

## Artículo Original

## Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP

Carlos Brotons<sup>a,\*</sup>, Núria Soriano<sup>a</sup>, Irene Moral<sup>a</sup>, María P. Rodrigo<sup>b</sup>, Pilar Kloppe<sup>c</sup>, Ana I. Rodríguez<sup>d</sup>, María L. González<sup>e</sup>, Dolores Ariño<sup>f</sup>, Domingo Orozco<sup>g</sup>, Francisco Buitrago<sup>h</sup>, Josep M. Pepió<sup>i</sup> e Isabel Borrás<sup>j</sup>, en nombre del equipo investigador del estudio PREseAP<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación, Equipo de Atención Primaria Sardenya-IIB Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Salud Plaza del Ejército, Valladolid, España

<sup>c</sup>Centro de Salud Las Calesas, Madrid, España

<sup>d</sup>Centro de Salud Las Arenas, Las Arenas-Getxo, Bilbao, España

<sup>e</sup>Centro de Salud San Agustín, Burgos, España

<sup>f</sup>Centro de Salud San Pablo, Zaragoza, España

<sup>g</sup>Unidad de Investigación, Hospital Clínico San Juan, Alicante, España

<sup>h</sup>Centro de Salud La Paz, Badajoz, España

<sup>i</sup>Equipo de Atención Primaria Tortosa Oest, Tarragona, España

<sup>j</sup>Centro de Salud Manacor, Manacor, Palma de Mallorca, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2010

Aceptado el 19 de julio de 2010

On-line el 30 de diciembre de 2010

## Palabras clave:

Prevención secundaria

Enfermedades cardiovasculares

Atención primaria de salud

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria.

**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, pragmático, por conglomerados realizado en atención primaria. Eran pacientes elegibles varones y mujeres menores de 86 años, diagnosticados de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica entre enero de 2004 y mayo de 2005. Participaron en el estudio pacientes visitados en 42 centros de salud de todo el estado español. La variable de resultado fue la combinación de la mortalidad total y los reingresos hospitalarios por causa cardiovascular a los 3 años de seguimiento.

**Resultados:** Se reclutó a 1.224 pacientes, 624 en el grupo intervención y 600 en el grupo control. La variable principal de resultado se observó en el 29,9% (intervalo de confianza del 95%, 25,5-34,8) en el grupo intervención y en el 25,6% (22,3-29,2) en el grupo control ( $p = 0,15$ ). Al final del seguimiento un 8,5% (6,3-11,3) del grupo intervención y un 11% (7,4-16) del grupo control eran fumadores ( $p = 0,07$ ). El perímetro abdominal del grupo intervención fue 100,44 (98,97-101,91) cm y el del grupo control, 102,58 (100,96-104,21) cm ( $p = 0,07$ ). El 20,9% (15,6-27,7) de los pacientes del grupo intervención y el 29,6% de los pacientes del grupo control (23,9-36,1) tenían ansiedad ( $p = 0,05$ ), y el 29,6% (22,4-37,9) del grupo intervención y el 41,4% (35,8-47,3) del grupo control tenían depresión ( $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** Un programa integral de prevención secundaria no es eficaz para reducir la morbimortalidad cardiovascular, pero sí en mejorar algunos aspectos relacionados con los hábitos saludables y en reducir la ansiedad y la depresión.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy of a Comprehensive Programme of Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in General Practice: the PREseAP Study

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To assess the efficacy of a comprehensive program of secondary prevention of cardiovascular disease in general practice.

**Methods:** A cluster randomized clinical trial was carried out in a regular general practice setting. Male and female patients aged under 86 years with a diagnosis of ischemic heart disease, stroke or peripheral artery disease were recruited between January 2004 and May 2005. Study participants were seen at 42 health centers throughout the whole of Spain. The primary endpoint was the combination of all-cause mortality and hospital cardiovascular readmission at 3-year follow-up.

## Keywords:

Secondary prevention

Cardiovascular disease

General practice

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO EN DOI: 10.1016/j.recesp.2010.09.002

\* Autor para correspondencia Unidad de Investigación EAP Sardenya-IIB Sant Pau, Sardenya, 466, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: cbrotons@eapsardenya.cat (C. Brotons).

◇ En el Anexo 1 se relaciona a los investigadores participantes en el estudio PREseAP.

**Results:** In total, 1224 patients were recruited: 624 in the intervention group and 600 in the control group. The primary endpoint was observed in 29.9% (95% confidence interval [CI], 25.5–34.8%) in the intervention group and 25.6% (22.3–29.2%) in the control group ( $P = .15$ ). At the end of follow-up, 8.5% (6.3–11.3%) in the intervention group and 11% (7.4–16%) in the control group were smokers ( $P = .07$ ). The mean waist circumference of patients in the intervention and control groups was 100.44 cm (95% CI, 98.97–101.91 cm) and 102.58 cm (95% CI, 100.96–104.21 cm), respectively ( $P = .07$ ). Overall, 20.9% (15.6–27.7%) of patients in the intervention group and 29.6% (23.9–36.1%) in the control group suffered from anxiety ( $P = .05$ ), and 29.6% (22.4–37.9%) in the intervention group and 41.4% (35.8–47.3%) in the control group had depression ( $P = .02$ ).

**Conclusions:** A comprehensive program of secondary prevention of cardiovascular disease in general practice was not effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality. However, some factors associated with a healthy lifestyle were improved and anxiety and depression were reduced.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular  
EAP: enfermedad arterial periférica  
GC: grupo control  
GI: grupo intervención

## INTRODUCCIÓN

La prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares tiene como objetivo reducir el riesgo de un nuevo evento cardiovascular y la muerte y, por lo tanto, mejorar la supervivencia de estos pacientes. Se ha demostrado que los cambios en los estilos de vida, como el abandono del tabaco y una dieta que modifique el perfil de los ácidos grasos, disminuyen la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes isquémicos, y que el ejercicio físico y la rehabilitación cardíaca después de un infarto de miocardio reducen un 20-25% el riesgo de muertes cardiovasculares. Respecto al tratamiento farmacológico es conocido el beneficio tanto del profiláctico como del dirigido a lograr los objetivos terapéuticos de los factores de riesgo<sup>1,2</sup>.

Es cierto, sin embargo, que existen dificultades al incorporar los resultados de los ensayos clínicos en la práctica clínica. La comparación de los resultados del estudio EUROASPIRE I (1995-1996), EUROASPIRE II (1999-2000) y EUROASPIRE III (2006-2007), en pacientes con enfermedad coronaria, muestra que la prevalencia de los factores de riesgo sigue siendo alta: el tabaquismo varió poco (el 20,3, el 21,2 y el 18,2%), la obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$ ) aumentó de un 25 a un 32,6 y a un 38%, la presión arterial (PA) mal controlada ( $\geq 140/90$  mmHg) apenas se modificó (el 58,1, el 58,3 y el 60,9%). Sólo en la prevalencia de hipercolesterolemia se observó una disminución importante, del 94,5 al 76,7 y el 46,2%. En cuanto al uso de los fármacos profilácticos, se observó entre el EUROASPIRE I y el III<sup>3-5</sup> que los antiagregantes pasaron del 80,8 al 93,2%; el uso de bloqueadores beta, del 56 al 85,5%; todos los fármacos antihipertensivos pasaron del 84,5 al 96,8% y los hipolipemiantes pasaron del 32,2 al 88,8%. Aunque se han observado ciertas mejoras en estos tres estudios a lo largo de los años, todavía existe un porcentaje importante de pacientes en los que podría mejorar el control de los factores de riesgo. Estudios realizados en nuestro medio también mostraron que un 54% de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio presentaban hipercolesterolemia, un 41% eran hipertensos, un 11% eran fumadores y un 19% eran obesos y que, además, había una clara infrautilización de la medicación profiláctica<sup>6</sup>.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio en el ámbito de la atención primaria en Irlanda, donde se realizaba

una intervención intensiva en pacientes con enfermedad coronaria a quienes se aplicaba un programa de prevención secundaria; se observó que a los 18 meses disminuían los reingresos, pero no se evidenciaron otros beneficios clínicos<sup>7</sup>.

En nuestro medio se han llevado a cabo diferentes iniciativas para mejorar la prevención secundaria de los pacientes coronarios. En el estudio PRESENTE<sup>8</sup>, se evaluó la implementación de un simple programa de intervención en los pacientes que ingresaban por infarto de miocardio; a los 6 meses de seguimiento se observó una mejora de la presión arterial, los lípidos, el peso y otros parámetros relacionados con los estilos de vida. En el estudio ICAR, que se llevó a cabo en Cataluña, se evaluó la eficacia de un programa intensivo de prevención secundaria de la enfermedad coronaria realizado por el propio médico de familia, en el que se observó una mejora en el control de la presión arterial y un aumento de las concentraciones del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), pero no se observó una reducción en la morbimortalidad cardiovascular<sup>9,10</sup>.

El objetivo primario del presente estudio es evaluar si una intervención en pacientes ya diagnosticados de enfermedad cardiovascular (enfermedad isquémica coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica), realizada en el ámbito de la atención primaria en diferentes comunidades autónomas, es efectiva en reducir los reingresos por afección cardiovascular y la mortalidad total. Los objetivos secundarios son evaluar si la intervención es efectiva en el control de los factores de riesgo cardiovascular y en la utilización de fármacos profilácticos.

## MÉTODOS

La metodología del estudio ya se ha descrito en artículos previos<sup>11,12</sup>. A modo de resumen se trata de un ensayo clínico aleatorizado, pragmático, por conglomerados (centros de salud) realizado en atención primaria. Se aleatorizaron los centros de salud a seguir la atención habitual en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular (grupo control [GC]) o a organizar una unidad específica de prevención secundaria (grupo intervención [GI]). Este estudio se inscribió en el Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ISRCTN18578323).

La aleatorización se hizo de una manera centralizada en la Fundació Institut Català de Farmacologia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, y la secuencia se ocultó hasta que se asignó la intervención (*allocation concealment*). Como método de restricción en la secuencia de asignación aleatoria se utilizó la estratificación por comunidades autónomas para asegurar la representatividad de los dos grupos de estudio en cada comunidad. El estudio fue abierto, por lo que no hubo enmascaramiento de los investigadores respecto al grupo asignado, ni enmascaramiento en la evaluación de los resultados. El estudio se monitorizó

activamente por auditores internos y auditores externos para garantizar la calidad de los datos.

### Sujetos de estudio

Participaron en el estudio pacientes que se visitaban en 42 centros de salud, procedentes de 8 comunidades autónomas de todo el Estado español.

### Criterios de participación en el estudio

Criterios de inclusión: varones y mujeres menores de 86 años, diagnosticados entre enero de 2004 y mayo de 2005 de cardiopatía isquémica: infarto agudo de miocardio, angina inestable o síndrome coronario agudo (con informe hospitalario), angina estable con prueba diagnóstica confirmatoria (prueba de esfuerzo, gammagrafía isotópica); de accidente cerebrovascular (ACV) verificado por tomografía computarizada (TC) y/o con informe hospitalario, y de enfermedad arterial periférica (EAP) con eco-Doppler o prueba tobillo-brazo positiva.

Criterios de exclusión: pacientes con enfermedad grave o terminal, encamados, inestables (valvulopatías graves, angina antes de 28 días tras infarto agudo de miocardio, arritmias ventriculares graves en los últimos 6 meses) o con hemorragia subaracnoidea e ictus cardioembólicos por valvulopatía conocida.

### Intervención

Las visitas de los pacientes seguían un protocolo específico para cada grupo de centros de salud. Todos los centros del GI y del GC siguieron los protocolos correspondientes a su grupo. La intervención realizada en los centros de salud asignados al GI duró 2 años y 9 meses —una visita cada 4 meses— y la llevaba a cabo personal de enfermería previamente entrenado. Concretamente, se reunió a todo el personal que debía realizar el trabajo de campo en una jornada formativa, en la Escuela Nacional de Sanidad, sobre la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en general y sobre aspectos específicos del estudio; seguidamente se hizo otra jornada sólo para el personal que debía realizar la intervención, en la que se trataron aspectos más concretos. La intervención consistió en: información sobre la enfermedad, actuación sobre cambios en los estilos de vida (promoción de dietas adecuadas, ejercicio físico y abandono de hábitos tóxicos), intervención individualizada según los factores de riesgo de cada paciente y los objetivos terapéuticos que se pretendía conseguir para cada factor, y supervisión del tratamiento (tanto profiláctico como de los factores de riesgo) que recibía el paciente. El personal encargado de realizar el trabajo de campo disponía de una guía de intervención y tratamientos consensuada por el equipo investigador, en la que estaban protocolizados los diferentes componentes de la intervención que se registraban en el cuestionario de recogida de datos. Los pacientes asignados al GC fueron visitados al inicio y al final del periodo de estudio.

### Variables analizadas

Se recogieron datos sobre variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, situación laboral y nivel de estudios), hábitos tóxicos, antecedentes clínicos (enfermedades cardiovasculares previas, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y enfermedad psiquiátrica), pruebas complementarias, valores analíticos (glucemia, colesterol total, cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos), datos de exploraciones

(índice de masa corporal, perímetro abdominal, PA sistólica y diastólica), tratamientos farmacológicos prescritos. La variable de resultado principal fue la combinación de la mortalidad total y los reingresos hospitalarios por causa cardiovascular en el periodo de estudio (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica). Esta información se recogió mediante la revisión de la historia clínica y la entrevista al paciente o sus familiares en cada una de las visitas de seguimiento en el GI, y en la última visita en el GC. Las variables de resultado secundarias fueron: calidad de vida relacionada con la salud medida con el instrumento genérico del cuestionario de salud SF-36, y ansiedad y depresión, mediante la escala de ansiedad-depresión de Golberg<sup>13</sup> traducida y validada en España<sup>14</sup>.

Recogida y análisis de los datos: se diseñaron cuadernos de recogida de datos para la visita inicial, las de seguimiento y la visita final. A los pacientes, tanto del GI como del GC, se les administró el SF-36 en la visita inicial y en la visita final. Con la intención de minimizar las pérdidas de seguimiento, los pacientes del GI que no acudían a las visitas programadas eran contactados nuevamente para reprogramar la visita.

Cálculo del tamaño muestral: asumiendo una tasa estimada del evento principal de un 5% anual (15% a los 3 años), una reducción absoluta del 5% a los 3 años, un coeficiente de correlación intracúster de 0,01, una media de 37 pacientes por *cluster* (centro de salud), un error alfa de 0,05, una potencia del 80%, se necesitarían 42 *clusters*, lo que representaría un total de 1.554 pacientes. Asumiendo unas pérdidas de un 15% a los 3 años se necesitaría una muestra total de 1.787 pacientes.

### Análisis estadístico

Todos los análisis se han realizado teniendo en cuenta el diseño por conglomerados (centros) y la estratificación por comunidad autónoma del estudio. Los datos basales y de resultados se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas, mediante la prueba de la *t* de Student para las variables continuas que seguían una distribución normal, y mediante la prueba de Mann-Whitney para las variables que no seguían una distribución normal. Se realizó un análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier, y se compararon las curvas de supervivencia entre grupos de estudio con el *log-rank test*.

Todos los análisis sobre la eficacia de la intervención se hicieron por intención de tratar (*intention to treat analysis*). Todos los pacientes del GI fueron analizados en dicho grupo independientemente del número de visitas de seguimiento realizadas. Para el análisis de la variable primaria se consideraron seguidos en el GI si disponíamos de datos de la última o la penúltima visita, para evitar perder esos pacientes que disponíamos de información durante todo el seguimiento, excepto la última visita. Respecto al seguimiento del GC, se realizó un contacto telefónico a los 18 meses de seguimiento para verificar datos vitales, y otro contacto al final del estudio.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico STATA v 9.0. Se utilizaron las rutinas del programa destinadas al análisis de muestras complejas, que permiten especificar el diseño del estudio, la pertenencia a conglomerados (centros de salud) y estratos (comunidad autónoma), y que ajusta los resultados en función de éste, realizando las estimaciones de la varianza con la técnica de linealización de primer orden de Taylor. La significación estadística se consideró en valores < 5%.

### RESULTADOS

Se reclutó a 1.224 pacientes, 624 en el GI y 600 en el GC. Las características demográficas y de salud se muestran en la *tabla 1*; no se observan diferencias estadísticas entre ambos grupos.

**Tabla 1**  
Características demográficas y de salud por grupos de estudio (n = 1.224)

	Grupo intervención (n = 624)	Grupo control (n = 600)
Edad (años)	65,73 (64,23-67,22)	67,19 (65,95-68,43)
Varones	435 (69,7)	426 (71)
<i>Situación laboral</i>		
Activo	100 (16)	87 (14,5)
Paro	10 (1,6)	15 (2,5)
Baja o invalidez	98 (15,7)	66 (11)
Jubilado	338 (54,2)	352 (58,7)
Otros	78 (12,5)	80 (13,3)
<i>Nivel de estudios (n = 1.223)</i>		
Analfabeto	27 (4,3)	26 (4,3)
Sin estudios, sabe leer y escribir	157 (25,2)	208 (34,7)
Estudios primarios	291 (46,7)	239 (39,8)
Estudios secundarios	77 (12,4)	81 (13,5)
Estudios superiores medios	43 (6,9)	32 (5,3)
Estudios universitarios	28 (4,5)	14 (2,3)
<i>Fumador</i>	114 (18,3)	94 (15,7)
<i>Bebedor</i>	42 (6,7)	42 (7)
<i>Obesidad/sobrepeso</i>	412 (66)	367 (61,2)
<i>Escala de Goldberg</i>		
Ansiedad (n = 1.220)	195 (31,3)	207 (34,7)
Depresión (n = 1.216)	280 (45,2)	277 (46,5)
<i>Calidad de vida (SF36) (n = 1.204)</i>		
Salud física	40,40 (39,55-41,25)	40,22 (38,99-41,43)
Salud mental*	40,84 (39,77-41,91)	42,29 (41,46-43,11)

SF-36: Cuestionario de Salud SF-36.

Los datos expresan media (intervalo) o n (%).

\* p < 0,05.

En la **tabla 2** se muestran las características clínicas basales de los grupos. La enfermedad cardiovascular más frecuente en ambos grupos fue la cardiopatía isquémica, en el 59,7% de los casos, seguido de ACV en el 33,8% y EAP en el 6,5%. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las características clínicas entre ambos grupos.

En la **figura 1** se muestra el diagrama de flujo del estudio. Se perdieron en el seguimiento un 23% de los pacientes, sin haber diferencias entre grupos. No hubo diferencias entre los pacientes perdidos y los seguidos en las características demográficas ni en las clínicas (resultados no presentados). Entre los pacientes perdidos, el 67,1% de los del GI tenían sobrepeso/obesidad frente al 80,4% de los del GC (p = 0,009).

La **tabla 3** muestra los resultados de seguimiento. No se observaron diferencias significativas para el episodio combinado de muerte y reingreso por causa cardiovascular entre ambos grupos (el 29,9 y el 25,6%). En la **figura 2** se muestran las curvas de supervivencia de ambos grupos para la variable principal, sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, el porcentaje de pacientes con PA bien controlada (< 140/90 mmHg y < 130/80 mmHg en diabéticos y en insuficiencia renal crónica) fue del 52% en el GI y del 51,5% en el GC (p = 0,88); la media de glucemia en el GI fue 114 y en el GC, 110 (p = 0,18), y la media de cLDL en el GI fue 103,5 y en el GC, 105 (p = 0,59). La tasa de fumadores en el GI fue del 8,5% y en el GC del 11% (p = 0,07), y la media de perímetro abdominal en el GI fue 100 cm y en el GC, 102,5 cm (p = 0,07).

Se observaron diferencias significativas entre el GI y el GC en el porcentaje de pacientes con ansiedad (el 20,9 y el 29,6%; p = 0,05) y depresión (el 29,6 y el 41,4%; p = 0,02), que era menor en el GI. No se observaron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre ambos grupos al final del seguimiento.

**Tabla 2**  
Características clínicas basales por grupos de estudio (n = 1.224)

	Grupo intervención (n = 624)	Grupo control (n = 600)
<i>Enfermedad cardiovascular</i>		
Cardiopatía isquémica	377 (60,4)	354 (59)
AIT o ictus	203 (32,5)	211 (35,2)
Enfermedad vascular periférica	44 (7,1)	35 (5,8)
<i>Hipertensión</i>	419 (67,2)	414 (69)
<i>Dislipemia</i>	379 (60,7)	332 (55,3)
<i>Diabetes mellitus</i>	188 (30,1)	192 (32)
<i>Antecedentes</i>		
Cardiopatía isquémica	174 (27,9)	156 (26)
Insuficiencia cardiaca	45 (7,2)	48 (8)
Accidente cerebrovascular	80 (12,8)	71 (11,8)
Enfermedad arterial periférica	42 (6,7)	52 (8,7)
EPOC	48 (7,7)	48 (8)
Insuficiencia renal	21 (3,4)	28 (4,7)
Enfermedad psiquiátrica	50 (8)	56 (9,3)
<i>Exploración física</i>		
Presión arterial sistólica (mmHg)	133,44 (130,67-136,21)	134,58 (132,27-136,89)
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,05 (74,67-77,43)	75,94 (74,93-76,95)
Índice de masa corporal (n = 1.222)	28,72 (28,31-29,13)	28,83 (28,26-29,39)
Perímetro abdominal* (n = 1.220)	100,09 (98,93-101,26)	102,67 (100,79-104,55)
<i>Analítica (mg/dl)</i>		
Glucemia basal (n = 1.185)	114,59 (111,59-117,61)	116,34 (110,79-121,88)
Colesterol total (n = 1.188)	186,31 (182,14-190,48)	185,28 (181,21-189,36)
cLDL (n = 1.181)	110,42 (107,20-113,64)	112,06 (108,02-116,11)
cHDL (n = 1.180)	50,43 (47,72-53,14)	49,29 (47,16-51,43)
Triglicéridos (n = 1.164)	128,71 (119,55-137,87)	126,66 (119,07-134,26)

AIT: ataque isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los datos expresan media (intervalo) o n (%).

\* p < 0,05.

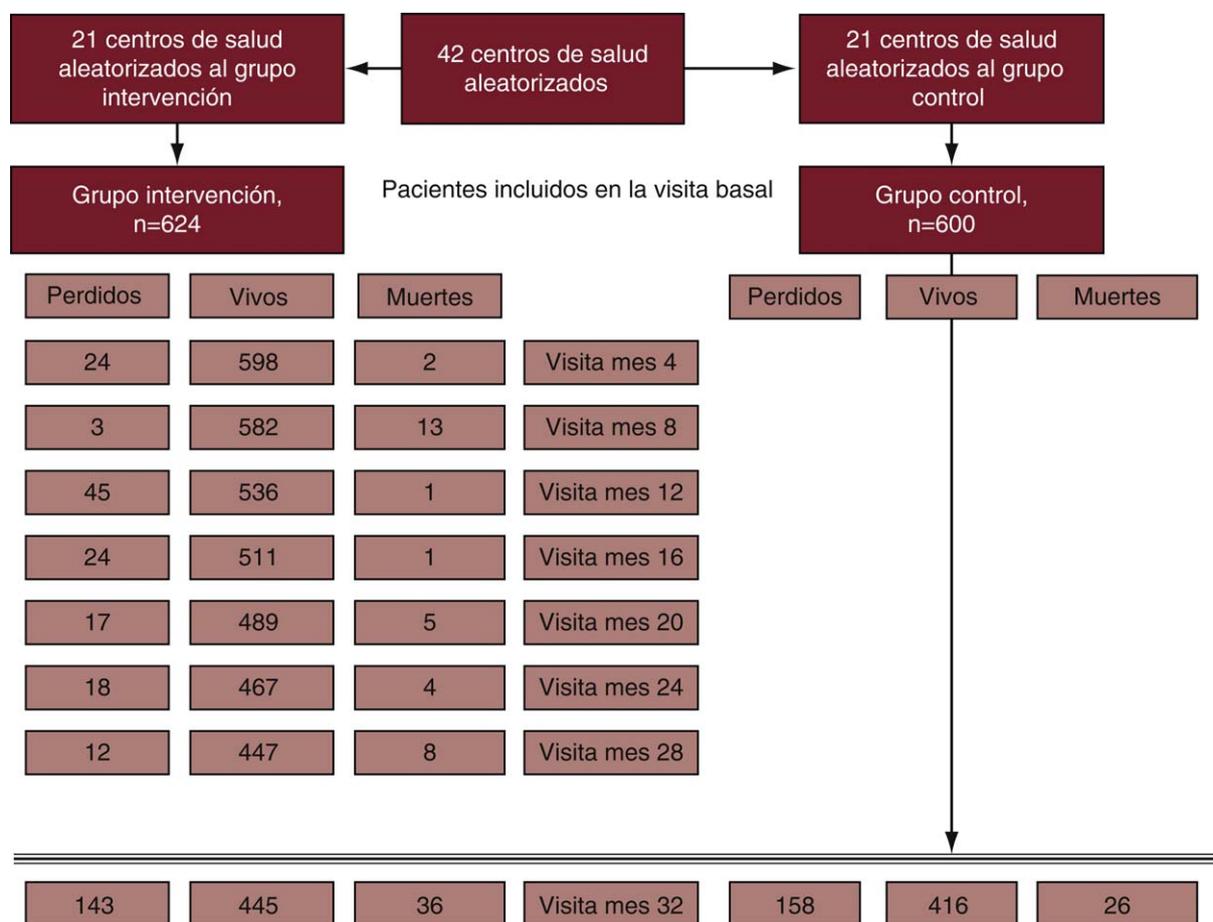


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

En la tabla 4 se muestran los tratamientos basales y al final del estudio en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en ningún fármaco, excepto en el uso de aspirina, que aumentó en el GI, mientras que disminuyó en el GC, y en los antidepresivos y ansiolíticos (sobre todo los primeros) que aumentaron sustancialmente en el GI.

## DISCUSIÓN

En este estudio, realizado en el ámbito de la atención primaria, no observamos diferencias en el objetivo principal, que era la

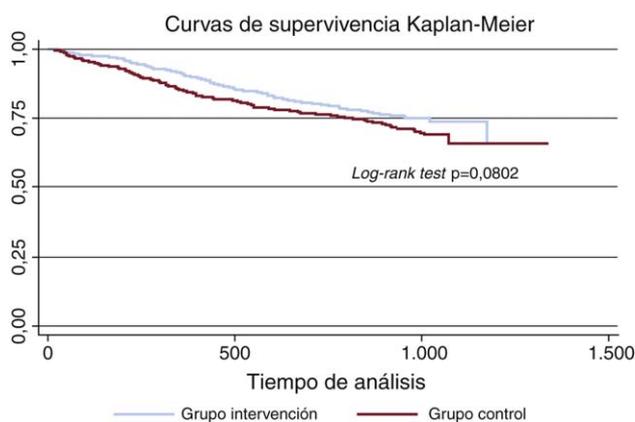


Figura 2. Gráfica de supervivencia para variable combinada de muerte y reingresos hospitalarios por motivo cardiovascular según grupo de estudio (pacientes con visita final realizada o fallecimiento).

reducción de la morbilidad por enfermedades cardiovasculares.

Aún tratándose de un ensayo clínico donde se aleatorizaban centros de salud para evitar el posible efecto de la contaminación entre individuos, en el estudio se ha seleccionado a pacientes de la práctica asistencial con criterios de inclusión poco estrictos, desde este punto de vista se puede considerar como un ensayo pragmático. De una manera intencionada y para no alejarse de la propia infraestructura de los equipos de atención primaria, la intervención era realizada por personal de los propios centros de salud, por lo que los pacientes probablemente lo vivieron como parte de la asistencia habitual.

Este estudio presenta varias limitaciones que hay que mencionar. La muestra total reclutada fue finalmente menor que la estimada en el cálculo muestral, por lo que podría haber una falta de potencia para observar diferencias estadísticas. También se podría haber introducido un sesgo a la hora de identificar eventos. Aunque no hubo diferencias significativas en las pérdidas entre un grupo y otro, es cierto que los pacientes del GI se visitaron con una frecuencia determinada en el estudio, y se fue recabando información sobre los posibles eventos. En el GC, sin embargo, sólo se realizó una visita al final del estudio (además de una llamada telefónica en la mitad del periodo), a los 3 años de seguimiento, por lo que los pacientes habrían podido olvidarse más fácilmente si hubieran padecido algún ingreso hospitalario. Otra limitación del estudio es que no se pudieron validar los eventos mediante un cruce con los datos hospitalarios o con los registros de mortalidad.

La falta de efectividad de la intervención podría deberse a varios motivos. El primero, estaría relacionado con las características clínicas de los pacientes perdidos en el seguimiento, y con el hecho

**Tabla 3**

Resultados finales por grupos de estudio

Pacientes n = 1.224	Grupo intervención (n=624)	Grupo control (n=600)	p
<b>Seguimiento</b>			
Pacientes contactados vivos en última visita	445 (71,3)	416 (69,3)	0,73
Muertes	36 (5,8)	26 (4,3)	
Pacientes seguidos	481 (77,1)	442 (73,7)	
Pacientes perdidos	143 (22,9)	158 (26,3)	
<b>Muertes y/o ingreso hospitalario por causa cardiovascular</b>	n = 481 (77,1) 144 (29,9)	n = 442 (73,7) 113 (25,6)	0,15
<b>Supervivientes en seguimiento (n = 861; 70,3%)</b>	445 (71,3)	416 (69,3)	
<b>Fumador (n = 710)</b>	31 (8,5)	38 (11,0)	0,07
<b>Exploración física</b>			
PAS (mmHg) (n = 844)	132,88 (130,35-135,42)	135,31 (132,65-137,98)	0,15
PAD (mmHg) (n = 846)	74,93 (73,42-76,44)	74,85 (73,63-76,06)	0,93
PA < 140/90 en no diabéticos o < 130/80 en diabéticos (n = 843)	232 (52,1) [47,0-57,2]	205 (51,5) [45,0-58,0]	0,88
Índice de masa corporal (n = 824)	28,73 (28,22-29,24)	28,89 (28,34-29,43)	0,69
Perímetro abdominal (cm) (n = 833)	100,44 (98,97-101,91)	102,58 (100,96-104,21)	0,07
<b>Análítica (mg/dl)</b>			
Glucemia basal (n = 833)	113,99 (110,64-1187,35)	110,27 (106,70-113,83)	0,18
Colesterol total (n = 838)	177,46 (172,83-182,08)	176,98 (172,32-181,64)	0,89
cLDL (n = 816)	103,52 (98,84-108,19)	105,07 (100,82-109,33)	0,59
cHDL (n = 824)	51,22 (47,93-54,51)	49,32 (47,34-51,29)	0,40
Triglicéridos (n = 827)	126,43 (114,08-138,78)	130,65 (121,42-139,87)	0,59
<b>Escala de Goldberg</b>			
Ansiedad (n = 753)	85 (20,9)	103 (29,6)	0,05
Depresión (n = 739)	117 (29,6)	142 (41,4)	0,02
<b>Calidad de vida (SF36)</b>			
Salud física (n = 777)	40,98 (40,19-41,76)	40,94 (39,95-41,92)	0,95
Salud mental (n = 777)	42,97 (41,90-44,04)	44,29 (43,22-45,37)	0,11

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; SF-36: Cuestionario de Salud SF-36.

Los datos expresan media (intervalo) o n (%).

de que estos pacientes perdidos en el GC tuvieran un peor perfil de riesgo cardiovascular; concretamente, el porcentaje de sobrepeso u obesidad fue superior, mientras que de los que completaron el seguimiento, el 65,7% de los pacientes del GI tenían antecedentes de sobrepeso/obesidad frente al 54,3% de los pacientes del GC ( $p < 0,001$ ). Un segundo motivo podría estar relacionado con el conocimiento por parte de los médicos del GC de la realización del ensayo clínico, o que fueran médicos más motivados en prevención cardiovascular. Por último, cada vez hay más difusión e implementación de las guías en relación con la utilización de fármacos profilácticos y en alcanzar una serie de objetivos terapéuticos. En estos casos en que la práctica habitual de intervención es bastante óptima, cuesta más encontrar diferencias significativas entre los grupos de control e intervención.

Hay otros aspectos de los resultados observados que son interesantes de resaltar. El perfil de riesgo cardiovascular al final del estudio fue mejor en el GI que en el GC en lo que respecta a la obesidad abdominal, el tabaco y la medicación profiláctica con antiagregantes plaquetarios, y concretamente a la utilización de aspirina, que aumenta en el GI mientras que disminuye en el GC.

Estos aspectos están claramente relacionados con la intervención propiamente dicha, ya que el personal de enfermería hacía especial énfasis en los estilos de vida y en la importancia del cumplimiento terapéutico.

Se han publicado estudios que evalúan diferentes estrategias para mejorar los resultados en prevención secundaria, con diseños pragmáticos de intervención aleatorizada en la atención primaria, que obtienen resultados dispares. Uno de estos estudios<sup>15</sup> evaluó el efecto de unidades de prevención secundaria dirigidas por personal de enfermería, en comparación con la atención habitual en la consulta del médico de familia. Se observaron mejoras en la utilización de antiagregantes, en el control de la PA y de los lípidos

y en la realización de actividad física y el seguimiento de dieta. No se observaron, sin embargo, cambios en el abandono del tabaco. Estos mismos investigadores publicaron posteriormente el seguimiento a los 4 años<sup>16</sup>, y observaron una reducción de la mortalidad y de los eventos coronarios cuando se comparan ambas estrategias, aunque los mismos autores comentan que estos resultados se deben interpretar con precaución por la baja potencia del estudio para detectar estas diferencias y por los valores de significación estadística en el límite ( $p$  *borderline*). En el estudio ICAR<sup>9</sup>, tampoco se observaron diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular después de implantar un programa intensivo mediante recordatorios para consultar con los médicos de familia. En el estudio SPHERE<sup>7</sup>, donde también se aleatorizaron los centros de salud en el norte de Irlanda, no se observó un mejor control de los factores de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria, aunque sí se observó una reducción de los ingresos hospitalarios.

Otro resultado interesante a resaltar es la reducción importante del porcentaje de pacientes con depresión en el GI en comparación con el GC, asociado también a un aumento importante del tratamiento antidepressivo en el GI. Se ha demostrado que la depresión es un factor predictivo de la incidencia de enfermedad coronaria y, además, empeora el pronóstico independientemente de los otros factores de riesgo<sup>17,18</sup>. En el periodo basal, alrededor de un 45% de los pacientes tenían depresión, según la escala de Goldberg, sin diferencias entre ambos grupos, mientras que al final del estudio un 30% del GI y un 41% del GC tenían depresión. Además de los factores de riesgo clásicos y de intentar llegar a los objetivos terapéuticos que marcan las guías, es importante también tener en cuenta otros factores asociados al pronóstico, como por ejemplo la depresión, y actuar con las medidas terapéuticas y no terapéuticas más apropiadas para estos pacientes. Cuando analizamos toda la población (datos no presentados) un 61% de las mujeres y un 39%

**Tabla 4**

Tratamiento pautado por grupos de estudio

	Grupo intervención	Grupo control
<i>Antiagregantes</i>		
Basal	531 (85,1)	522 (87,2)
Final	362 (81,4)	338 (81,5)
<i>Aspirina</i>		
Basal	405 (64,9)	417 (69,6)
Final	292 (65,6)	277 (66,8)
<i>Hipolipemiantes</i>		
Basal	418 (66,9)	400 (66,7)
Final	327 (73,5)	310 (74,7)
<i>Estatinas</i>		
Basal	407 (65,2)	394 (65,8)
Final	321 (72,1)	301 (72,5)
<i>Bloqueadores beta</i>		
Basal	279 (44,7)	278 (46,6)
Final	198 (44,5)	203 (49,2)
<i>IECA</i>		
Basal	239 (38,4)	242 (40,6)
Final	166 (37,3)	163 (39,5)
<i>Antagonistas de la angiotensina II</i>		
Basal	97 (15,6)	110 (18,5)
Final	101 (22,8)	89 (21,5)
<i>Anticoagulantes</i>		
Basal	63 (10,1)	64 (10,7)
Final	60 (13,5)	48 (11,6)
<i>Antidiabéticos</i>		
Basal	157 (25,2)	163 (27,3)
Final	112 (25,2)	114 (27,5)
<i>Diuréticos</i>		
Basal	92 (14,8)	96 (16,1)
Final	106 (23,8)	82 (19,8)
<i>Antidepresivos</i>		
Basal	17 (2,7)	17 (2,9)
Final	34 (7,6)	13 (3,1)
<i>Ansiolíticos</i>		
Basal	37 (5,9)	38 (6,4)
Final	40 (9)	31 (7,5)

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
Los datos expresan n (%).

de los varones estaban diagnosticados de depresión, y un 35% de los pacientes con depresión padecieron algún evento a los 3 años, mientras que un 22% de los pacientes sin depresión padecieron algún evento ( $p < 0,001$ ). Futuros estudios en el contexto de un ensayo clínico deberían explorar la eficacia de la detección y el tratamiento de la depresión en el pronóstico de los pacientes que han padecido una enfermedad cardiovascular.

## CONCLUSIONES

Un programa integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular no es eficaz para reducir la morbimortalidad cardiovascular, pero sí en mejorar algunos aspectos relacionados con los hábitos saludables, y en reducir la ansiedad y la depresión de los pacientes.

## FINANCIACIÓN

Proyecto coordinado y financiado por el FIS (PI031421). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Este proyecto recibe apoyo logístico de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa RedIAPP y RECAVA. Estudio registrado en el International Standard Randomised Controlled Trial Register ISRCTN n.º 18578323. Financiado también parcialmente por la Fundació La Marató TV3 05.

## ANEXO 1

### A.1. Investigadores del estudio PREseAP

*Aragón:* Ariño, Dolores (investigador principal); Abancens, Mercedes; Arroyo, Virginia; Miñana, Ana; Oliván, Bárbara; Reixa, Sol; Turón, José M.

*Baleares:* Borrás, Isabel (investigador principal); Benito, Ester; Brunet, Sofía; De la Cruz, Ana Belén; Escalas, Micaela; Escriche, Luis; Fiol, Francesca; Fullana, Francisca; Fullana Inmaculada; García, Basilio; Gastalver, Elvira; Gómez, M. Pía; González, M. del Carmen; Hernández, María; Mattei, Isabelle; Jaume, Maria de Lluch; Llobera, Joan; Mairata, Santiago; March, Sebastià; Marimón, Margarita; Mestre, Francisca; Miguélez, Angélica; Miralles, Jeroni; Mora, Brígida; Oliver, Margarita; Ortas, Silvia; Pascual, Catalina; Pieras, Josep; Rigo, Fernando; Rodríguez, Tomás; Ruiz, Isabel M.; Salas, Isabel; Sancho, Salvadora; Useros, Victoria.

*Castilla y León (1):* Rodrigo, M. Pilar (investigador principal); Bernardos, Magdalena; Del Teso, José M.; Del Valle, M. Antonia; Granja, Yolanda; Marchessi, M. Jesús; Redondo, Jesús.

*Castilla y León (2):* González, M. Luisa (investigador principal); Álvarez, Violeta; De Juan, Noemí; Gonzalo, M. Visitación; Higuera, Evelio; Luis, Encarna; Martínez, Itziar; Pereda, M. José.

*Cataluña (1):* Brotons, Carlos (investigador principal); Closas, Vanesa; Corral, Rosario; García, David; Gràcia, Lluís; Gutiérrez, Silvia; Iruela, Antoni; Martínez, Mireia; Moral, Irene; Morató, M. Dolors; Palau, Antoni; Payan, Miriam; Pérez, José; Rayó, Elisabet; Soriano, Núria; Vila, Francesc; Yrla, Rosa.

*Cataluña (2):* Pepió, Josep M. (investigador principal); Aguilar, Carina; Alberó, Jordi; Arasa, Concepción; Arasa, M. José; Beguer, Nuria; Bertomeu, María; Carcelle, Josep P.; Checa, Encarnación; Ciurana, Emilio; Ciurana, Maria Riera; Clua, Josep Lluís; Curto, Claudia; Dalmau, M. Rosa; Daniel, Jordi; Fatsini, M. Merçé; Ferré, Inmaculada; García, Gracia; Grau, Araceli; Guasch, Joan Lluís; Juan, Roland; Llor, Josep Lluís; Marín, Judit; Monclus, Josep Felip; Pons, Jaime; Ramos, Josep J.; Santigosa, Joan.

*Extremadura:* Buitrago, Francisco (investigador principal); Cañón, Lourdes; Casquero, M. Pilar; Cruces, Eloísa; Díaz, Natalio; Navarro Elisabet; Nogales, Ramón; Serrano, M. Victoria; Velasco, Carmen.

*Madrid:* Kloppe, Pilar (investigador principal); Auñón, Angela; Canellas, Mercedes; Costa, Pilar; Fernández, Carmen; Garro, M. Ángeles; Gómez, Rosario; Herradura, Pura; Jimeno, Milagros; Pastor, Ana; Piñero, M. José; Rapp, Pilar; Segura, Roberto; Sierra, Eva.

*País Vasco:* Rodríguez, Ana Isabel (investigador principal); Benavides, Raquel; Celma, Dolores; Fuentes, Conchi; Ortueta, Pedro.

*Valencia:* Orozco, Domingo (investigador principal); Carratalá, Concha; Fluixà, Carlos; Galán, José; Galinsoga, M. del Carmen; Gil, Vicente; Huertas, Adela; López, M. Isabel; Maiques, Antonio; Marco, Rocío; Martínez, Nieves; Mas, Francisco; Navarro, Jorge; Navarro, Mercedes; Payá, José Jorge; Pereira, Avelino; Prado, Pilar; Prieto, Isabel; Quirce, Fernando; Richart, Miguel; Séller, M. Jesús; Sevilla, Fernando; Sierra, Eva; Siurana, Milagros; Soler, José Manuel; Terol, Cecilia.

*Comité asesor:* Diògene, Eduard; Del Rio, Alfonso; Gil, Antonio; Gordillo, M. Victoria; Muñoz, Miguel Ángel; Vidal, Xavier; Villar, Fernando.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brady AJB, Oliver MA, Pittard JB. Secondary prevention in 24431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ*. 2001;322:1463.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and

- Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al., EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995-1001.
  4. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
  5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Backer D, Pyörälä K, Keil U, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
  6. Brotons C, Permanyer G, Moral I, Ribera A, Cascant P, Pinar J, en nombre del Grupo de Investigación del estudio PREMISE. Prevención secundaria del infarto de miocardio y calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:9-12.
  7. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, Byrne M, Byrne MC, Newell J, et al. Effect of tailored practice and patient care plan on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4220.
  8. Velasco JA, Cosin J, De Oya M, De Teresa E. Programa de intervención para mejorar la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio. Resultados del estudio PRESENTE (Prevención secundaria temprana). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:146-54.
  9. Muñoz MA, Subirana I, Ramos R, Franz A, Vila J, Marrugat J, por los investigadores del estudio ICAR. Eficacia de un programa intensivo de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica tras 5 años de intervención. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:521-5.
  10. Muñoz MA, Vila J, Cabañero M, Rebato C, Subirana I, Sala J, et al. Efficacy of an intensive prevention program in coronary patients in primary care, a randomised clinical trial. *Int J Cardiol*. 2007;118:312-20.
  11. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez AI, et al. Factores determinantes del control de la presión arterial y los lípidos en pacientes con enfermedad cardiovascular: estudio PREseAP. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:317-21.
  12. Brotons C, Ariño D, Borrás I, Buitrago F, González ML, Kloppe P, et al. Evaluación de la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP. *Aten Primaria*. 2006;37:295-8.
  13. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;97:897-9.
  14. Montón C, Pérez-Echevarría MJ, Campos R, García J, Lobo A. Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Aten Primaria*. 1993;12:345-9.
  15. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans H, Rawles J, Squair J. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart*. 1998;80:447-52.
  16. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2002;326:84-7.
  17. Cohen H, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000;108:2-8.
  18. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ*. 2001;323:666-9.