and Laditka 2007). En niños con enfermedades crónicas, una alta adherencia a cuidados apropiados, independientemente de la continuidad del cuidado, estuvo asociada con un menor riesgo de CSAP (RR 0,53; IC 95% 0,40 - 0,67) (Tom et al. 2010).

3.3.5 Ampliar la disponibilidad horaria

De los tres estudios españoles que evaluaron la ampliación de la disponibilidad horaria a través de un nuevo modelo de atención, dos mostraron efecto positivo (Caminal Homar et al. 2001; Bermudez-Tamayo et al. 2004) y uno no (Casanova Matutano et al. 1998).

3.3.6 Ampliar la accesibilidad

Un estudio de Brasil observó una tendencia a la reducción de tasas en neumonía en < de 5 y > de 60 años y de diabetes, no hubo cambios en diarrea (Elias et al. 2008). Si bien otro estudio español no halló diferencias, este encontró menores tasas de hospitalizaciones en población adscrita a los médicos y enfermeros (Marquez-Calderon et al. 2003a).

3.3.7 Otras características de la APS

En un estudio americano el menor tiempo de espera tuvo una relación positiva estadísticamente significativa con la posibilidad hospitalización por CSAP (Prentice and Pizer 2008). Un estudio inglés de soporte a pacientes vulnerables no tuvo poder estadístico y no fue concluyente (Jiwa et al. 2002). En un ensayo aleatorizado en EE.UU., los pacientes

participantes de un programa de automanejo de enfermedades crónicas tuvieron menor tasa de hospitalización que los del grupo control (Lorig et al. 1999).

4. Conclusión

Luego de un proceso de selección que integró la frecuencia de uso de las listas de condiciones sensibles a atención primaria y la frecuencia de egresos hospitalarios se identificaron las 10 condiciones que podrían ser utilizadas como posibles indicadores de calidad de APS: Neumonía bacteriana, Insuficiencia cardíaca congestiva, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Asma, Diabetes, Gastroenteritis, Hipertensión, Infecciones urinarias/renales, Angina de pecho y Celulitis.

Hay varias características fundamentales de la atención primaria se asocian con un menor riesgo de hospitalización por condiciones sensibles por atención primaria, sin embargo la calidad metodológica de los mismos y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados (probablemente en conglomerados o clusters) no permite aseverarlo con certeza. Sin embargo, existen elementos que sugieren que las recomendaciones de políticas de salud podrían orientarse a la profundización de la atención primaria en salud particularmente mediante la ampliación del número de proveedores, mayor accesibilidad a los servicios, aumento de la disponibilidad horaria. Asimismo como otras características típicas de la atención primaria como ser la continuidad de atención, la APS basada en la familia y orientada a la comunidad y el aumento de prácticas preventivas.

Figura 1 Flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.

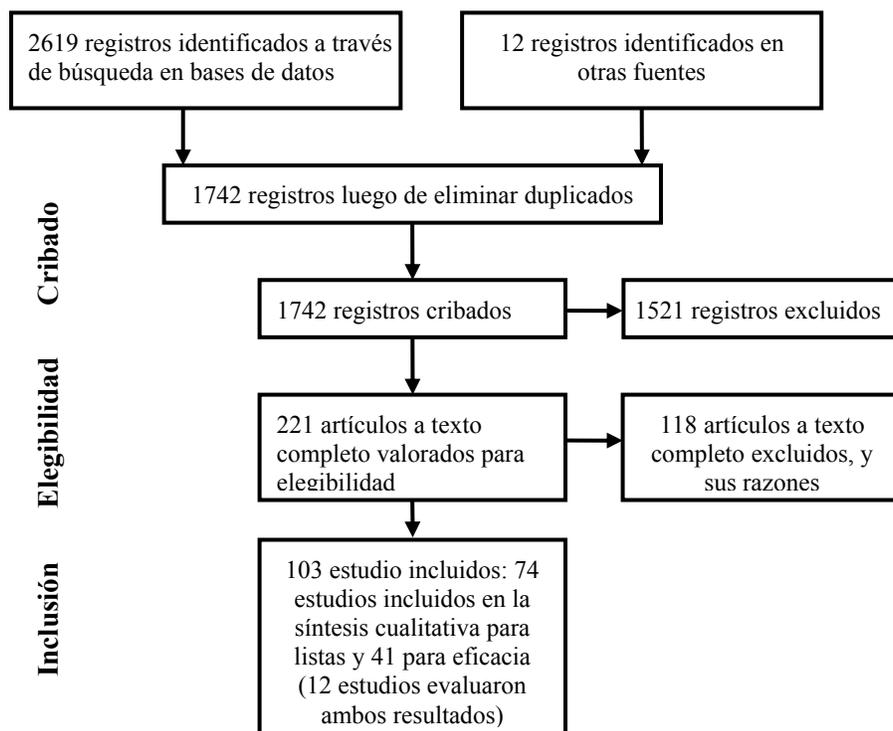


Tabla 1 Lista de estudios utilizaron o crearon listas de HECSAP

Estudio (Autor año de publicación)	
1. Agabiti 2009	38. Korenbrot 2009
2. Agha 2007	39. Laditka 2006
3. Alfradique 2009	40. Laditka, 2009
4. Balogh 2010	41. Lavoie 2011
5. Basu 2008	42. Lavoie2010
6. Basu, 2010	43. Levy Merrick 2011
7. Berry 2011	44. Macinko 2010
8. Biello 2010	45. Magan 2008
9. Bottle 2006	46. Magan 2011
10. Brown 2001	47. McCusker2010
11. Cable 2002	48. Mendonca 2011
12. Caldeira 2011	49. Menec 2006
13. Caminal 2001	50. Millett 2010
14. Caminal 2001	51. Moura 2010
15. Caminal 2004	52. Nedel 2008
16. Carlo 2010	53. Pappas 1997
17. Casanova1995	54. Parker2000
18. Chang 2008	55. Peterson 2011
19. Chang 2009	56. Pirani 2006
20. Chang 2011	57. Pittard 2007
21. Chen 2007.	58. Pittard2008
22. Chen 2009	59. Prentice 2008
23. Chen2007	60. Probst 2009
24. Chew 2011	61. Purdy 2009
25. Cousineau 2008	62. Ricketts2001
26. Culler 1998	63. Rizza, 2007
27. Dias da costa 2010	64. Roos, 2005
28. Disano 2010	65. Saha 2007
29. Falik 2001	66. Sanchez 2008
30. Falik 2006	67. Schootman 2008
31. Finegan 2010	68. Siegrist 2003
32. Fiorentini 2011	69. Tang 2010
33. Gill1998	70. Tom 2010
34. Guttmann2010	71. Valenzuela López 2007
35. Hossain 2009	72. Walker 2009
36. Howard 2007	73. Zeng 2006
37. Huang 2009	74. Zhang 2006

Tabla 2 Matriz de CSAP por estudio

# EROS	ID	Lista	Métodos de selección o si usó fuente	Codificación
61470	Agabiti2009	Creó	No explicó	ICD-9
61469	Agha 2007	Usó	Billings 1996	
61456	Alfradique 2009	Creo	MEDLINE e SciELO, descriptores “avoidable hospital conditions”, “hospitalization”, “ambulatory care sensitive conditions”, “preventable hospitalization”, etc”	ICD-10
61400	Balogh 2010	Creó	Consenso	No dice
61385	Basu 2008	Creo	basado en lista existentes de HECSAP de Nueva Zelandia	
61377	Basu 2010	Usó	Basu 2007; Billings 1993; McCall 2004	
61354	Berry 2011	Uso	AHRQ 2007	
61346	Biello 2010	Usó	AHRQ 2007	
61310	Bottle 2006	Usó	Billings 1995	ICD-10
61286	Brown 2001	Creo	Panel Delphi	ICD-9
61286	Brown 2001	Creo	Panel Delphi modificado	ICD-9
61286	Brown 2001	Creo	Encuesta a panel	ICD-9
61269	Cable 2002	Usó	Bindman 1995	ICD-9
61268	Caldeira 2011	Usó	Lista brasilera CSAP (Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 221, de 17 de abril de 2008. Ministério da Saúde)	ICD 10
61257	Caminal 2001	Usó	Se utilizó el listado exhaustivo de códigos de diagnóstico de CSAP identificado en la literatura. (22 categorías)	ICD 9
61256	Caminal 2001	Creo	Códigos de Weissman y Solberg 1992 primer lista de 87 CSAP Luego panel de 44 expertos.	
61253	Caminal 2004	Creo	Códigos de Weissman y Solberg 1992 . Luego panel de expertos.	ICD 9
61242	Carlo 2010	Usó	Billings 1993	
61225	Casanova1995	Usó	Billings 1989	ICD-9
61207	Chang 2008	Uso	AHRQ 2004	ÍCD-9
61206	Chang 2009	Creó	Los calculan a partir del Patient discharge records (2002 Tennessee’s Hospital Discharge Data System).	
61205	Chang 2011	Uso	No explica	Not stated
61193	Chen 2007.	Uso	AHRQ	ICD-9
61192	Chen 2009	Uso	No explica	ICD-9
61194	Chen2007	Usó	No explica	
61187	Chew 2011	Usó	AHRQ (13 CSAP)	ICD-9
61137	Cousineau 2008	Usó	AHRQ	
61125	Culler 1998	Uso	Usó los términos de búsqueda de Billings 1993	ICD-9
61085	Dias da costa 2010	Usó	Billings 1993, Weissman 1992 y Bindman 1994	ICD 9 e ICD 10
61076	Disano 2010	Usó	Billings 1996	
61014	Falik 2001	Creo	Seleccionaron 20 HECSAP	ICD-9
61015	Falik 2006	Uso	Falik 2000; Millman 1993; Pappas 1997	ICD-9

60992	Finegan 2010	Creó	AHRQ, CMS8, McCall 2004 y Caminal 2004. Luego Panel 7 expertos.	ICD 9
60990	Fiorentini 2011	Usó	Billings 1993; Caminal 2004	ICD 9
60935	Gill1998		No explica	
60883	Guttmann2010	Usó	AHRQ 2007	
60800	Hossain 2009	Usó	IOM: Millman 1993, AHRQ 2008	
60799	Howard 2007	Usó	IOM (Institute of Medicine and the Massachusetts Rate Setting Commission, Milman 1993, Baker 1994.	
60795	Huang 2009	Uso	AHRQ 2004	ICD-9
60668	Korenbrodt 2009	Creo	No explica	Not stated
60649	Laditka 2006	Usó	Billings 1993	
60646	Laditka 2009	Usó	AHRQ 2001	
60626	Lavoie 2011	Creo	Canadian Institute Health Information (2006, 2007), Victorian Government Department of Human Resources Division 2001). Para refinar la definición (Martens 2002, 2005; Shah2003)	ICD-9 and ICD-10 (depending the year)
60461	Levy Merrick 2011	Uso	AHRQ 2008	ICD-9
60544	Macinko 2010	Usó	Alfradique 2010	
60536	Magan 2008	uso	Caminal 2001	
60537	Magan 2011	Usó	Caminal 2001	
60489	McCusker2010	USó	Bindman 1995	
60467	Mendonca 2011	Uso	Alfradique 2009	
60466	Menec 2006	Uso	Billings 1993. Un panel de médicos identificó 28 HECSAP	Not stated
60453	Millett 2010	Uso	AHRQ	
60424	Moura 2010	Usó	Lista brasileira CSAP (Portaria 221/MS de 17 de abril de 2008) y número de internaciones registradas en SIH/SUS	
60396	Nedel 2008	Uso	Lista brasileira de CSAP. Ministerio de salud Bello Horizonte	ICD-10
64495	Pappas 1997	Uso	Weissman 1992	
60328	Parker2000	Creó	Billings 1993	ICD-9
60301	Peterson 2011	Uso	No explica	ICD-9
60290	Pirani 2006	Creo	Selección de la literatura	ICD 9
60287	Pittard 2007	Usó	Falik 2000	ICD-9
60286	Pittard2008	Usó	Falik 2001	no dice
60266	Prentice 2008	Usó	AHRQ	ÍCD-9
60260	Probst 2009	Usó	AHRQ 2007	
60257	Purdy 2009	Creo	Búsqueda en MEDLINE, CINAHL, EMBASE, AMED Cochrane collaboration y DARE	ICD-10
60219	Ricketts2001	Creó	No explica	ICD-9
60209	Rizza, 2007	Usó	AHRQ	ICD-9
60191	Roos, 2005	Usó	Billings 1993	ICD-9

60159	Saha 2007	Usó	7 CSAP (no explica)	ICD-9
60151	Sanchez 2008	Uso	Billings 1993	Not stated
60116	Schootman 2008	Uso	Culler 1998 y Weissman 1992	ICD-9
60067	Siegrist 2003	Usó	AHRQ 2001	
59985	Tang 2010	Usó	AHRQ 2007	
59961	Tom 2010	Usó + Agregó	AHRQ 2008	ICD-9
59931	Valenzuela López 2007	Usó	Caminal 2003	ICD 9
59887	Walker 2009	Creo	Panel de 9 expertos (http:// links.lww.com/A631)	ICD-9
59800	Zeng 2006	Usó	McCall 2001	ICD-9
59797	Zhang 2006	Uso	Millman 1993	Not stated

Tabla 3 Ranking de las 10 CSAP más utilizadas y de mayor tasa de internación

1	Neumonía bacteriana
2	Insuficiencia cardíaca congestiva
3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4	Asma
5	Diabetes
6	Gastroenteritis
7	Hipertensión
8	Infecciones urinarias/renales
9	Angina de pecho
10	Celulitis

Tabla 4 Distribución de estudios por País

País	n	N	%
EEUU	30	41	73%
España	6	41	15%
Brasil	3	41	7%
Canada	1	41	2%
Inglaterra	1	41	2%
Total	41	41	100%

Tabla 5 Distribución de estudios por diseño

Diseño	n	N	%
Corte transversal	15	41	37%
Cohorte retrospectiva	9	41	22%
Ecológico	4	41	10%
Ensayo aleatorizado	3	41	7%
Antes después	2	41	5%
Caso-control	2	41	5%
Serie de Tiempo	2	41	5%
Análisis espacial	1	41	2%
Ensayo no aleatorizado	1	41	2%
Cohorte prospectiva	1	41	2%
Revisión Sistemática	1	41	2%
Total	41	41	100%

Tabla 6 Distribución de estudios por componente de APS

Componente de APS	n	N	%
Profundización de la APS	12	41	29%
Tipo de cobertura	9	41	22%
Tipo y N° de proveedores de salud	8	41	20%
Mayores cuidados apropiados	4	41	10%
Mayor disponibilidad horaria	3	41	7%
Mayor accesibilidad a equipos de salud familiar	2	41	5%
Menor Tiempo de espera	1	41	2%
Mayor soporte a pacientes vulnerables	1	41	2%
Programa de automanejo de enfermedades crónicas	1	41	2%
Total	41	41	100%

Tabla 7 Principales características de los estudios que exploraron potencial eficacia previniendo HECSAP

Autor Año de publicación	País	N	Nivel de agregación	Franja etaria	Cantidad de CSAP
Mobley 2006	EEUU	6455	Área Básica de Salud	65+	11
Caminal 2001	España	161	Área Básica de Salud	Todas	22
Casanova 1998	España	23	Áreas de Salud	0-14	21
Falik 2001	EEUU	48738	Individual	0-64	20
Gadomski 1998	EEUU	-	Individual	<19	18
Casanova 1995	España	-	Individual	0-15	21
Steiner 2003	EEUU	-	Individual	<3	6
Jiwa 2002	Inglaterra	-	Individual	75+	14
Gill & Mainous 1998	EEUU	-	Individual	1-64	17
Hakim&Bye 2001	EEUU	-	Individual	<2	4
Kane 2006	EEUU	5722	Personas-mes	65+	4
Gill 1997	EE.UU.	22862	Individual	0-64	17
Elias 2008	Brasil	160.078	Municipio	varias	5
BermúdezTamayo 2004	España	-	Municipio	Todas	6
Márquez-Calderón 2003	España	34	Municipio/Área Básica de Salud	Todas	29
Mendonca 2011	Brasil	1539987	Municipio	Todas	20
Franks 2003	EE.UU.	31994 (1er año) y 80723 (el 4to año)	Individual	21-64	6
Josephson 1997	EE.UU.	22136 vs 38030	-	-	-
Tom 2010	EE.UU.	36944	-	La media es de 14 meses	5
Saha 2007	EE.UU.	197389	Provincia (es en Oregon)	18-64	7
Pittard 2007	EE.UU.	4069 vs 32593	-	<2 años	-
Lee 2002	EE.UU.	2054	Municipio	<1 año	6
Pappas 1997	EE.UU.	192734	Nación	Todas	12

Friedman 2001	EE.UU.	-	Condado	<5 años	10
San Agustin 1976	EE.UU.	300000	Individual	Adultos	4
Lorig 1999	EE.UU.	952	Individual	40-90	7
Culler 1998	EE.UU.	-	Individual	-	-
Fitzgerald 1994	EE.UU.	668	Individual	45+	4
Afendulis 2011	EEUU	20.000.000	Provincia	60 +	8
Laditka 2005	EE.UU.	-	Provincia	Todas	13
Bindman 2005	EE.UU.	-	Provincia	-	-
Backus 2002	EE.UU.	-	Provincia	18-64	5
Buchmueller 2005	EE.UU.	-	Nacional	Todas	-
Weinberger 1996	EE.UU.	1396 pacientes gravemente enfermos	Individual	Todas	3
Lavoie 2011	Canadá	-	-	-	-
Prentice 2008	EEUU	43.8	Individual	65+	NA
Shi 1999	EEUU	169.615	Provincia	Todas	20
Guanais 2009	Brasil	NA	Municipio	Todas	7
Pittard 2009	EEUU	45.768	Provincias	Población pediátrica	8
Paramore 1999	EEUU	NA	Centro de salud	Todas	5
Casanova 1996	España	-	-	-	-

Tabla 8 Resumen de Eficacia de intervenciones basadas en APS en la reducción de hospitalizaciones evitables como conjunto

Componente de APS	↓ HECSAP / N estudios	Principales resultados
Profundización de la APS	7 / 12	
- Atención ambulatoria integrada	Agustin 1976	-41,6% HE x HTA (P <0.05) -40,5% HE x DBT (P <0.01)
- Continuidad de atención	Gill 1998	↓ HECSAP crónicas (OR 0,54; IC95% 0,34-0,88) pero no las agudas
- Orientada a la familia y la comunidad	Guanais 2009	↓ HECSAP x DBT y problemas respiratorios
- Más prácticas preventivas	Falik 2001	-20% (IC95% 5-33%) de HECSAP
	Pittard 2009	-43% de HECSAP
	Mendonca 2011	-18% HECSAP
	Lavoie 2011	↓ HECSAP (P <0.05)
Tipo de cobertura (Ampliación de la cobertura Ej: Medicare o	9/9	↓ HECSAP de diferente magnitud
Tipo y N° de proveedores de salud	5/8	
- Tener médico de AP	Shi 1999	-24% (IC95% 23-25%) de HECSAP
	Franks 2003	
- Mayor número de médicos de AP	Laditka 2005	Aumentos de 20% de médicos de AP ⁻ 2,1% las HECSAP
	Friedman 2001	
- Mayor relación no médico/médico	Mobley 2006	Coefficiente -38,23 (P <0,01) de HECSAP
Cuidados apropiados	2/4	
- Alta adherencia a cuidados apropiados	Hakim 2001	-48% (IC95% 45-50%) en California a -30% (IC95% 21-31%) en Michigan
	Tom 2010	-47% (IC95% 33-60%) de HECSAP
Mayor disponibilidad horaria	2/3	
- Modelo reconvertido	Caminal 2001	-14% (IC95% 12-17%) HECSAP
	Bermudez 2004	-14% (hombres) y -32% (mujeres) de HECSAP
Ampliar la accesibilidad	Elias 2008	↓ neumonías y DBT
	Marquez-Calderon	↓ HECSAP en población adscrita a médicos y enfermeros
Menor tiempo de espera	Prentice 2008	Rrelación directa (especialmente < 29 días).
Soporte a pacientes vulnerables	Jiwa 2002	inconcluyente por bajo poder estadístico
Programa de automanejo de enfermedades crónicas	Lorig 1999	↓ HECSAP y ⁻ LOS

Referencias

- (CREST), Clinical Resource Efficiency Support Team. 2005. Guidelines on the management of cellulitis in adults. www.crestni.org.uk.
- Abdulla, J., L. Kober, E. Christensen, and C. Torp-Pedersen. 2006. "Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure--a meta-analysis." *Eur J Heart Fail* no. 8 (5):522-31. doi: S1388-9842(05)00292-8 [pii]
10.1016/j.ejheart.2005.10.012.
- Abrams, J. . . 2005. "Chronic stable angina." *N Engl J Med* no. 352:10.
- Afendulis, C. C., Y. He, A. M. Zaslavsky, and M. E. Chernew. 2011. "The impact of medicare part d on hospitalization rates." *Health Serv Res*:1022-38. doi: 10.1111/j.1475-6773.2011.01244.x [doi].
- Agusti, A., S. Bonet, J. M. Arnau, X. Vidal, and J. R. Laporte. 2003. "Adverse effects of ACE inhibitors in patients with chronic heart failure and/or ventricular dysfunction : meta-analysis of randomised clinical trials." *Drug Saf* no. 26 (12):895-908. doi: 26124 [pii].
- Agustin, M. S., L. Goldfrank, R. Matz, C. Suberman, D. Hamerman, R. Bloom, and D. Pitter. 1976. "Reorganization of ambulatory health care in an urban municipal hospital. Primary care and its impact on hospitalization." *Arch Intern Med*:1262-6.
- Ahmed, A., M. W. Rich, J. L. Fleg, M. R. Zile, J. B. Young, D. W. Kitzman, T. E. Love, W. S. Aronow, K. F. Adams, Jr., and M. Gheorghide. 2006. "Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial." *Circulation* no. 114 (5):397-403. doi: CIRCULATIONAHA.106.628347 [pii]
10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
- AHQR Quality Indicators –Guide to Patient Safety Indicators. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. [Versión 2.1. Revisión 3, (January 17, 2005) AHRQ Pub 03R203.].
- Almirall, J., I. Bolibar, J. Vidal, G. Sauca, P. Coll, B. Niklasson, M. Bartolome, and X. Balanzo. 2000. "Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study." *Eur Respir J* no. 15 (4):757-63.

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2008. "Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women." In *ACOG practice bulletin; no. 91*. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).
- Amsallem, E., C. Kasparian, G. Haddour, J. P. Boissel, and P. Nony. 2005. "Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure." *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD002230. doi: 10.1002/14651858.CD002230.pub2.
- Amsberg, S., T. Anderbro, R. Wredling, J. Lisspers, P. E. Lins, U. Adamson, and U. B. Johansson. 2009. "A cognitive behavior therapy-based intervention among poorly controlled adult type 1 diabetes patients--a randomized controlled trial." *Patient Educ Couns* no. 77 (1):72-80. doi: S0738-3991(09)00032-9 [pii] 10.1016/j.pec.2009.01.015.
- Ansari, Z., J. N. Laditka, and S. B. Laditka. 2006. "Access to health care and hospitalization for ambulatory care sensitive conditions." *Med Care Res Rev* no. 63 (6):719-41. doi: 63/6/719 [pii] 10.1177/1077558706293637.
- Appel, L.J., M.W. Brands, and S.R. Daniels. 2006. "Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association." *Hypertension* no. 47.
- Arredondo, A., and A. Zuniga. 2006. "Epidemiologic changes and economic burden of hypertension in Latin America: evidence from Mexico." *Am J Hypertens* no. 19 (6):553-9. doi: S0895-7061(06)00045-8 [pii] 10.1016/j.amjhyper.2005.10.028 [doi].
- Aviles-Santa, L., J. Sinding, and P. Raskin. 1999. "Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Ann Intern Med* no. 131 (3):182-8. doi: 199908030-00004 [pii].
- Backus, L., M. Moron, P. Bacchetti, L. C. Baker, and A. B. Bindman. 2002. "Effect of managed care on preventable hospitalization rates in California." (0025-7079 (Print); 0025-7079 (Linking)):315-24.
- Bailey, E., and D. Kroshinsky. 2011. "Cellulitis: diagnosis and management." *Dermatol Ther* no. 24 (2):229-39. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01398.x.

- Baker, W. L., C. I. Coleman, J. Kluger, K. M. Reinhart, R. Talati, R. Quercia, O. J. Phung, and C. M. White. 2009. "Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease." *Ann Intern Med* no. 151 (12):861-71. doi: 151/12/861 [pii]
10.1059/0003-4819-151-12-200912150-00162.
- Barceló, Alberto, and Swapnil Rajpathak. 2001. "Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas." *Revista Panamericana de Salud Pública* no. 10:300-308.
- Barnard, K. D., C. E. Lloyd, and T. C. Skinner. 2007. "Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes." *Diabet Med* no. 24 (6):607-17. doi: DME2120 [pii]
10.1111/j.1464-5491.2007.02120.x.
- Bartlett, J. G., and L. M. Mundy. 1995. "Community-acquired pneumonia." *N Engl J Med* no. 333 (24):1618-24. doi: 10.1056/NEJM199512143332408.
- Beck, R. W., I. B. Hirsch, L. Laffel, W. V. Tamborlane, B. W. Bode, B. Buckingham, P. Chase, R. Clemons, R. Fiallo-Scharer, L. A. Fox, L. K. Gilliam, E. S. Huang, C. Kollman, A. J. Kowalski, J. M. Lawrence, J. Lee, N. Mauras, M. O'Grady, K. J. Ruedy, M. Tansey, E. Tsalikian, S. A. Weinzimer, D. M. Wilson, H. Wolpert, T. Wysocki, and D. Xing. 2009. "The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes." *Diabetes Care* no. 32 (8):1378-83. doi: dc09-0108 [pii]
10.2337/dc09-0108.
- Bermudez-Tamayo, C., S. Marquez-Calderon, M. M. Rodriguez del Aguila, E. Perea-Milla Lopez, and J. Ortiz Espinosa. 2004. "[Organizational characteristics of primary care and hospitalization for to the main ambulatory care sensitive conditions]." *Aten Primaria*:305-11. doi: 13059762 [pii].
- Betterle, C., F. Zanette, B. Pedini, F. Presotto, L. B. Rapp, C. M. Monciotti, and F. Rigon. 1984. "Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives." *Diabetologia* no. 26 (6):431-6.
- Billings, J., G. M. Anderson, and L. S. Newman. 1996. "Recent findings on preventable hospitalizations." *Health Aff (Millwood)* no. 15 (3):239-49.

- Billings, J., L. Zeitel, J. Lukomnik, T. S. Carey, A. E. Blank, and L. Newman. 1993. "Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City." *Health Aff (Millwood)* no. 12 (1):162-73.
- Bindman, A. B., A. Chattopadhyay, D. H. Osmond, W. Huen, and P. Bacchetti. 2005. "The impact of Medicaid managed care on hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions." *Health Serv Res*:19-38. doi: HESR340 [pii].
- Bindman, A. B., K. Grumbach, D. Osmond, M. Komaromy, K. Vranizan, N. Lurie, J. Billings, and A. Stewart. 1995. "Preventable hospitalizations and access to health care." *JAMA* no. 274 (4):305-11.
- Birkeland, K. I., K. Furuseth, A. Melander, P. Mowinckel, and S. Vaaler. 1994. "Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months." *Diabetes Care* no. 17 (1):45-9.
- Bolli, G. B., D. Kerr, R. Thomas, E. Torlone, A. Sola-Gazagnes, E. Vitacolonna, J. L. Selam, and P. D. Home. 2009. "Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study." *Diabetes Care* no. 32 (7):1170-6. doi: dc08-1874 [pii] 10.2337/dc08-1874.
- Bousquet, J., J. Knani, H. Dhivert, A. Richard, A. Chicoye, J. E. Ware, Jr., and F. B. Michel. 1994. "Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire." *Am J Respir Crit Care Med* no. 149 (2 Pt 1):371-5.
- Brasil., Ministerio de Salud de. 2011. *Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito segundo capítulo CID-10 2010* [cited 15/11/2011 2011]. Available from www.datasus.gov.br.
- Brophy, J. M., L. Joseph, and J. L. Rouleau. 2001. "Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis." *Ann Intern Med* no. 134 (7):550-60. doi: 200104030-00008 [pii].
- Brown, S. A., A. A. Garcia, K. Kouzekanani, and C. L. Hanis. 2002. "Culturally competent diabetes self-management education for Mexican Americans: the Starr County border health initiative." *Diabetes Care* no. 25 (2):259-68.

- Bryce, J., C. Boschi-Pinto, K. Shibuya, and R. E. Black. 2005. "WHO estimates of the causes of death in children." *Lancet* no. 365 (9465):1147-52. doi: S0140-6736(05)71877-8 [pii]
10.1016/S0140-6736(05)71877-8.
- Buch, P., S. Rasmussen, S. Z. Abildstrom, L. Kober, J. Carlsen, and C. Torp-Pedersen. 2005. "The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years." *Eur Heart J* no. 26 (2):145-52. doi: ehi021 [pii]
10.1093/eurheartj/ehi021.
- Buchmueller, T. C., K. Grumbach, R. Kronick, and J. G. Kahn. 2005. "The effect of health insurance on medical care utilization and implications for insurance expansion: a review of the literature." *Med Care Res Rev*:3-30. doi: 62/1/3 [pii].
- Calle, J. E., P. Parra, R. Gomis, T. Ramon, and A. Mas. 2006. "Hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions in the Region of Murcia (Spain). [Spanish] Hospitalizaciones por ambulatory care sensitive conditions en la Region de Murcia." *Revista de Calidad Asistencial* no. 21 (4):178-186.
- Caminal Homar, J., B. Starfield, E. Sanchez Ruiz, E. Hermosilla Perez, and M. Martin Mateo. 2001. "[Primary health care and hospitalizations in ambulatory care sensitive conditions in Catalonia]." *Rev Clin Esp*:501-7.
- Casanova, C., C. Colomer, and B. Starfield. 1996. "Pediatric hospitalization due to ambulatory care-sensitive conditions in Valencia (Spain)." *Int J Qual Health Care*:51-9. doi: 1353450595000747 [pii].
- Casanova, C., and B. Starfield. 1995. "Hospitalizations of children and access to primary care: a cross-national comparison." *Int J Health Serv*:283-94.
- Casanova Matutano, C., R. Peiro Perez, G. Barba Albos, X. Salvador Vilalta, J. Colomer Revuelta, and M. J. Torregrosa Bertet. 1998. "[Avoidable pediatric hospitalization in the Community of Valencia and Catalonia]." *Hospitalizacion pediatrica evitable en la Comunidad Valenciana y Cataluna*. (0213-9111 (Print); 0213-9111 (Linking)):160-8.

- Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2006. "Evidence-based clinical care guideline for acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months through 5 years." In: Cincinnati (OH).
- Clark Paramore, L., and A. Elixhauser. 1999. "Assessment of Quality of Care for Managed Care and Fee-For-Service Patients Based on Analysis of Avoidable Hospitalizations." *Value in Health*:258-268.
- Cleland, J. G., I. Findlay, S. Jafri, G. Sutton, R. Falk, C. Bulpitt, C. Prentice, I. Ford, A. Trainer, and P. A. Poole-Wilson. 2004. "The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure." *Am Heart J* no. 148 (1):157-64. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.010 S000287030400136X [pii].
- Cleophas, T. J., and R. van Marum. 2001. "Meta-analysis of efficacy and safety of second-generation dihydropyridine calcium channel blockers in heart failure." *Am J Cardiol* no. 87 (4):487-90, A7-8. doi: S0002-9149(00)01413-2 [pii].
- Cohn, J. N., D. G. Archibald, S. Ziesche, J. A. Franciosa, W. E. Harston, F. E. Tristani, W. B. Dunkman, W. Jacobs, G. S. Francis, K. H. Flohr, and et al. 1986. "Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study." *N Engl J Med* no. 314 (24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
- Cohn, J. N., S. O. Goldstein, B. H. Greenberg, B. H. Lorell, R. C. Bourge, B. E. Jaski, S. O. Gottlieb, F. McGrew, 3rd, D. L. DeMets, and B. G. White. 1998. "A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators." *N Engl J Med* no. 339 (25):1810-6. doi: 10.1056/NEJM199812173392503.
- Cokkinos, D. V., G. C. Haralabopoulos, J. B. Kostis, and P. K. Toutouzas. 2006. "Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study." *Eur J Heart Fail* no. 8 (4):428-32. doi: S1388-9842(06)00064-X [pii] 10.1016/j.ejheart.2006.02.012.
- Collaboration, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists', and .F Turnbull. 2008. "Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials." *BMJ* no. 336.

- Costa, B., and C. Pinol. 1997. "Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: a randomised-multicentric trial in primary health-care. Diabetes and Acarbose Research Group." *Diabetes Res Clin Pract* no. 38 (1):33-40. doi: S0168822797000831 [pii].
- Cox, N. H., G. B. Colver, and W. D. Paterson. 1998. "Management and morbidity of cellulitis of the leg." *J R Soc Med* no. 91 (12):634-7.
- Cryer, D. R., S. P. Nicholas, D. H. Henry, D. J. Mills, and B. V. Stadel. 2005. "Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study." *Diabetes Care* no. 28 (3):539-43. doi: 28/3/539 [pii].
- Culler, S. D., M. L. Parchman, and M. Przybylski. 1998. "Factors related to potentially preventable hospitalizations among the elderly." *Med Care*:804-17.
- Curtis, L. H., D. J. Whellan, B. G. Hammill, A. F. Hernandez, K. J. Anstrom, A. M. Shea, and K. A. Schulman. 2008. "Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003." *Arch Intern Med* no. 168 (4):418-24. doi: 168/4/418 [pii]
10.1001/archinternmed.2007.80.
- Cutler, J.A., P.D. Sorlie, and M. Wolz. "Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004." *Hypertension* no. 52.
- Czaja, C. A., and T. M. Hooton. 2006. "Update on acute uncomplicated urinary tract infection in women." *Postgrad Med* no. 119 (1):39-45.
- Czaja, C. A., D. Scholes, T. M. Hooton, and W. E. Stamm. 2007. "Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis." *Clin Infect Dis* no. 45 (3):273-80. doi: CID50106 [pii]
10.1086/519268.
- Channon, S. J., M. V. Huws-Thomas, S. Rollnick, K. Hood, R. L. Cannings-John, C. Rogers, and J. W. Gregory. 2007. "A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes." *Diabetes Care* no. 30 (6):1390-5. doi: dc06-2260 [pii]
10.2337/dc06-2260.

- Charpentier, G., F. Fleury, M. Kabir, L. Vaur, and S. Halimi. 2001. "Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients." *Diabet Med* no. 18 (10):828-34. doi: 582 [pii].
- Cherry, D.K., E. Hing, D.A. Woodwell, and E. A. . Rechtsteiner. 2006. "National ambulatory medical care survey: 2006 summary National Health Statistics report no 3." In. Hyattsville, MD.
- Chobanian, A., G. Bakris, and H Black. 2003. "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report." *JAMA* no. 289.
- Dagenais, G. R., J. Pogue, K. Fox, M. L. Simoons, and S. Yusuf. 2006. "Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials." *Lancet* no. 368 (9535):581-8. doi: S0140-6736(06)69201-5 [pii]
10.1016/S0140-6736(06)69201-5.
- Dalby-Payne, J. R., and E. J. Elliott. 2011. "Gastroenteritis in children." *Clin Evid (Online)*:pii: 0314. doi: 0314 [pii].
- Dalmau Llorca, M. R., G. Garcia Bernal, C. Aguilar Martin, and A. Palau Galindo. 2003. "[Group versus individual education for type-2 diabetes patients]." *Aten Primaria* no. 32 (1):36-41. doi: 13048853 [pii].
- Davey, P. G., P. B. Clarkson, A. McMahon, and T. M. MacDonald. 1999. "Costs associated with symptomatic systolic heart failure." *Pharmacoeconomics* no. 16 (4):399-407.
- Davies, E. J., T. Moxham, K. Rees, S. Singh, A. J. Coats, S. Ebrahim, F. Lough, and R. S. Taylor. 2010. "Exercise based rehabilitation for heart failure." *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub3.
- Dawber, T.R. . 1980. *The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease.* Cambridge, MA: Harvard University Press.
- de Giuli, F., K. T. Khaw, M. R. Cowie, G. C. Sutton, R. Ferrari, and P. A. Poole-Wilson. 2005. "Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom." *Eur J Heart Fail* no. 7 (3):295-302. doi: S1388-9842(04)00299-5 [pii]
10.1016/j.ejheart.2004.10.017.

- de Wit, M. A., A. M. Hoogenboom-Verdegaal, E. S. Goosen, M. J. Sprenger, and M. W. Borgdorff. 2000. "A population-based longitudinal study on the incidence and disease burden of gastroenteritis and Campylobacter and Salmonella infection in four regions of The Netherlands." *Eur J Epidemiol* no. 16 (8):713-8.
- de Wit, M., H. A. Delemarre-van de Waal, J. A. Bokma, K. Haasnoot, M. C. Houdijk, R. J. Gemke, and F. J. Snoek. 2008. "Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial." *Diabetes Care* no. 31 (8):1521-6. doi: dc08-0394 [pii] 10.2337/dc08-0394.
- Deakin, T. A., J. E. Cade, R. Williams, and D. C. Greenwood. 2006. "Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference." *Diabet Med* no. 23 (9):944-54. doi: DME1906 [pii] 10.1111/j.1464-5491.2006.01906.x.
- Derosa, G., A. Mugellini, L. Ciccarelli, G. Crescenzi, and R. Fogari. 2003. "Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors." *Clin Ther* no. 25 (2):472-84. doi: S0149291803800905 [pii].
- Desai, A. S., J. C. Fang, W. H. Maisel, and K. L. Baughman. 2004. "Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials." *JAMA* no. 292 (23):2874-9. doi: 292/23/2874 [pii] 10.1001/jama.292.23.2874.
- "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." 2010. *Diabetes Care* no. 33 Suppl 1:S62-9. doi: 33/Supplement_1/S62 [pii] 10.2337/dc10-S062.
- Diamond, G., and S. Kaul. 2007. "Courage under fire. On the management of stable coronary disease." *J Am Coll Cardiol* no. 50:6.
- Dills, D. G., and J. Schneider. 1996. "Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group." *Horm Metab Res* no. 28 (9):426-9. doi: 10.1055/s-2007-979831.

- Dimopoulos, K., T. V. Salukhe, A. J. Coats, J. Mayet, M. Piepoli, and D. P. Francis. 2004. "Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker)." *Int J Cardiol* no. 93 (2-3):105-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.001 S0167527303003632 [pii].
- Dracup, K., L. S. Evangelista, M. A. Hamilton, V. Erickson, A. Hage, J. Moriguchi, C. Canary, W. R. MacLellan, and G. C. Fonarow. 2007. "Effects of a home-based exercise program on clinical outcomes in heart failure." *Am Heart J* no. 154 (5):877-83. doi: S0002-8703(07)00602-3 [pii] 10.1016/j.ahj.2007.07.019.
- Draeger, K. E., K. Wernicke-Panten, H. J. Lomp, E. Schuler, and R. Roskamp. 1996. "Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide." *Horm Metab Res* no. 28 (9):419-25. doi: 10.1055/s-2007-979830.
- Dzau, V. J. 1987. "Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure." *Kidney Int* no. 31 (6):1402-15.
- "The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group." 1997. *N Engl J Med* no. 336 (8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
- "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." 1998. *Lancet* no. 352 (9131):854-65. doi: S0140673698070378 [pii].
- "Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group." 1994. *J Pediatr* no. 125 (2):177-88. doi: a56496 [pii].
- "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." 1993. *N Engl J Med* no. 329 (14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

- Egger, M., G. Davey Smith, C. Stettler, and P. Diem. 1997. "Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis." *Diabet Med* no. 14 (11):919-28. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199711)14:11<919::AID-DIA456>3.0.CO;2-A.
- Elias, Evelyn, Fl Magajewski, Atilde, iexcl, and vio. 2008. "A atenÃ§Ã£o primÃ¡ria Ã saÃºde no sul de Santa Catarina: uma anÃ¡lise das internaÃ§Ãµes por condiÃ§Ãµes sensÃ­veis Ã atenÃ§Ã£o ambulatorial, no perÃ­odo de 1999 a 2004." *Rev. bras. epidemiol*:633-647.
- Ellis, D. A., S. Naar-King, M. Frey, T. Templin, M. Rowland, and N. Cakan. 2005. "Multisystemic treatment of poorly controlled type 1 diabetes: effects on medical resource utilization." *J Pediatr Psychol* no. 30 (8):656-66. doi: jsi052 [pii] 10.1093/jpepsy/jsi052.
- Ellis, D. A., J. Yopp, T. Templin, S. Naar-King, M. A. Frey, P. B. Cunningham, A. Idalski, and L. N. Niec. 2007. "Family mediators and moderators of treatment outcomes among youths with poorly controlled type 1 diabetes: results from a randomized controlled trial." *J Pediatr Psychol* no. 32 (2):194-205. doi: jsj116 [pii] 10.1093/jpepsy/jsj116.
- Ellis, D., S. Naar-King, T. Templin, M. Frey, P. Cunningham, A. Sheidow, N. Cakan, and A. Idalski. 2008. "Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months." *Diabetes Care* no. 31 (9):1746-7. doi: dc07-2094 [pii] 10.2337/dc07-2094.
- Ellis Simonsen, S. M., E. R. van Orman, B. E. Hatch, S. S. Jones, L. H. Gren, K. T. Hegmann, and J. L. Lyon. 2006. "Cellulitis incidence in a defined population." *Epidemiol Infect* no. 134 (2):293-9. doi: S095026880500484X [pii] 10.1017/S095026880500484X.
- Ennezat, P.V., J.L. Auffray, J. Darchis, M. Rousselle, X. Gonin, J.M. Aubert, and J.J. Bauchart. 2006. "Is there a role for calcium antagonists when beta-adrenergic blockade therapy is contraindicated in post-myocardial infarction? ." *Therapie* no. 61:5.

- Eriksson, B., C. Jorup-Ronstrom, K. Karkkonen, A. C. Sjoblom, and S. E. Holm. 1996. "Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects." *Clin Infect Dis* no. 23 (5):1091-8.
- Esposito, K., D. Giugliano, F. Nappo, and R. Marfella. 2004. "Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus." *Circulation* no. 110 (2):214-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66
01.CIR.0000134501.57864.66 [pii].
- Ezekowitz, J. A., P. W. Armstrong, and F. A. McAlister. 2003. "Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials." *Ann Intern Med* no. 138 (6):445-52. doi: 200303180-00007 [pii].
- Ezekowitz, J. A., and F. A. McAlister. 2009. "Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials." *Eur Heart J* no. 30 (4):469-77. doi: ehn543 [pii]
10.1093/eurheartj/ehn543.
- "FACTS sheet. Assessing the economic impact of obesity and associated chronic diseases: Latin America and the Caribbean." In. 2006. Washington D.C.: Pan American Health Organization. <http://www.dpaslac.org/uploads/1164748750.pdf> (accessed 11/11/11).
- Falik, M., J. Needleman, B. L. Wells, and J. Korb. 2001. "Ambulatory care sensitive hospitalizations and emergency visits: experiences of Medicaid patients using federally qualified health centers." *Med Care*:551-61.
- Feinglos, M., G. Dailey, W. Cefalu, K. Osei, J. Tayek, W. Canovatchel, R. Chaiken, and I. Kourides. 2005. "Effect on glycemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM." *Diabetes Res Clin Pract* no. 68 (2):167-75. doi: S0168-8227(04)00290-6 [pii]
10.1016/j.diabres.2004.09.002.
- Fernández Palomeque, C., J.L. Bardají Mayor, M. Concha Ruiz, J.C. Cordo Mollar, J. Cosin Aguilar, J.M. Magriña Ballara, and R. Melgares Moreno. 2000. " Guías de la práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable." *Rev Esp Cardiol* no. 53.
- Ferrante, D., S. Varini, A. Macchia, S. Soifer, R. Badra, D. Nul, H. Grancelli, and H. Doval. 2010. "Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure:

- DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up." *J Am Coll Cardiol* no. 56 (5):372-8. doi: S0735-1097(10)01903-0 [pii] 10.1016/j.jacc.2010.03.049.
- File, T. M., Jr., and T. J. Marrie. 2010. "Burden of community-acquired pneumonia in North American adults." *Postgrad Med* no. 122 (2):130-41. doi: 10.3810/pgm.2010.03.2130.
- Fine, M. J., M. A. Smith, C. A. Carson, S. S. Mutha, S. S. Sankey, L. A. Weissfeld, and W. N. Kapoor. 1996. "Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis." *JAMA* no. 275 (2):134-41.
- Finkelstein, R., R. S. Fraser, H. Ghezzi, and M. G. Cosio. 1995. "Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers." *Am J Respir Crit Care Med* no. 152 (5 Pt 1):1666-72.
- Fitzgerald, J. F., D. M. Smith, D. K. Martin, J. A. Freedman, and B. P. Katz. 1994. "A case manager intervention to reduce readmissions." *Arch Intern Med*:1721-9.
- Flack, J.M. 2005; 7. 2005. "Clinical trials report. The CAMELOT study. ." *Curr Hypertens Rep* no. 7.
- Flather, M. D., M. C. Shibata, A. J. Coats, D. J. Van Veldhuisen, A. Parkhomenko, J. Borbola, A. Cohen-Solal, D. Dumitrascu, R. Ferrari, P. Lechat, J. Soler-Soler, L. Tavazzi, L. Spinarova, J. Toman, M. Bohm, S. D. Anker, S. G. Thompson, and P. A. Poole-Wilson. 2005. "Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)." *Eur Heart J* no. 26 (3):215-25. doi: ehi115 [pii] 10.1093/eurheartj/ehi115.
- Flather, M. D., S. Yusuf, L. Kober, M. Pfeffer, A. Hall, G. Murray, C. Torp-Pedersen, S. Ball, J. Pogue, L. Moye, and E. Braunwald. 2000. "Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group." *Lancet* no. 355 (9215):1575-81. doi: S0140673600022121 [pii].
- Fosbury, J. A., C. M. Bosley, A. Ryle, P. H. Sonksen, and S. L. Judd. 1997. "A trial of cognitive analytic therapy in poorly controlled type I patients." *Diabetes Care* no. 20 (6):959-64.

- Foundation, World Diabetes. 2011. *Datos acerca de la diabetes* 2011 [cited 7/11/2011 2011]. Available from <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-1171.htm>.
- Fox, K., MA. Alonso García, D. Ardissino, P. Buszman, PG. Camici, F. Crea, and C. Daly. 2006. "Guías sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida." *Rev Esp Cardiol* no. 56.
- Fraker, T.D., S.D. Fihn, and 2002 Writing Committee Members 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. 2007. "2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guideline for the Management of Patients with Chronic Stable Angina." *Circulation* no. 116:10.
- Francis, G. S., S. R. Goldsmith, T. B. Levine, M. T. Olivari, and J. N. Cohn. 1984. "The neurohumoral axis in congestive heart failure." *Ann Intern Med* no. 101 (3):370-7.
- Franks, P., C. Cameron, and K. D. Bertakis. 2003. "On being new to an insurance plan: health care use associated with the first years in a health insurance plan." *Annals of family medicine*:156-161.
- Freemantle, N., P. Tharmanathan, M. J. Calvert, W. T. Abraham, J. Ghosh, and J. G. Cleland. 2006. "Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis." *Eur J Heart Fail* no. 8 (4):433-40. doi: S1388-9842(05)00339-9 [pii] 10.1016/j.ejheart.2005.11.014.
- Friedman, B., and J. Basu. 2001. "Health insurance, primary care, and preventable hospitalization of children in a large state." *Am J Manag Care*:473-81. doi: 581 [pii].
- Fry, A. M., D. K. Shay, R. C. Holman, A. T. Curns, and L. J. Anderson. 2005. "Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002." *JAMA* no. 294 (21):2712-9. doi: 294/21/2712 [pii] 10.1001/jama.294.21.2712.
- Gadomski, A., P. Jenkins, and M. Nichols. 1998. "Impact of a Medicaid primary care provider and preventive care on pediatric hospitalization." *Pediatrics*:E1.

- Gan, W. Q., S. F. Man, A. Senthilselvan, and D. D. Sin. 2004. "Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis." *Thorax* no. 59 (7):574-80.
- Gandhi, M.M., F.C. Lampe, and D.A. Wood. 1995. " Incidence, clinical characteristics, and shortterm prognosis of angina pectoris." *Br Heart J* no. 73.
- Garber, A. J., T. G. Duncan, A. M. Goodman, D. J. Mills, and J. L. Rohlf. 1997. "Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial." *Am J Med* no. 103 (6):491-7. doi: S0002934397002544 [pii].
- Garg, R., and S. Yusuf. 1995. "Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials." *JAMA* no. 273 (18):1450-6.
- Gary, T. L., J. M. Genkinger, E. Guallar, M. Peyrot, and F. L. Brancati. 2003. "Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes." *Diabetes Educ* no. 29 (3):488-501.
- George, J. T., A. P. Valdovinos, I. Russell, P. Dromgoole, S. Lomax, D. J. Torgerson, T. Wells, and J. C. Thow. 2008. "Clinical effectiveness of a brief educational intervention in Type 1 diabetes: results from the BITES (Brief Intervention in Type 1 diabetes, Education for Self-efficacy) trial." *Diabet Med* no. 25 (12):1447-53. doi: DME2607 [pii] 10.1111/j.1464-5491.2008.02607.x.
- Gervas, J., J. Caminal Homar, J. C. Amezcua Goni, A. Alberquilla, M. T. Alonso Salazar, G. Ariza, A. De Blas Llamas, J. Bonis Sanz, R. Bravo Toledo, J. Casajuana Brunet, C. Cervera, J. J. Ojeda, L. M. Garcia Olmos, M. A. Garcia Perez, A. P. Lopez Requena, P. Martin Rodriguez, F. Miguel Garcia, S. Minue Lorenzo, J. J. Munoz Gonzalez, M. A. Nuin Villanueva, L. Palomo Cobos, R. Pastor Sanchez, J. A. Perez Artigues, M. Perez Fernandez, R. Ramos Moreno, M. A. Ripoll Lozano, M. P. Rodriguez Ledo, P. Rodriguez Ramos, J. J. Rodriguez Sendin, R. Sastre De La Fuente, J. Simo Minana, J. M. Solla Camino, J. R. Vazquez Diaz, and C. Violan Fors. 2007. "Hospitalizations by ambulatory care sensitive conditions (ACSC) from the general practitioner/family physician's point of view. [Spanish]

- Las hospitalizaciones por ambulatory care sensitive conditions (ACSC) desde el punto de vista del medico de atencion primaria." *Revista Espanola de Salud Publica* no. 81 (1):7-13.
- Ghanbari, H., G. Dalloul, R. Hasan, M. Daccarett, S. Saba, S. David, and C. Machado. 2009. "Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in women with advanced heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Arch Intern Med* no. 169 (16):1500-6. doi: 169/16/1500 [pii]
10.1001/archinternmed.2009.255.
- Gibbons, R.J., J. Abrams, and K. Chatterjee. 2002. "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the management of Patients with Chronic Stable Angina). ."
- Gill, D., R. Mayou, and M. Dawes. 1999. "Presentation, management and course of angina and suspected angina in primary care." *J Psychosom Res* no. 46.
- Gill, J. M. 1997. "Can hospitalizations be avoided by having a regular source of care?" *Fam Med*:166-71.
- Gill, J. M., and A. G. Mainous 3rd. 1998. "The role of provider continuity in preventing hospitalizations." *Archives of family medicine*:352-357.
- Gillett, M. J. 2009. "International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334." *Clin Biochem Rev* no. 30 (4):197-200.
- Goudswaard, A. N., R. P. Stolk, N. P. Zuithoff, H. W. de Valk, and G. E. Rutten. 2004. "Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care." *Diabet Med* no. 21 (5):491-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01153.x
DME1153 [pii].
- Greenland, P., M.D. Knoll, and J. Stamler. 2003. "Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. ." *JAMA* no. 290.

- Group., World Health Organization; International Society of Hypertension Writing. 2003. "2003 WHO/ISH statement on management of hypertension." *J Hypertens* no. 21:10.
- Guanais, F., and J. Macinko. 2009. "Primary care and avoidable hospitalizations: evidence from Brazil." *J Ambul Care Manage*:115-22. doi: 10.1097/JAC.0b013e31819942e51 [doi].
- Guest, J. F., and A. Morris. 1997. "Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK." *Eur Respir J* no. 10 (7):1530-4.
- Gupta, K., T. M. Hooton, K. G. Naber, B. Wullt, R. Colgan, L. G. Miller, G. J. Moran, L. E. Nicolle, R. Raz, A. J. Schaeffer, and D. E. Soper. 2011. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases." *Clin Infect Dis* no. 52 (5):e103-20. doi: ciq257 [pii] 10.1093/cid/ciq257.
- Hakim, R. B., and B. V. Bye. 2001. "Effectiveness of compliance with pediatric preventive care guidelines among Medicaid beneficiaries." *Pediatrics* no. 108 (1):90-7.
- Halbert, R. J., S. Isonaka, D. George, and A. Iqbal. 2003. "Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease?" *Chest* no. 123 (5):1684-92.
- Halimi, S., M. A. Le Berre, and V. Grange. 2000. "Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study." *Diabetes Res Clin Pract* no. 50 (1):49-56. doi: S0168-8227(00)00163-7 [pii].
- Hampson, S. E., T. C. Skinner, J. Hart, L. Storey, H. Gage, D. Foxcroft, A. Kimber, K. Shaw, and J. Walker. 2001. "Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review." *Health Technol Assess* no. 5 (10):1-79.
- Hampton, J. R., D. J. van Veldhuisen, F. X. Kleber, A. J. Cowley, A. Ardia, P. Block, A. Cortina, L. Cserhalmi, F. Follath, G. Jensen, J. Kayanakis, K. I. Lie, G. Mancina, and A. M. Skene. 1997. "Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on

- Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators." *Lancet* no. 349 (9057):971-7. doi: S0140673696104888 [pii].
- Hanefeld, M., K. P. Bouter, S. Dickinson, and C. Guitard. 2000. "Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia." *Diabetes Care* no. 23 (2):202-7.
- Hartley, R.M., R. Velez, and R.W. Morris. 1983. "Confirming the diagnosis of mild hypertension." *Br Med J (Clin Res Ed)*.
- He, J., L. G. Ogden, L. A. Bazzano, S. Vupputuri, C. Loria, and P. K. Whelton. 2001. "Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study." *Arch Intern Med* no. 161 (7):996-1002. doi: ioi00520 [pii].
- Herman, W. H., L. L. Ilag, S. L. Johnson, C. L. Martin, J. Sinding, A. Al Harthi, C. D. Plunkett, F. B. LaPorte, R. Burke, M. B. Brown, J. B. Halter, and P. Raskin. 2005. "A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes." *Diabetes Care* no. 28 (7):1568-73. doi: 28/7/1568 [pii].
- Hoffmann, J., and M. Spengler. 1997. "Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study." *Am J Med* no. 103 (6):483-90. doi: S0002934397002520 [pii].
- Hogg, J. C., F. Chu, S. Utokaparch, R. Woods, W. M. Elliott, L. Buzatu, R. M. Cherniack, R. M. Rogers, F. C. Sciurba, H. O. Coxson, and P. D. Pare. 2004. "The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* no. 350 (26):2645-53. doi: 10.1056/NEJMoa032158
350/26/2645 [pii].
- Holman, R. R., C. A. Cull, and R. C. Turner. 1999. "A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44)." *Diabetes Care* no. 22 (6):960-4.
- Holland, R., J. Battersby, I. Harvey, E. Lenaghan, J. Smith, and L. Hay. 2005. "Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure." *Heart* no. 91 (7):899-906. doi: 91/7/899 [pii]
10.1136/hrt.2004.048389.

- Hood, W. B., Jr., A. L. Dans, G. H. Guyatt, R. Jaeschke, and J. J. McMurray. 2004. "Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis." *J Card Fail* no. 10 (2):155-64. doi: S1071916403008078 [pii].
- Hornsten, A., B. Lundman, H. Stenlund, and H. Sandstrom. 2005. "Metabolic improvement after intervention focusing on personal understanding in type 2 diabetes." *Diabetes Res Clin Pract* no. 68 (1):65-74. doi: S0168-8227(04)00262-1 [pii] 10.1016/j.diabres.2004.08.003.
- Horton, E. S., C. Clinkingbeard, M. Gatlin, J. Foley, S. Mallows, and S. Shen. 2000. "Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes." *Diabetes Care* no. 23 (11):1660-5.
- Imhoff, B., D. Morse, B. Shiferaw, M. Hawkins, D. Vugia, S. Lance-Parker, J. Hadler, C. Medus, M. Kennedy, M. R. Moore, and T. Van Gilder. 2004. "Burden of self-reported acute diarrheal illness in FoodNet surveillance areas, 1998-1999." *Clin Infect Dis* no. 38 Suppl 3:S219-26. doi: 10.1086/381590 CID32117 [pii].
- "Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999." 2006. *Diabet Med* no. 23 (8):857-66. doi: DME1925 [pii] 10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x.
- INDEC, "Programa de Vigilancia de la Salud y Control de Enfermedades" VIGI+A e. 2005. "Encuesta Nacional de Factores de Riesgo." In.
- Ingaramo, R., Et al, and Estudio Sociedad Argentina De Hipertension Para El Diagnostico, Tratamiento Y Seguimiento De La Hipertension Arterial. 2011. "Guías de la Sociedad Argentina De Hipertension Para El Diagnostico, Estudio, Tratamiento Y Seguimiento De La Hipertension Arterial." In. http://files.sld.cu/hta/files/2011/09/guia_saha_version_de_bolsillo-2011.pdf.
- Inglis, S. C., R. A. Clark, F. A. McAlister, J. Ball, C. Lewinter, D. Cullington, S. Stewart, and J. G. Cleland. 2010. "Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure." *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD007228. doi: 10.1002/14651858.CD007228.pub2.

"Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." 1998. *Lancet* no. 352 (9131):837-53. doi: S0140673698070196 [pii].

International Diabetes Federation. The diabetes atlas, 4th ed. 2009. Brussels: International Diabetes Federation.

Ismail, K., S. M. Thomas, E. Maissi, T. Chalder, U. Schmidt, J. Bartlett, A. Patel, C. M. Dickens, F. Creed, and J. Treasure. 2008. "Motivational enhancement therapy with and without cognitive behavior therapy to treat type 1 diabetes: a randomized trial." *Ann Intern Med* no. 149 (10):708-19. doi: 149/10/708 [pii].

Jaarsma, T., M. H. van der Wal, I. Lesman-Leegte, M. L. Luttik, J. Hogenhuis, N. J. Veeger, R. Sanderman, A. W. Hoes, W. H. van Gilst, D. J. Lok, P. H. Dunselman, J. G. Tijssen, H. L. Hillege, and D. J. van Veldhuisen. 2008. "Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH)." *Arch Intern Med* no. 168 (3):316-24. doi: 168/3/316 [pii]

10.1001/archinternmed.2007.83.

Jacobsen, I. B., J. E. Henriksen, O. Hother-Nielsen, W. Vach, and H. Beck-Nielsen. 2009. "Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus." *Diabetes Res Clin Pract* no. 86 (1):1-10. doi: S0168-8227(09)00244-7 [pii]

10.1016/j.diabres.2009.05.020.

Jansen, J. P. 2006. "Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons." *Curr Med Res Opin* no. 22 (4):671-81. doi: 10.1185/030079906X96308.

Jeitler, K., K. Horvath, A. Berghold, T. W. Gratzner, K. Neeser, T. R. Pieber, and A. Siebenhofer. 2008. "Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis." *Diabetologia* no. 51 (6):941-51. doi: 10.1007/s00125-008-0974-3.

Jiwa, M., K. Gerrish, A. Gibson, and H. Scott. 2002. "Preventing avoidable hospital admission of older people." *Br J Community Nurs* no. 7 (8):426-31.

- Johansen, K. 1999. "Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis." *Diabetes Care* no. 22 (1):33-7.
- Jokinen, C., L. Heiskanen, H. Juvonen, S. Kallinen, M. Kleemola, M. Koskela, M. Leinonen, P. R. Ronnberg, P. Saikku, M. Sten, A. Tarkiainen, H. Tukiainen, K. Pyorala, and P. H. Makela. 2001. "Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland." *Clin Infect Dis* no. 32 (8):1141-54. doi: CID000378 [pii]
10.1086/319746.
- Jolly, K., R. S. Taylor, G. Y. Lip, M. Davies, R. Davis, J. Mant, S. Singh, S. Greenfield, J. Ingram, J. Stubley, S. Bryan, and A. Stevens. 2009. "A randomized trial of the addition of home-based exercise to specialist heart failure nurse care: the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study for patients with Congestive Heart Failure (BRUM-CHF) study." *Eur J Heart Fail* no. 11 (2):205-13. doi: hfn029 [pii]
10.1093/eurjhf/hfn029.
- Jong, P., S. Yusuf, M. F. Rousseau, S. A. Ahn, and S. I. Bangdiwala. 2003. "Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study." *Lancet* no. 361 (9372):1843-8. doi: S0140-6736(03)13501-5 [pii]
10.1016/S0140-6736(03)13501-5.
- Josephson, G. W., and A. Karcz. 1997. "The impact of physician economic incentives on admission rates of patients with ambulatory sensitive conditions: an analysis comparing two managed care structures and indemnity insurance." *Am J Manag Care*:49-56. doi: 2148 [pii].
- Kane, R. L., P. Homyak, B. Bershadsky, and S. Flood. 2006. "The effects of a variant of the program for all-inclusive care of the elderly on hospital utilization and outcomes." *J Am Geriatr Soc*:276-83. doi: JGS581 [pii].
- Kettner, A., A. Goldberg, and H. Harter. 1984. "Endurance exercise in hemodialysis patients. Effects on the sympathetic nervous system and serum glucose regulation." *Contrib Nephrol* no. 41:269-71.
- Ki, M., T. Park, B. Choi, and B. Foxman. 2004. "The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999." *Am J Epidemiol* no. 160 (10):985-93. doi: 160/10/985 [pii]

10.1093/aje/kwh308.

Klersy, C., A. De Silvestri, G. Gabutti, F. Regoli, and A. Auricchio. 2009. "A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients." *J Am Coll Cardiol* no. 54 (18):1683-94. doi: S0735-1097(09)02921-0 [pii]

10.1016/j.jacc.2009.08.017.

Ko, D. T., P. R. Hebert, C. S. Coffey, J. P. Curtis, J. M. Foody, A. Sedrakyan, and H. M. Krumholz. 2004. "Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials." *Arch Intern Med* no. 164 (13):1389-94. doi: 10.1001/archinte.164.13.1389

164/13/1389 [pii].

Koshman, S. L., T. L. Charrois, S. H. Simpson, F. A. McAlister, and R. T. Tsuyuki. 2008. "Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials." *Arch Intern Med* no. 168 (7):687-94. doi: 168/7/687 [pii]

10.1001/archinte.168.7.687.

Kozak, A. T., C. Rucker-Whitaker, S. Basu, C. F. Mendes de Leon, J. E. Calvin, K. L. Grady, D. Richardson, and L. H. Powell. 2007. "Elements of nonpharmacologic interventions that prevent progression of heart failure: a meta-analysis." *Congest Heart Fail* no. 13 (5):280-7.

Krum, H., S. J. Haas, E. Eichhorn, J. Ghali, E. Gilbert, P. Lechat, M. Packer, E. Roecker, P. Verkenne, H. Wedel, and J. Wikstrand. 2005. "Prognostic benefit of beta-blockers in patients not receiving ACE-Inhibitors." *Eur Heart J* no. 26 (20):2154-8. doi: ehi409 [pii]

10.1093/eurheartj/ehi409.

Laditka, J. N., S. B. Laditka, and J. C. Probst. 2005. "More may be better: evidence of a negative relationship between physician supply and hospitalization for ambulatory care sensitive conditions." *Health Serv Res*:1148-66. doi: HESR403 [pii].

Lakhdar, R., M. H. Al-Mallah, and D. E. Lanfear. 2008. "Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Card Fail* no. 14 (3):181-8. doi: S1071-9164(07)01159-1 [pii]

10.1016/j.cardfail.2007.11.008.

- Lam, S. K., and A. Owen. 2007. "Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials." *BMJ* no. 335 (7626):925. doi: [bmj.39343.511389.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39343.511389.BE) [pii] 10.1136/bmj.39343.511389.BE.
- Landgraf, R., H. J. Bilo, and P. G. Muller. 1999. "A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas." *Eur J Clin Pharmacol* no. 55 (3):165-71.
- Lavoie, J. G., E. L. Forget, M. Dahl, P. J. Martens, and J. D. Neil. 2011. "Is it worthwhile to invest in home care?" *Healthcare Policy*:35-48.
- Lazarus, S. C. 2010. "Clinical practice. Emergency treatment of asthma." *N Engl J Med* no. 363 (8):755-64. doi: [10.1056/NEJMcp1003469](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1003469).
- Lee, M. A., and A. Learned. 2002. "Well-baby care in Connecticut's Medicaid managed-care program." *Conn Med*:515-21.
- Lee, V. C., D. C. Rhew, M. Dylan, E. Badamgarav, G. D. Braunstein, and S. R. Weingarten. 2004. "Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction." *Ann Intern Med* no. 141 (9):693-704. doi: [141/9/693](https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.693) [pii].
- Lemanske, R. F., Jr., and W. W. Busse. 2010. "Asthma: clinical expression and molecular mechanisms." *J Allergy Clin Immunol* no. 125 (2 Suppl 2):S95-102. doi: [S0091-6749\(09\)01613-3](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.047) [pii] 10.1016/j.jaci.2009.10.047.
- Lemos Junior, H. P., and A. N. Atallah. 2009. "Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: systematic review." *Sao Paulo Med J* no. 127 (1):40-5. doi: [S1516-31802009000100009](https://doi.org/10.1516-31802009000100009) [pii].
- Levine, T. B., P. J. Bernink, A. Caspi, U. Elkayam, E. M. Geltman, B. Greenberg, W. J. McKenna, J. K. Ghali, T. D. Giles, A. Marmor, L. H. Reisin, S. Ammon, and E. Lindberg. 2000. "Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial." *Circulation* no. 101 (7):758-64.

- Levy FA, Luna CF, and Flamini R. 1988. "Diagnostico y manejo de los derrames paraneu-
monicos y empiemas en ninos: hospital universitario del Valle, Cali, Colombia; 1980–
1985." *Colomb Med* no. 19:102–9.
- Levy, M. L., I. Le Jeune, M. A. Woodhead, J. T. Macfarlaned, and W. S. Lim. 2010.
"Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management
of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal
College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK." *Prim
Care Respir J* no. 19 (1):21-7. doi: pcrj-2010-01-0004-R1 [pii]
10.4104/pcrj.2010.00014.
- Leynaert, B., C. Neukirch, R. Liard, J. Bousquet, and F. Neukirch. 2000. "Quality of life in
allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults." *Am J Respir
Crit Care Med* no. 162 (4 Pt 1):1391-6.
- Lin, B. J., H. P. Wu, H. S. Huang, J. H. Juang, A. Sison, D. K. bin Abdul Kadir, C. G. Cho,
and W. Sridama. 2003. "Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type
2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas." *J Diabetes
Complications* no. 17 (4):179-85. doi: S1056872702002581 [pii].
- Lip, G. Y., and C. R. Gibbs. 2001. "Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm."
Cochrane Database Syst Rev (4):CD003336. doi: CD003336 [pii]
10.1002/14651858.CD003336.
- Lopez, A. D., K. Shibuya, C. Rao, C. D. Mathers, A. L. Hansell, L. S. Held, V. Schmid,
and S. Buist. 2006. "Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future
projections." *Eur Respir J* no. 27 (2):397-412. doi: 27/2/397 [pii]
10.1183/09031936.06.00025805.
- Lorig, K. R., D. S. Sobel, A. L. Stewart, B. W. Brown, Jr., A. Bandura, P. Ritter, V. M.
Gonzalez, D. D. Laurent, and H. R. Holman. 1999. "Evidence suggesting that a chronic
disease self-management program can improve health status while reducing
hospitalization: a randomized trial." *Med Care*:5-14.
- Lozano, M. L., M. J. Armale, I. Tena Domingo, and C. Sanchez Nebra. 1999. "[The
education of type-2 diabetics: why not in groups?]." *Aten Primaria* no. 23 (8):485-92.
- Lubitz, S. A., P. Leong-Sit, N. Fine, D. B. Kramer, J. Singh, and P. T. Ellinor. 2010.
"Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure:

- systematic review and meta-analysis of randomized trials." *Eur J Heart Fail* no. 12 (4):360-6. doi: hfq029 [pii]
10.1093/eurjhf/hfq029.
- Luis Bautista, J., C. Bugos, G. Dirnberger, and T. Atherton. 2003. "Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American Patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study." *Clin Ther* no. 25 (1):194-209. doi: S0149291803900257 [pii].
- Luna, C. M., A. Calmaggi, O. Caberloto, J. Gentile, R. Valentini, J. Ciruzzi, L. Clara, O. Rizzo, S. Lasdica, M. Blumenfeld, G. Benchetrit, A. Famiglietti, C. Apezteguia, and A. Monteverde. 2003. "[Neumonía adquirida en la comunidad. Practical guide elaborated by a committee intersocieties]." *Medicina (B Aires)* no. 63 (4):319-43.
- Macin, S., J. Bono, H. Ramos, E. Rengel, R. Suasnar, G. Zapata, e. Hasbani, R. Cooke, J. Muntaner, O. Carusso, H. Luciardi, Comité de Cardiopatía Isquémica. Federación Argentina de Cardiología, , and 2009. "Guías de manejo de cardiopatía isquémica crónica: angina crónica estable." In, ed Comité de Cardiopatía Isquémica. Federación Argentina de Cardiología. http://www.fac.org.ar/1/revista/suplemento01_09/suplemento01_09.php.
- MacMahon, S., M.H. Alderman, L.H. Lindholm, L. Liu, R.A. Sanchez, Y.K. Seedat, and 2008. "Blood-pressure-related disease is a global health priority." *Lancet* no. 371:1480-1482.
- Magan, P., A. Otero, A. Alberquilla, and J. M. Ribera. 2008. "Geographic variations in avoidable hospitalizations in the elderly, in a health system with universal coverage." *BMC Health Serv Res* no. 8:42. doi: 1472-6963-8-42 [pii]
10.1186/1472-6963-8-42.
- Majowicz, S. E., K. Dore, J. A. Flint, V. L. Edge, S. Read, M. C. Buffett, S. McEwen, W. B. McNab, D. Stacey, P. Sockett, and J. B. Wilson. 2004. "Magnitude and distribution of acute, self-reported gastrointestinal illness in a Canadian community." *Epidemiol Infect* no. 132 (4):607-17.
- Mancia, G., G. De Backer, and A. Dominiczak. 2007. "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* no. 28.
- Marquez-Calderon, S., M. M. Rodriguez del Aguila, E. Perea-Milla, J. Ortiz, and C. Bermudez-Tamayo. 2003a. "[Factors associated with hospitalization for ambulatory care sensitive conditions in municipalities]." *Gac Sanit*:360-7. doi: 13053648 [pii].
- . 2003b. "[Factors associated with hospitalization for ambulatory care sensitive conditions in municipalities]." *Gac Sanit* no. 17 (5):360-7. doi: 13053648 [pii].
- Marre, M., L. Van Gaal, K. H. Usadel, M. Ball, I. Whatmough, and C. Guitard. 2002. "Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients." *Diabetes Obes Metab* no. 4 (3):177-86. doi: 196 [pii].
- Mason, C. M., and S. Nelson. 2005. "Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection." *Clin Chest Med* no. 26 (1):11-7. doi: S0272-5231(04)00106-6 [pii] 10.1016/j.ccm.2004.10.018.
- Massie, B. M., J. F. Collins, S. E. Ammon, P. W. Armstrong, J. G. Cleland, M. Ezekowitz, S. M. Jafri, W. F. Krol, C. M. O'Connor, K. A. Schulman, K. Teo, and S. R. Warren. 2009. "Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial." *Circulation* no. 119 (12):1616-24. doi: CIRCULATIONAHA.108.801753 [pii] 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753.
- McAlister, F. A., J. A. Ezekowitz, N. Wiebe, B. Rowe, C. Spooner, E. Crumley, L. Hartling, T. Klassen, and W. Abraham. 2004. "Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure." *Ann Intern Med* no. 141 (5):381-90. doi: 0000605-200409070-00101 [pii].
- McAlister, F. A., N. Wiebe, J. A. Ezekowitz, A. A. Leung, and P. W. Armstrong. 2009. "Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure." *Ann Intern Med* no. 150 (11):784-94. doi: 150/11/784 [pii].
- McKelvie, R. S., C. R. Benedict, and S. Yusuf. 1999. "Evidence based cardiology: prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction." *BMJ* no. 318 (7195):1400-2.

- McMurray, J. J., M. C. Petrie, D. R. Murdoch, and A. P. Davie. 1998. "Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden." *Eur Heart J* no. 19 Suppl P:P9-16.
- McNamara, D. R., I. M. Tleyjeh, E. F. Berbari, B. D. Lahr, J. W. Martinez, S. A. Mirzoyev, and L. M. Baddour. 2007. "Incidence of lower-extremity cellulitis: a population-based study in Olmsted county, Minnesota." *Mayo Clin Proc* no. 82 (7):817-21.
- Menard, J., H. Payette, J. P. Baillargeon, P. Maheux, S. Lepage, D. Tessier, and J. L. Ardilouze. 2005. "Efficacy of intensive multitherapy for patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial." *CMAJ* no. 173 (12):1457-66. doi: cmaj.050054 [pii]
10.1503/cmaj.050054.
- Mendonca, C. S., E. Harzheim, B. B. Duncan, L. N. Nunes, and W. Leyh. 2011. "Trends in hospitalizations for primary care sensitive conditions following the implementation of Family Health Teams in Belo Horizonte, Brazil." *Health Policy Plan*. doi: czr043 [pii].
- Menec, V. H., M. Sirski, D. Attawar, and A. Katz. 2006. "Does continuity of care with a family physician reduce hospitalizations among older adults?" *J Health Serv Res Policy* no. 11 (4):196-201. doi: 10.1258/135581906778476562.
- Menezes, A. M., R. Perez-Padilla, J. R. Jardim, A. Muino, M. V. Lopez, G. Valdivia, M. Montes de Oca, C. Talamo, P. C. Hallal, and C. G. Victora. 2005. "Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study." *Lancet* no. 366 (9500):1875-81. doi: S0140-6736(05)67632-5 [pii]
10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
- Misso, M. L., K. J. Egberts, M. Page, D. O'Connor, and J. Shaw. 2010. "Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus." *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD005103. doi: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
- Mobley, L. R., E. Root, L. Anselin, N. Lozano-Gracia, and J. Koschinsky. 2006. "Spatial analysis of elderly access to primary care services." *Int J Health Geogr*:19. doi: 1476-072X-5-19 [pii].
- Moore, W. C. 2009. "Update in asthma 2008." *Am J Respir Crit Care Med* no. 179 (10):869-74. doi: 179/10/869 [pii]

10.1164/rccm.200902-0290UP.

Moreno Altamirano, Laura. 2001. "Epidemiología y diabetes

Epidemiology and diabetes." *Rev. Fac. Med. UNAM* no. 44 (1):35-37.

Moses, R., R. Slobodniuk, S. Boyages, S. Colagiuri, W. Kidson, J. Carter, T. Donnelly, P. Moffitt, and H. Hopkins. 1999. "Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes." *Diabetes Care* no. 22 (1):119-24.

Murphy, D. M., and P. M. O'Byrne. 2010. "Recent advances in the pathophysiology of asthma." *Chest* no. 137 (6):1417-26. doi: 137/6/1417 [pii]

10.1378/chest.09-1895.

Murray, C. J., and A. D. Lopez. 1997. "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study." *Lancet* no. 349 (9064):1498-504. doi: S0140-6736(96)07492-2 [pii]

10.1016/S0140-6736(96)07492-2.

Mykkanen, L., J. Kuusisto, K. Pyorala, and M. Laakso. 1993. "Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects." *Diabetologia* no. 36 (6):553-9.

Nansel, T. R., R. J. Iannotti, B. G. Simons-Morton, L. P. Plotnick, L. M. Clark, and L. Zeitzoff. 2009. "Long-term maintenance of treatment outcomes: diabetes personal trainer intervention for youth with type 1 diabetes." *Diabetes Care* no. 32 (5):807-9. doi: dc08-1968 [pii]

10.2337/dc08-1968.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence). 2009. "Diarrhoea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years caused by gastroenteritis." In. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG84FullGuideline.pdf> (accessed 2011-10-08).

Neumann, I., and P. Moore. 2011. "Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women." *Clin Evid (Online)* no. 2011. doi: 0807 [pii].

O'Connor, C. M., D. J. Whellan, K. L. Lee, S. J. Keteyian, L. S. Cooper, S. J. Ellis, E. S. Leifer, W. E. Kraus, D. W. Kitzman, J. A. Blumenthal, D. S. Rendall, N. H. Miller, J. L.

- Fleg, K. A. Schulman, R. S. McKelvie, F. Zannad, and I. L. Pina. 2009. "Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial." *JAMA* no. 301 (14):1439-50. doi: 301/14/1439 [pii] 10.1001/jama.2009.454.
- OMS. 2007. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: : a comprehensive approach., <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/index.html>.
- OPS. 05/11/2011. *Leading causes of death* 201105/11/2011]. Available from http://ais.paho.org/phis/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp.
- Organization, World Health. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization.
- Packer, M., C. M. O'Connor, J. K. Ghali, M. L. Pressler, P. E. Carson, R. N. Belkin, A. B. Miller, G. W. Neuberger, D. Frid, J. H. Wertheimer, A. B. Cropp, and D. L. DeMets. 1996. "Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group." *N Engl J Med* no. 335 (15):1107-14. doi: 10.1056/NEJM199610103351504.
- Packer, M., P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong, J. G. Cleland, J. D. Horowitz, B. M. Massie, L. Ryden, K. Thygesen, and B. F. Uretsky. 1999. "Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group." *Circulation* no. 100 (23):2312-8.
- Pappas, G., W. C. Hadden, L. J. Kozak, and G. F. Fisher. 1997. "Potentially avoidable hospitalizations: inequalities in rates between US socioeconomic groups." *Am J Public Health* (5):811-6.
- Parashar, U. D., E. G. Hummelman, J. S. Bresee, M. A. Miller, and R. I. Glass. 2003. "Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children." *Emerg Infect Dis* no. 9 (5):565-72.
- Parker, J.D., and M.A. Testa. 1994. "Morning increase in ambulatory ischemia in patient with stable coronary artery disease." *Circulation* no. 89.
- Patterson, C. C., G. G. Dahlquist, E. Gyurus, A. Green, and G. Soltesz. 2009. "Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new

- cases 2005-20: a multicentre prospective registration study." *Lancet* no. 373 (9680):2027-33. doi: S0140-6736(09)60568-7 [pii]
10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
- Paulus, W. J., C. Tschope, J. E. Sanderson, C. Rusconi, F. A. Flachskampf, F. E. Rademakers, P. Marino, O. A. Smiseth, G. De Keulenaer, A. F. Leite-Moreira, A. Borbely, I. Edes, M. L. Handoko, S. Heymans, N. Pezzali, B. Pieske, K. Dickstein, A. G. Fraser, and D. L. Brutsaert. 2007. "How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology." *Eur Heart J* no. 28 (20):2539-50. doi: ehm037 [pii]
10.1093/eurheartj/ehm037.
- Pfeffer, M. A., J. J. McMurray, E. J. Velazquez, J. L. Rouleau, L. Kober, A. P. Maggioni, S. D. Solomon, K. Swedberg, F. Van de Werf, H. White, J. D. Leimberger, M. Henis, S. Edwards, S. Zelenkofske, M. A. Sellers, and R. M. Califf. 2003. "Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both." *N Engl J Med* no. 349 (20):1893-906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
NEJMoa032292 [pii].
- Phillips, P., J. Karrasch, R. Scott, D. Wilson, and R. Moses. 2003. "Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin." *Diabetes Care* no. 26 (2):269-73.
- Pickup, J. C., and A. J. Sutton. 2008. "Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion." *Diabet Med* no. 25 (7):765-74. doi: DME2486 [pii]
10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x.
- Piepoli, M., G. Q. Villani, P. Ponikowski, A. Wright, M. D. Flather, and A. J. Coats. 1998. "Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure." *Int J Cardiol* no. 66 (1):1-10. doi: S0167-5273(98)00184-3 [pii].
- Pittard, Iii W. B., J. N. Laditka, and S. B. Laditka. 2007. "Early and Periodic Screening, Diagnosis, and Treatment and Infant Health Outcomes in Medicaid-Insured Infants in South Carolina." *Journal of Pediatrics*:414-418.

- . 2009. "Infant health outcomes associated with voluntary health care model change in a choice-based medicaid system." *Southern Medical Journal*:784-788.
- "Pneumococcal vaccines. WHO position paper." 1999. *Wkly Epidemiol Rec* no. 74 (23):177-83.
- Poole-Wilson PA. . In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, et al, eds. Heart failure. Scientific principles and clinical practice. Churchill Livingstone, 1997:269–277. 1997. *History, definition, and classification of heart failure.*
- "Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis." 1996. *Pediatrics* no. 97 (3):424-35.
- Practitioners, Royal College of General. 1995. "Royal College of General Practitioners, the Office of Population Censuses and Surveys and the Department of Health. Morbidity statistics from general practice: fourth national study 1991-199." In. London.
- Prentice, J. C., and S. D. Pizer. 2008. "Waiting times and hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions." *Health Services and Outcomes Research Methodology*:1-18.
- "Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group." 1999. *Diabetes Care* no. 22 (7):1125-36.
- Rabe, K. F., S. Hurd, A. Anzueto, P. J. Barnes, S. A. Buist, P. Calverley, Y. Fukuchi, C. Jenkins, R. Rodriguez-Roisin, C. van Weel, and J. Zielinski. 2007. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." *Am J Respir Crit Care Med* no. 176 (6):532-55. doi: 200703-456SO [pii]
- 10.1164/rccm.200703-456SO.
- Rachmani, R., Z. Levi, I. Slavachevski, M. Avin, and M. Ravid. 2002. "Teaching patients to monitor their risk factors retards the progression of vascular complications in high-risk patients with Type 2 diabetes mellitus--a randomized prospective study." *Diabet Med* no. 19 (5):385-92. doi: 701 [pii].
- Ramakrishnan, K., and D. C. Scheid. 2005. "Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults." *Am Fam Physician* no. 71 (5):933-42.

- Raskin, P., B. W. Bode, J. B. Marks, I. B. Hirsch, R. L. Weinstein, J. B. McGill, G. E. Peterson, S. R. Mudaliar, and R. R. Reinhardt. 2003. "Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study." *Diabetes Care* no. 26 (9):2598-603.
- Reboussin, D. M., D. C. Goff, Jr., E. W. Lipkin, D. M. Herrington, J. Summerson, M. Steffes, R. J. Crouse, 3rd, L. Jovanovic, M. N. Feinglos, J. L. Probstfield, M. A. Banerji, D. J. Pettitt, and J. Williamson. 2004. "The combination oral and nutritional treatment of late-onset diabetes mellitus (CONTROL DM) trial results." *Diabet Med* no. 21 (10):1082-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01289.x
DME1289 [pii].
- Rello, J. 2008. "Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia." *Crit Care* no. 12 Suppl 6:S2. doi: cc7025 [pii]
10.1186/cc7025.
- Rheingans, R. D., D. Constenla, L. Antil, B. L. Innis, and T. Breuer. 2007. "Economic and health burden of rotavirus gastroenteritis for the 2003 birth cohort in eight Latin American and Caribbean countries." *Rev Panam Salud Publica* no. 21 (4):192-204. doi: S1020-49892007000300002 [pii].
- Roccaforte, R., C. Demers, F. Baldassarre, K. K. Teo, and S. Yusuf. 2005. "Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis." *Eur J Heart Fail* no. 7 (7):1133-44. doi: S1388-9842(05)00235-7 [pii]
10.1016/j.ejheart.2005.08.005.
- Rodrigo, G. J., V. Plaza Moral, S. B. Forns, J. A. Castro-Rodriguez, A. de Diego Damia, S. L. Cortes, C. M. Moreno, L. J. Nannini, H. Neffen, and J. Salas. 2010. "[ALERTA 2 guidelines. Latin America and Spain: recommendations for the prevention and treatment of asmatic exacerbations. Spanish Pulmonology and Thoracic Surgery Society (SEPAR). Asthma Department of the Latinamerican Thoracic Association (ALAT)]." *Arch Bronconeumol* no. 46 Suppl 7:2-20. doi: S0300-2896(10)70041-7 [pii]
10.1016/S0300-2896(10)70041-7.
- Rodríguez, Alicia, Davidson H Hamer, José Rivera, Mario Acosta, Gilda Salgado, Martha Gordillo, Myryam Cabezas, Carlos Naranjo-Pinto, Julio Leguísamo, Dinor Gómez,

- Guillermo Fuenmayor, Edgar Játiva, Gladys Guamán, Bertha Estrella, and Fernando Sempértegui. 2005. "Effects of moderate doses of vitamin A as an adjunct to the treatment of pneumonia in underweight and normal-weight children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *The American Journal of Clinical Nutrition* no. 82 (5):1090-1096.
- Roos, L. L., R. Walld, J. Uhanova, and R. Bond. 2005. "Physician visits, hospitalizations, and socioeconomic status: ambulatory care sensitive conditions in a canadian setting." *Health Serv Res* no. 40 (4):1167-85. doi: HESR407 [pii]
10.1111/j.1475-6773.2005.00407.x.
- Rosamond, W., K. Flegal, K. Furie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S. M. Hailpern, M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lloyd-Jones, M. McDermott, J. Meigs, C. Moy, G. Nichol, C. O'Donnell, V. Roger, P. Sorlie, J. Steinberger, T. Thom, M. Wilson, and Y. Hong. 2008. "Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." *Circulation* no. 117 (4):e25-146. doi: CIRCULATIONAHA.107.187998 [pii]
10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998.
- Rosendorff, C., H.R. Black, C.P. Cannon, and . 2007. "Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention." *Circulation* no. 115.
- Rosenstock, J., A. Brown, J. Fischer, A. Jain, T. Littlejohn, D. Nadeau, A. Sussman, T. Taylor, A. Krol, and J. Magner. 1998. "Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes." *Diabetes Care* no. 21 (12):2050-5.
- Rosenstock, J., E. Samols, D. B. Muchmore, and J. Schneider. 1996. "Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group." *Diabetes Care* no. 19 (11):1194-9.
- Rubinstein, A., L. Alcocer, and A. Chagas. 2009. "High blood pressure in Latin America: a call to action." *Ther Adv Cardiovasc Dis* no. 3 (4):259-85. doi: 1753944709338084 [pii]
10.1177/1753944709338084 [doi].

- Rubinstein, A., S. Terrasa, E. Durante, E. Rubinstein, P. Carrete, M. Zárata, and M. Barani. 2006. *Medicina Familiar y práctica ambulatoria*. Panamericana.
- Rutherford, J. D., M. A. Pfeffer, L. A. Moye, B. R. Davis, G. C. Flaker, P. R. Kowey, G. A. Lamas, H. S. Miller, M. Packer, J. L. Rouleau, and et al. 1994. "Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators." *Circulation* no. 90 (4):1731-8.
- Saha, S., R. Solotaroff, A. Oster, and A. B. Bindman. 2007. "Are preventable hospitalizations sensitive to changes in access to primary care? The case of the Oregon Health Plan." *Med Care*:712-9. doi: 10.1097/MLR.0b013e318053717c [doi].
- Saloranta, C., K. Hershon, M. Ball, S. Dickinson, and D. Holmes. 2002. "Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia." *J Clin Endocrinol Metab* no. 87 (9):4171-6.
- Schachinger, H., K. Hegar, N. Hermanns, M. Straumann, U. Keller, G. Fehm-Wolfsdorf, W. Berger, and D. Cox. 2005. "Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany." *J Behav Med* no. 28 (6):587-94. doi: 10.1007/s10865-005-9026-3.
- Scherthaner, G., A. Grimaldi, U. Di Mario, J. Drzewoski, P. Kempler, M. Kvapil, A. Novials, R. Rottiers, G. E. Rutten, and K. M. Shaw. 2004. "GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients." *Eur J Clin Invest* no. 34 (8):535-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
ECI1381 [pii].
- Scholes, D., T. M. Hooton, P. L. Roberts, K. Gupta, A. E. Stapleton, and W. E. Stamm. 2005. "Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women." *Ann Intern Med* no. 142 (1):20-7. doi: 142/1/20 [pii].
- SEPAR-ALAT. 2009. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. www.separ.es
- Shah, R. V., A. S. Desai, and M. M. Givertz. 2010. "The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis." *J Card Fail* no. 16 (3):260-7. doi: S1071-9164(09)01194-4 [pii]
10.1016/j.cardfail.2009.11.007.

- Shaw, L.J., D.S. Berman, and D.J. Maron. 2008. "Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy." *Circulation* no. 117.
- Shi, L., M. E. Samuels, M. Pease, W. P. Bailey, and E. H. Corley. 1999. "Patient characteristics associated with hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions in South Carolina." *South Med J*:989-98.
- Shibata, M. C., R. T. Tsuyuki, and N. Wiebe. 2008. "The effects of angiotensin-receptor blockers on mortality and morbidity in heart failure: a systematic review." *Int J Clin Pract* no. 62 (9):1397-402. doi: IJCP1806 [pii] 10.1111/j.1742-1241.2008.01806.x.
- Smart, N., and T. H. Marwick. 2004. "Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity." *Am J Med* no. 116 (10):693-706. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.033 S0002934304001226 [pii].
- Snoek, F. J., N. C. van der Ven, J. W. Twisk, M. H. Hogenelst, A. M. Tromp-Wever, H. M. van der Ploeg, and R. J. Heine. 2008. "Cognitive behavioural therapy (CBT) compared with blood glucose awareness training (BGAT) in poorly controlled Type 1 diabetic patients: long-term effects on HbA moderated by depression. A randomized controlled trial." *Diabet Med* no. 25 (11):1337-42. doi: DME2595 [pii] 10.1111/j.1464-5491.2008.02595.x.
- Solberg, L. I., K. E. Peterson, R. W. Ellis, K. Romness, E. Rohrenbach, T. Thell, A. Smith, A. Routier, M. W. Stillmank, and S. Zak. 1990. "The Minnesota project: a focused approach to ambulatory quality assessment." *Inquiry* no. 27 (4):359-67.
- Sone, H., A. Katagiri, S. Ishibashi, R. Abe, Y. Saito, T. Murase, H. Yamashita, Y. Yajima, H. Ito, Y. Ohashi, Y. Akanuma, and N. Yamada. 2002. "Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report." *Horm Metab Res* no. 34 (9):509-15. doi: 10.1055/s-2002-34791.
- Staessen, J.A., J. Wang, G. Bianchi, and W.H. Birkenhäger. 2003. "Essential hypertension." *Lancet* no. 361.

- Starfield, B. 1993. "Primary care." *Journal of Ambulatory Care Management* no. 16 (4):27-37.
- Steiner, J. F., P. A. Braun, P. Melinkovich, J. E. Glazner, V. Chandramouli, C. W. LeBaron, and A. J. Davidson. 2003. "Primary-care visits and hospitalizations for ambulatory-care-sensitive conditions in an inner-city health care system." *Ambul Pediatr*:324-8. doi: A03-023R1 [pii].
- Steiner, M. J., D. A. DeWalt, and J. S. Byerley. 2004. "Is this child dehydrated?" *JAMA* no. 291 (22):2746-54. doi: 10.1001/jama.291.22.2746
291/22/2746 [pii].
- Stettler, C., S. Allemann, P. Juni, C. A. Cull, R. R. Holman, M. Egger, S. Krahenbuhl, and P. Diem. 2006. "Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials." *Am Heart J* no. 152 (1):27-38. doi: S0002-8703(05)00870-7 [pii]
10.1016/j.ahj.2005.09.015.
- Strieter, R. M., J. A. Belperio, and M. P. Keane. 2003. "Host innate defenses in the lung: the role of cytokines." *Curr Opin Infect Dis* no. 16 (3):193-8. doi: 10.1097/01.qco.0000073766.11390.0e.
- Tamborlane, W. V., R. W. Beck, B. W. Bode, B. Buckingham, H. P. Chase, R. Clemons, R. Fiallo-Scharer, L. A. Fox, L. K. Gilliam, I. B. Hirsch, E. S. Huang, C. Kollman, A. J. Kowalski, L. Laffel, J. M. Lawrence, J. Lee, N. Mauras, M. O'Grady, K. J. Ruedy, M. Tansey, E. Tsalikian, S. Weinzimer, D. M. Wilson, H. Wolpert, T. Wysocki, and D. Xing. 2008. "Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes." *N Engl J Med* no. 359 (14):1464-76. doi: NEJMoa0805017 [pii]
10.1056/NEJMoa0805017.
- Taylor, A. L., S. Ziesche, C. Yancy, P. Carson, R. D'Agostino, Jr., K. Ferdinand, M. Taylor, K. Adams, M. Sabolinski, M. Worcel, and J. N. Cohn. 2004. "Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure." *N Engl J Med* no. 351 (20):2049-57. doi: NEJMoa042934 [pii]
10.1056/NEJMoa042934.
- Teich, Vanessa, and Denizar Vianna Araujo. 2011. "Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil

- Estimated cost of acute coronary syndrome in Brasil." *Rev. bras. cardiol. (Impr.)* no. 24 (2):85-94.
- Terent, A., O. Hagfall, and U. Cederholm. 1985. "The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I diabetes. A controlled 18-month trial in a representative population." *Acta Med Scand* no. 217 (1):47-53.
- Testa, M. A., and D. C. Simonson. 1998. "Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial." *JAMA* no. 280 (17):1490-6. doi: joc71730 [pii].
- Thackray, S., J. Easthaugh, N. Freemantle, and J. G. Cleland. 2002. "The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis." *Eur J Heart Fail* no. 4 (4):515-29. doi: S1388984202000417 [pii].
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. 1997. "The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure." *Arch Intern Med* no. 157.
- Thielman, N. M., and R. L. Guerrant. 2004. "Clinical practice. Acute infectious diarrhea." *N Engl J Med* no. 350 (1):38-47. doi: 10.1056/NEJMcp031534 350/1/38 [pii].
- Tom, J. O., C. W. Tseng, J. Davis, C. Solomon, C. Zhou, and R. Mangione-Smith. 2010. "Missed well-child care visits, low continuity of care, and risk of ambulatory care-sensitive hospitalizations in young children." *Arch Pediatr Adolesc Med*:1052-8. doi: 164/11/1052 [pii].
- "Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial." 2002. *BMJ* no. 325 (7367):746.
- Trento, M., P. Passera, M. Tomalino, M. Bajardi, F. Pomero, A. Allione, P. Vaccari, G. M. Molinatti, and M. Porta. 2001. "Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up." *Diabetes Care* no. 24 (6):995-1000.

- Unit., Joint Health Surveys. 1999. "Health survey for England 1998." In. London: The Stationery Office.
- Valenzuela López, M. Isabel, José Luis Gastón Morata, Miguel Melguizo Jiménez, M. Mar Valenzuela López, and Aurora Bueno Cavanillas. 2007. "Intervenciones sanitarias en atención primaria que disminuyen la hospitalización por Ambulatory Care Sensitive Conditions en mayores de 65 años/ To identify primary care interventions that reduce hospitalisation of people over 65 due to ambulatory care sensitive conditions." *Aten Primaria* no. 39 (10): 525-532.
- van der Ven, N. C., M. H. Hogenelst, A. M. Tromp-Wever, J. W. Twisk, H. M. van der Ploeg, R. J. Heine, and F. J. Snoek. 2005. "Short-term effects of cognitive behavioural group training (CBGT) in adult Type 1 diabetes patients in prolonged poor glycaemic control. A randomized controlled trial." *Diabet Med* no. 22 (11):1619-23. doi: DME1691 [pii]
10.1111/j.1464-5491.2005.01691.x.
- Velasco, M., J. A. Martinez, A. Moreno-Martinez, J. P. Horcajada, J. Ruiz, M. Barranco, M. Almela, J. Vila, and J. Mensa. 2003. "Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary?" *Clin Infect Dis* no. 37 (8):1127-30. doi: CID30606 [pii]
10.1086/378291.
- Verge, C. F., R. Gianani, E. Kawasaki, L. Yu, M. Pietropaolo, R. A. Jackson, H. P. Chase, and G. S. Eisenbarth. 1996. "Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies." *Diabetes* no. 45 (7):926-33.
- Wang, P. H., J. Lau, and T. C. Chalmers. 1993. "Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes." *Lancet* no. 341 (8856):1306-9. doi: 0140-6736(93)90816-Y [pii].
- Wang, T.J., and R.S. . Vasan. 2005. "Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States." *Circulation* no. 112.
- Weinberger, M., E. Z. Oddone, and W. G. Henderson. 1996. "Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group

- on Primary Care and Hospital Readmission." *N Engl J Med*:1441-7. doi: 10.1056/NEJM199605303342206 [doi].
- Weissman, J. S., C. Gatsonis, and A. M. Epstein. 1992. "Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland." *JAMA* no. 268 (17):2388-94.
- Wheeler, J. G., D. Sethi, J. M. Cowden, P. G. Wall, L. C. Rodrigues, D. S. Tompkins, M. J. Hudson, and P. J. Roderick. 1999. "Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. The Infectious Intestinal Disease Study Executive." *BMJ* no. 318 (7190):1046-50.
- WHO. *Pneumonia* 2011. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/index.html>.
- Whorlow, S. L., and H. Krum. 2000. "Meta-analysis of effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with New York Heart Association class IV chronic congestive heart failure." *Am J Cardiol* no. 86 (8):886-9. doi: S0002-9149(00)01114-0 [pii].
- Willenheimer, R., D. J. van Veldhuisen, B. Silke, E. Erdmann, F. Follath, H. Krum, P. Ponikowski, A. Skene, L. van de Ven, P. Verkenne, and P. Lechat. 2005. "Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III." *Circulation* no. 112 (16):2426-35. doi: CIRCULATIONAHA.105.582320 [pii]
- 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
- Williams, B. G., E. Gouws, C. Boschi-Pinto, J. Bryce, and C. Dye. 2002. "Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections." *Lancet Infect Dis* no. 2 (1):25-32.
- Winkley, K., K. Ismail, S. Landau, and I. Eisler. 2006. "Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." *BMJ* no. 333 (7558):65. doi: bmj.38874.652569.55 [pii]
- 10.1136/bmj.38874.652569.55.

- Woodhead, M. A., J. T. Macfarlane, J. S. McCracken, D. H. Rose, and R. G. Finch. 1987. "Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community." *Lancet* no. 1 (8534):671-4. doi: S0140-6736(87)90430-2 [pii].
- World Health Organization. "Diarrhoeal diseases (updated February 2009); Rotavirus." In. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/index5.html/ (accessed 2011-06-23).
- "Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee." 1998. *Lancet* no. 351 (9111):1225-32. doi: S0140673697073029 [pii].
- Wulffele, M. G., A. Kooy, P. Lehert, D. Bets, J. C. Ogterop, B. Borger van der Burg, A. J. Donker, and C. D. Stehouwer. 2002. "Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes." *Diabetes Care* no. 25 (12):2133-40.
- Wunderink, R. G., and G. W. Waterer. 2004. "Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections." *Infect Dis Clin North Am* no. 18 (4):743-59, vii. doi: S0891-5520(04)00096-0 [pii]
- 10.1016/j.idc.2004.07.004.
- Wysocki, T., M. A. Harris, L. M. Buckloh, D. Mertlich, A. S. Lochrie, A. Taylor, M. Sadler, and N. H. White. 2008. "Randomized, controlled trial of Behavioral Family Systems Therapy for Diabetes: maintenance and generalization of effects on parent-adolescent communication." *Behav Ther* no. 39 (1):33-46. doi: S0005-7894(07)00061-5 [pii]
- 10.1016/j.beth.2007.04.001.
- Yusuf, S., H. C. Diener, R. L. Sacco, D. Cotton, S. Ounpuu, W. A. Lawton, Y. Palesch, R. H. Martin, G. W. Albers, P. Bath, N. Bornstein, B. P. Chan, S. T. Chen, L. Cunha, B. Dahlof, J. De Keyser, G. A. Donnan, C. Estol, P. Gorelick, V. Gu, K. Hermansson, L. Hilbrich, M. Kaste, C. Lu, T. Machnig, P. Pais, R. Roberts, V. Skvortsova, P. Teal, D. Toni, C. VanderMaelen, T. Voigt, M. Weber, and B. W. Yoon. 2008. "Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events." *N Engl J Med* no. 359 (12):1225-37. doi: NEJMoa0804593 [pii]

10.1056/NEJMoa0804593.

Yusuf, S., K. Teo, C. Anderson, J. Pogue, L. Dyal, I. Copland, H. Schumacher, G. Dagenais, and P. Sleight. 2008. "Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial." *Lancet* no. 372 (9644):1174-83. doi: S0140-6736(08)61242-8 [pii]

10.1016/S0140-6736(08)61242-8.

Yusuf, S., K. K. Teo, J. Pogue, L. Dyal, I. Copland, H. Schumacher, G. Dagenais, P. Sleight, and C. Anderson. 2008. "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events." *N Engl J Med* no. 358 (15):1547-59. doi: NEJMoa0801317 [pii]

10.1056/NEJMoa0801317.

Yusuf, S., D. Zucker, P. Peduzzi, L. D. Fisher, T. Takaro, J. W. Kennedy, K. Davis, T. Killip, E. Passamani, R. Norris, and et al. 1994. "Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration." *Lancet* no. 344 (8922):563-70.