

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas



**Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares.
Estudio de cohortes**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

Josep María Pepió Vilaubi

DIRIGIDA POR: Prof^a. Dra. María Concepción Carratalá Munuera

CODIRIGIDA POR: Prof. Dr. Domingo Orozco Beltran

2018

D. Félix Gutiérrez Rodero, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo **“Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.”** realizado por **D. Josep Maria Pepió Vilaubí** bajo la dirección de la Dra. Dña. Concepción Carratalà Munuera y la codirección del Dr. D. Domingo Orozco Beltrán. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a dos de julio de 2018

Firmado: Prof. Félix Gutiérrez Rodero

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas





UNIVERSITAT
Miguel Hernández

PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Dña. Concepción Carratalá Munuera, directora de la tesis doctoral y D. Domingo Orozco Beltrán, codirector de la tesis doctoral **“Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes”**

CERTIFICAN:

Que D. Josep Maria Pepió Vilaubí ha realizado bajo nuestra supervisión su memoria de tesis doctoral titulada **“Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes”** cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo en Sant Joan d’Alacant, a dos de julio de dos mil dieciocho

Fdo. Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera
Directora de tesis

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán
Codirector de tesis



AGRADECIMIENTOS

A la meva dona Pepita i a les meves filles Gemma i Marta pel seu suport diari.

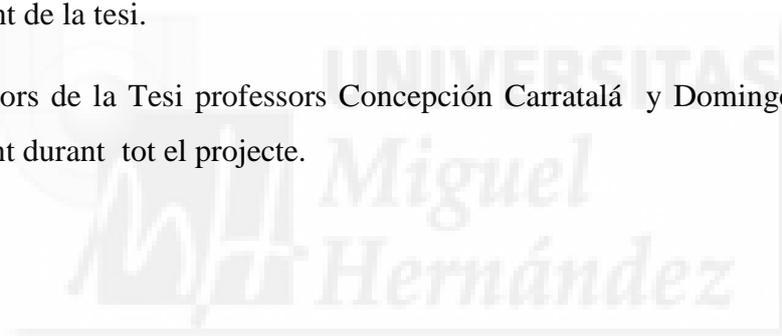
A les Dras Dolors Rodriguez, Alessandra Queiroga i Carina Aguilar i als Drs Josep Lluís Piñol i José Fernández pel seu suport científic i tècnic durant el desenvolupament de la recerca.

A la meva companya María Riera Ciurana per la seva ajuda en l'atenció als pacients.

Al Dr. Carles Brotons i als membres de l'estudi PREseAP.

Al IDIAP (Institut d'investigació en Atenció Primària) per la beca que m'ha permès el desenvolupament de la tesi.

Als meus directors de la Tesi professors Concepción Carratalá y Domingo Orozco pel seu suport permanent durant tot el projecte.



“The objective of preventive medicine is the avoidance of a series of individual misfortunes, and so it is natural to believe that preventive action should be targeted on the individual at risk”

Geoffrey Rose, 1992.



ÍNDICE DE CALIDAD

Este trabajo fue aceptado el día 8 de junio de 2018 para su publicación en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* (ISSN 1660-4601; CODEN: IJERGQ; ISSN 1661-7827 for printed edition). Esta revista es Open Access y está indexada en el Journal Citation Reports. Tiene un factor de impacto de 2.101 (2016). En la categoría de *Public, environmental & occupational health* esta revista se encuentra en el segundo cuartil, en la posición 70 de 176 revistas.

La referencia del artículo producto de esta tesis es:

Pepió Vilaubí JM, Orozco-Beltrán D, Gonçalves AQ, Rodríguez Cumplido D, Aguilar Martin C, opez-Pineda A, Gil-Guillen VF, Quesada JA, Carratala-Munuera C. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Int J nviron Res Public Health*. 2018 Jun 11;15(6). pii: E1233. doi: 10.3390/ijerph15061233. PubMed PMID: 29891821.

Índice

BLOQUE I. INTRODUCCIÓN	11
1. Introducción	13
2. Recomendaciones de las guías	15
2.1. Tratamiento antihipertensivo en prevención secundaria.....	16
2.2. Tratamiento antihipertensivo en prevención primaria	17
2.3. Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención secundaria	18
2.4. Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención primaria	19
2.5. Tratamiento de la diabetes.....	19
2.6. Fármacos que han mostrado ser eficaces en la reducción de la morbimortalidad	20
2.6.1. Antiagregantes.....	20
2.6.2. Bloqueador β -adrenérgico	26
2.6.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)	28
2.6.4. Anticoagulantes	29
2.7. Valoración riesgo cardiovascular en Prevención Primaria.	29
3. Estudios de prevención cardiovascular en la práctica clínica	31
3.1. Estudio PRESEAP (14, 15).....	31
3.2 Otros estudios	33
3.2.1. Estudio PREVESE (9).....	33
3.2.2. Estudio PREMISE (13)	34
3.2.3. Estudio PRESENAP (60)	34
3.2.4. Estudios EUROASPIRE (10, 11, 12).....	35
3.2.5. Intervención en la Comunidad de Alto Riesgo coronario (ICAR).....	38
BLOQUE II. HIPOTESIS, OBJETIVOS	39
1. HIPOTESIS	41
2. OBJETIVO.....	41

BLOQUE III. MATERIAL Y MÉTODOS	43
3. METODOLOGIA	45
3.1. Diseño y tipo de estudio	45
3.2. Ámbito del estudio	45
3.3. Descripción de la población del estudio.....	46
3.4. Método de muestreo	46
3.5. Cálculo del tamaño de la muestra	46
3.6. Descripción del seguimiento	47
3.7. Definición de las variables	47
3.8. Criterios de adecuación a la GEPCVPC	48
3.9. Análisis estadístico.....	49
3.10. Aspectos éticos.....	49
BLOQUE IV. RESULTADOS	51
1. RESULTADOS	53
1.1. Descripción de la población del estudio.....	53
1.2. Utilización de los fármacos profilácticos	57
1.3. Factores determinantes de la adecuación a las recomendaciones terapéuticas	58
1.4. Factores determinantes del pronóstico	59
BLOQUE V. DISCUSIÓN	63
1. DISCUSIÓN.....	65
1.1. Adecuación del tratamiento a las recomendaciones de la GEPCVPC (16).	65
1.2. Aspectos relacionados con el pronóstico	66
BLOQUE VI. CONCLUSIONES	69
CONCLUSIONES	71
BLOQUE VII. BIBLIOGRAFIA	73
BLOQUE VIII. ANEXOS.....	83

Anexo 1. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study.....	85
Anexo 2. Esquema del estudio.	99
Anexo 3. Beca pre doctoral condedida por El Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el 21/03/2012.	101
Anexo 4. Informe del comité ético de investigación clínica.	105
Anexo 5. Estudio PREseAP.	109



BLOQUE I. INTRODUCCIÓN



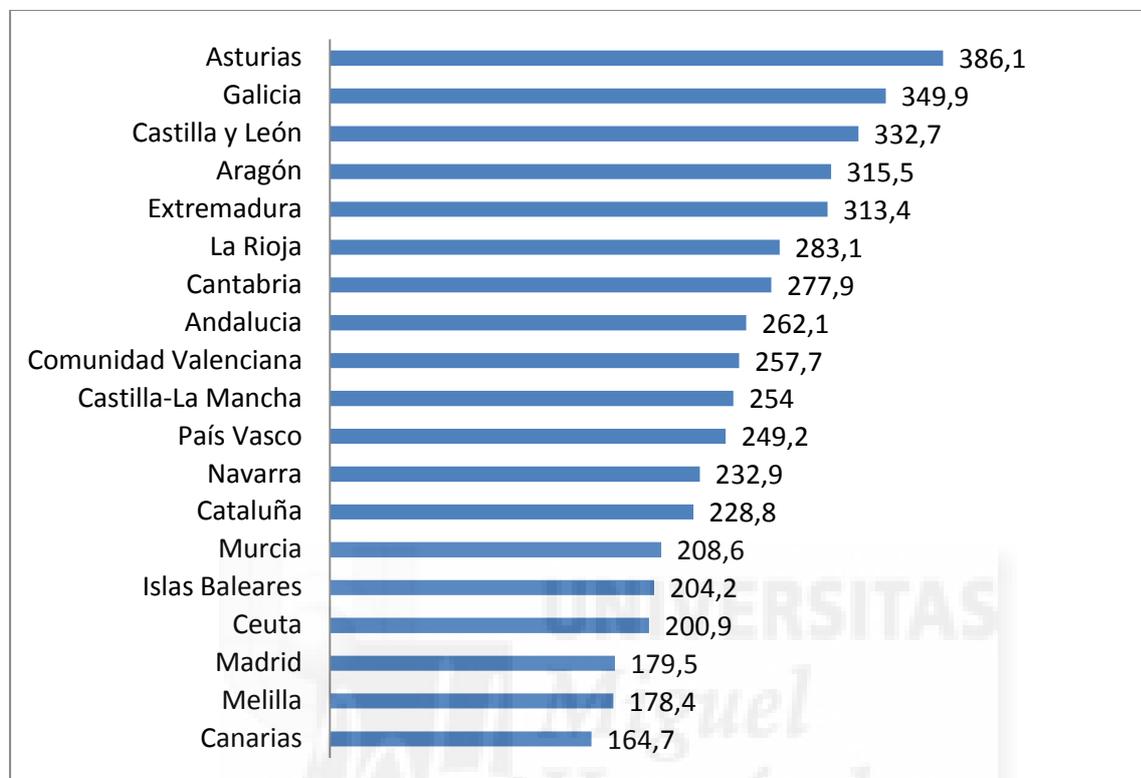
1. Introducción

Las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En España, en el año 2014, causaron 117.393 muertes lo que supone una tasa de 252,7 fallecidos por cada 100.000 habitantes. Por sexos, las tasas de mortalidad fueron de 234,6 en varones y 272,2 en mujeres. Por grupos de edad es la primera causa de muertes a partir de los 79 años en los que suponen el 34,7% de las mismas (1).

La enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares, suponen un 8,2% del total de defunciones, mientras que las cerebrovasculares suponen un 7%. En relación al sexo, la isquemia cardíaca causa una mayor mortalidad en hombres (9,5% del total de defunciones y 5,7% en mujeres). En cambio mujeres las enfermedades cerebrovasculares son las responsables de un mayor porcentaje de mortalidad (7% en hombres y 8,2% en mujeres) (1).

Las enfermedades del sistema circulatorio fueron la principal causa de muerte en la mayoría de las comunidades autónomas. Pero existen diferencias entre ellas. Las mayores tasas brutas de mortalidad por estas enfermedades se registraron en Principado de Asturias (386,1 fallecidos por 100.000 habitantes), Galicia (349,9) y Castilla y León (332,7). Mientras que Canarias (164,7), Melilla (178,4) y la Comunidad de Madrid (179,5%) son las que presentan unas tasas brutas de mortalidad por estas enfermedades más bajas (1). Ver figura 1.

Figura 1. Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes de las principales causas de muerte según la comunidad autónoma. Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Nota de prensa. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2014. 30 marzo, 2016. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>



Dentro de la enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio (IAM) es la más frecuente (58,01%; 59,10% en varones y 56,56% en mujeres) (2-4) y tiene una elevada mortalidad. Algunos estudios estiman que del total de 70.000 infartos anuales, a los 28 días habrán muerto un 56,5% de los pacientes. La mayoría de los pacientes que mueren lo hacen antes de llegar al hospital. En los últimos años la mortalidad hospitalaria se está reduciendo por la introducción de los nuevos tratamientos. Esto, unido al envejecimiento de la población, hace prever que en los próximos años se incremente el número de pacientes que necesiten intervenciones en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (5, 6).

Otra forma de cuantificar el impacto de estas patologías en la población es con los marcadores que evalúan la cantidad de años perdidos por muerte o por discapacidad. El indicador años de vida ajustados por años de discapacidad (AVAD) combinan los años de vida perdidos por mortalidad prematura y los años vividos con discapacidad o mala salud. En España, las enfermedades cardiovasculares suponen la tercera causa de carga de enfermedad (12,5% del total de AVAD) tras la depresión y la demencia. Del total de AVAD, el 84% lo son por años de vida perdida por mortalidad prematura y el 16% es por años vividos con discapacidad o mala salud (4, 5).

Desde hace años se conocen cuáles son los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular: obesidad, tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia. Así mismo, también es conocido que la asociación de varios factores multiplica el riesgo. En España la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% en atención primaria, y en torno al 6% de presentar tres factores (5).

En el estudio DARIOS se analizó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en personas de 35-74 años en 10 comunidades autónomas españolas. Identificaron que los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes habían sido la HTA (el 47% en varones y el 39% en mujeres), la dislipemia con colesterol total igual o superior a 250 mg/dl (el 43 y el 40%), la obesidad (el 29% en ambos sexos), el tabaquismo (el 33 y el 21%) y la diabetes mellitus (el 16 y el 11%) (7).

Numerosas intervenciones terapéuticas se han mostrado eficaces en la reducción de la morbimortalidad en pacientes que han presentado un acontecimiento cardiovascular (8). Sin embargo, en la práctica clínica, hay dificultades para incorporar las recomendaciones de las guías del área cardiovascular. En la revisión de diversos estudios europeos relativos a la adherencia a las recomendaciones terapéuticas de las guías clínicas: PREVESE (9), EUROASPIREI-IV (10-12), PREMISE (13) y PREseAP (14, 15) se observa un incremento de ésta, pero aún hay un margen importante de mejora que sería necesario abordar.

El estudio se enmarca dentro de un proyecto más amplio denominado PREseAP (14, 15). Éste es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de un programa específico de prevención secundaria (grupo intervención) frente a seguir la atención habitual en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular (grupo control). Tras un periodo de seguimiento de 3 años de pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral y arteriopatía periférica) se analizó si habían diferencias entre los dos grupos en la reducción de la morbimortalidad, el control de los factores de riesgo y el cumplimiento de la medicación profiláctica para prevenir las recurrencias y, en mejorar la calidad de vida de los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular.

2. Recomendaciones de las guías

Las intervenciones recomendadas para los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, en la mayoría de guías publicadas, incluyen medidas estilo de vida y tratamiento farmacológico. La Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica de 2003 (GEPCVPC) (16) aborda la estrategia a seguir en aquellos pacientes que ya han presentado algún acontecimiento cardiovascular (prevención secundaria). Incluye también aquellos pacientes que, por sus características, presentan un riesgo muy elevado de poder presentarlos (prevención primaria).

Estas intervenciones incluyen medidas de estilo de vida, medidas de control de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemias, diabetes mellitus y obesidad) y tratamiento con fármacos que han mostrado ser eficaces en la reducción de la morbimortalidad (16).

Entre las medidas de estilo de vida, aplicables tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como aquellos que presentan un riesgo cardiovascular elevado, están el abandono del hábito de fumar, una dieta equilibrada y ajustada a las necesidades de los pacientes según sus características (hipocalórica, baja en grasas saturadas, hiposódica, para la diabetes), evitar el sedentarismo y el consumo de alcohol. La actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular supone el control de la HTA, la hipercolesterolemia y la diabetes (16).

2.1. Tratamiento antihipertensivo en prevención secundaria

El tratamiento antihipertensivo está indicado cuando las cifras tensionales están por encima de 140/90. Bloqueadores β -adrenérgicos, diuréticos, IECA y bloqueadores de los canales del calcio pueden ser utilizados en monoterapia o en combinación para conseguir mantener unas cifras de por debajo de 140/90.

En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, los bloqueadores beta son los fármacos de elección para reducir la presión arterial, ya que disminuyen el riesgo de mortalidad por todas las causas, de mortalidad coronaria, de infarto de miocardio recurrente no fatal y de muerte súbita. En los pacientes con cardiopatía isquémica sin infarto no disponemos de tanta información para este grupo farmacológico. Algún estudio observacional ha sugerido que éstos pacientes también podrían presentar una mortalidad menor con el tratamiento beta-bloqueador (17).

Los IECA se han mostrado claramente eficaces en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y presentan una disfunción del ventrículo izquierdo. Algún estudio sugiere que también en los pacientes sin disfunción ventricular, los IECA pueden disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Por otro lado el estudio Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (18) fue diseñado para determinar los efectos del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos y no hipertensos con historia de ictus o de crisis isquémica transitoria (TIA). En este estudio se comparó una pauta flexible basada en perindopriilo (4 mg al día), con la posible adición del diurético indapamida, a criterio del médico, frente a placebo. La variable principal (incidencia total de ictus mortal y no mortal) fue favorable con el tratamiento activo.

Los bloqueadores de los canales del calcio, verapamil y amlodipino, se han mostrado eficaces en la reducción de nuevos acontecimientos coronarios y de la hospitalización. En el estudio INVEST

se observó una incidencia similar de nuevos episodios coronarios cuando se comparó un régimen basado en verapamilo más un IECA, como segundo paso, con otro basado en bloqueadores beta más un diurético tiazídico, como segundo paso en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica (19).

2.2. Tratamiento antihipertensivo en prevención primaria

Se dispone de numerosos estudios sobre la eficacia de los fármacos antihipertensivos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular frente a placebo. También hay estudios comparativos entre los diferentes fármacos antihipertensivos. El estudio ALLHAT (20) evaluó si un bloqueador de los canales de calcio (BCCA) o un IECA reduce la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) u otros acontecimientos cardiovasculares respecto al tratamiento con un diurético. Se utilizó una variable combinada de acontecimiento isquémico mortal o infarto de miocardio (IAM) no mortal y no se encontraron diferencias.

En los últimos años se ha replanteado el papel de los bloqueadores betadrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión en pacientes que no presentaban cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.

Un metanálisis mostró que cuando se comparan con otros antihipertensivos, en los pacientes menores de 60 años no se encuentran diferencias significativas en la reducción de infarto de miocardio, muerte, insuficiencia cardíaca o ictus en comparación con otros antihipertensivos pero sí cuando los pacientes son mayores de 60 años, para los que son mejores las otras alternativas (21).

El Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) (22) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) destaca en su octava actualización del 2014 como principal novedad la “flexibilización” en las cifras de tensión arterial propuestas. El inicio de tratamiento farmacológico está recomendado en casos de cifras de presión arterial por encima de 160/100 mmHg en pacientes de bajo o moderado riesgo, y se recomienda con cifras por encima de 140/90 mmHg en caso de diabetes, presencia de lesiones de órganos diana o pacientes de alto riesgo vascular. En cuanto a la recomendación de los fármacos antihipertensivos, no se encuentran diferencias sustanciales entre los distintos fármacos utilizados como primer escalón terapéutico (diuréticos, bloqueadores beta, IECA o ARA II). Parece que su efecto preventivo depende más de la reducción de las cifras de presión arterial que de los efectos específicos de cada fármaco. En el caso de los pacientes con diabetes se han publicado 2 metaanálisis que demuestran la superioridad de los IECA frente a los ARA II. En un tercer metaanálisis, se mostró que solamente los IECA alcanzaron significación estadística en la reducción de la mortalidad por cualquier causa.

2.3. Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención secundaria

Se han publicado varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia del tratamiento hipolipemiante en prevención secundaria. Los hipolipemiantes en pacientes con infarto de miocardio, angina inestable o tratados con revascularización muestra reducciones significativas en la aparición de nuevos acontecimientos coronarios (infarto de miocardio no fatal, muerte cardíaca, reanimación cardiovascular y angina inestable) (23).

Posteriormente se han publicado estudios que incluyen pacientes que ya han presentado un acontecimiento cardiovascular o presentan un riesgo muy elevado. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) es el grupo farmacológico que más se ha evaluado y los estudios han mostrado que éstas son eficaces en reducir el riesgo cardiovascular independientemente de las cifras de LDL. Son los fármacos de primera elección (24).

Simvastatina, la pravastatina y la atorvastatina han demostrado una reducción de la mortalidad cardiovascular y total, y de la tasa de reinfarcto en pacientes de menos de 75 años con hipercolesterolemia. Para conseguir alcanzar concentraciones <100 mg / dl en los pacientes que no consiguen con simvastatina 40 mg / día se puede utilizar la atorvastatina 40-80 mg / día (25).

Gemfibrozilo y fenofibrato disponen de pruebas de eficacia clínica sobre morbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica y concentraciones bajas de c-HDL (25).

En las recomendaciones de la GEPCVPC del 2003 (16) se mantiene el concepto sobre que el incremento del colesterol total (CT) sérico aumenta el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular mientras que el incremento del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) lo reduce. Por otro lado, las estatinas obtienen una reducción del RCV en forma de una relación lineal con el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL en mmol/l); de esta forma, descensos de 1 mmol/l (39 mg/dl) del cLDL determinan una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio e ictus mortal o no y recibir un tratamiento de revascularización) de un 21%. Esta reducción se consigue con las dosis estándar de estatinas, es decir, las utilizadas en la mayoría de los ensayos clínicos que comparan las estatinas frente a placebo (pravastatina 40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, fluvastatina 80 mg/día y atorvastatina 10 mg/día). Además de los episodios cardiovasculares mayores, las estatinas reducen la mortalidad total, cardiovascular, coronaria y los ictus isquémicos, pero sin efecto en los ictus hemorrágicos. Sobre el objetivo terapéutico, se afirma que descensos más intensos del cLDL utilizando dosis altas consiguen beneficios adicionales pero la magnitud de este beneficio es menor que el obtenido al comparar el tratamiento de una estatina frente al grupo sin tratamiento. Por otro lado se plantea la dificultad de establecer un objetivo terapéutico de LDL ya que la mayoría de estudios

comparan una estatina a una determinada dosis con respecto al placebo o frente a otra estatina a dosis más alta.

El papel de los otros fármacos hipolipemiantes: fibratos, resinas, niacina y ezetimiba, en el tratamiento de la dislipemia, se limita a cuando hay intolerancia a las estatinas. No se dispone de información sobre el beneficio en la reducción de variables cardiovasculares sobre la combinación de fármacos y el riesgo de reacciones adversas es importante. En junio de 2015 se ha publicado el estudio Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) (26) que incluyó a 18.444 pacientes de alto riesgo coronario con un síndrome coronario agudo y un colesterol LDL entre 50 mg/dL y 125 mg/dL (o 50-100 mg/dL si previamente estaban bajo tratamiento hipolipemiante). El objetivo era comparar un grupo de tratamiento con simvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día) con otro tratado sólo con simvastatina (40 mg/dl) y placebo. La variable principal fue una compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria y AVC. Tras un seguimiento de 7 años, se obtuvo una reducción de un 2% en el grupo asignado a la combinación (32,7%) con respecto al grupo asignado a simvastatina sólo (34,7%).

2.4. Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención primaria

En prevención primaria, se han publicado varios ensayos clínicos con estatinas (lovastatina, pravastatina, simvastatina y atorvastatina) comparativos con placebo, de entre 3 y 5 años de duración y que han incluido un gran número de participantes. Estos estudios han mostrado que el tratamiento hipolipemiante reduce los episodios coronarios, pero no la mortalidad coronaria ni la mortalidad total (25).

También hay un estudio que compara gemfibrozilo con placebo, realizado en Finlandia en hombres de 40 a 55 años, con colesterol no HDL > 200 mg / dl. Este estudio mostró una disminución de la mortalidad coronaria y los infartos no fatales. No se redujo la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total (25)

2.5. Tratamiento de la diabetes

La diabetes es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica importante. Las tasas de cardiopatía isquémica son de 2 a 4 veces mayores en la población diabética frente a la no diabética. En las recomendaciones la GEPCVPC (16) del 2003 hace referencia a la diabetes como un factor de riesgo pero no da recomendaciones explícitas de cómo abordar el diagnóstico y el tratamiento.

En la actualización del 2016, las recomendaciones sobre el tratamiento de la diabetes especifican la necesidad de mantener una HbA1c entre 7 y 8 %. Sobre el tratamiento farmacológico,

las evidencias con ensayos clínicos o metaanálisis de los fármacos antidiabéticos para reducir los eventos cardiovasculares son escasas. La metformina es el fármaco que lo ha demostrado en el estudio UKPDS (27). En el estudio EMPA-REG OUTCOME (28) que incluyó pacientes con diabetes de larga evolución y riesgo cardiovascular muy elevado, añadir empagliflozina al tratamiento estándar redujo el riesgo de la variable combinada (mortalidad cardiovascular + IAM no mortal + ictus no mortal) de un 12,1% a un 10,5%.

2.6. Fármacos que han mostrado ser eficaces en la reducción de la morbimortalidad

2.6.1. Antiagregantes

2.6.1.1. Eficacia

El tratamiento antiagregante con aspirina a dosis baja está recomendado en todos los pacientes que hayan presentado un acontecimiento cardiovascular. El objetivo del tratamiento es la reducción de la aparición de nuevos episodios cardiovasculares. Aunque no hay estudios que duren más allá de 5 años, el tratamiento se aconseja de por vida.

Desde 1994 el grupo Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration ha publicado resultados de metanálisis (29) de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los antiagregantes en pacientes con enfermedad vascular tanto en prevención secundaria como primaria. Estas revisiones ha puesto de manifiesto que el tratamiento antiagregante, iniciado en la fase aguda de un infarto agudo de miocardio y mantenido de manera indefinida, reduce el riesgo de muerte (36 eventos menos por cada 1.000 pacientes tratados), de reinfarto (hasta un 25% menos de infarto recurrente), y presentar otros eventos cardiovasculares. El ácido acetilsalicílico es el antiagregante mejor estudiado y se considera el fármaco de elección.

En 2009 el grupo ATT publicó un metanálisis (29) basado en datos individuales de cada paciente, sobre acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, ictus o muerte de origen vascular), así como hemorragias graves. A partir de los datos de 6 ensayos clínicos en prevención primaria, que incluyeron a 95.000 individuos de riesgo global bajo y que presentaron 3.554 acontecimientos vasculares graves, incluyeron también 16 ensayos en prevención secundaria con 17.000 individuos de riesgo elevado, que presentaron 3.306 acontecimientos graves. En todos estos ensayos se comparó AAS con control a largo plazo.

Los resultados de los primeros acontecimientos, según el análisis por intención de tratar durante el período de tratamiento programado, indicaron que:

- En los ensayos en prevención primaria, los pacientes asignados al grupo de AAS presentaron una reducción relativa de 12% de la morbimortalidad vascular (0,51% con AAS frente a 0,57% en grupo control, $p=0,0001$). Esta reducción fue debida fundamentalmente a una disminución de la tasa de infarto agudo de miocardio no mortal (0,18% frente a 0,23% por año, $p<0,0001$). El efecto neto sobre la tasa de ictus no fue significativo (0,20% frente a 0,21% por año, $p=0,4$: ictus hemorrágico 0,04% frente a 0,03%, $p=0,05$; otros ictus 0,16% frente a 0,18% por año, $p=0,08$). Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad vascular (0,19% frente a 0,19% por año, $p=0,7$). Como efecto adverso, entre los pacientes asignados al grupo de AAS aumentó la tasa de hemorragia gastrointestinal y extracraneal (0,10% frente a 0,07% por año, $p<0,0001$).
- En los ensayos clínicos en prevención secundaria, los pacientes asignados a AAS presentaron una importante reducción de los acontecimientos cardiovasculares (6,7% frente a 8,2% por año, $p<0,0001$), acompañada de un aumento no significativo de la tasa de ictus hemorrágico, pero con disminuciones de una quinta parte de la de todos los ictus (2,08% frente a 2,54% por año, $p=0,002$) y de la de patología coronaria (4,3% frente a 5,3% anual, $p<0,0001$).

Tanto en los ensayos clínicos en prevención secundaria como en los de prevención primaria, las reducciones proporcionales de los acontecimientos vasculares graves fueron similares en hombres y mujeres. Los autores concluyeron que la eficacia del tratamiento antiagregante en prevención secundaria es clara pero, en pacientes sin patología previa, el AAS tiene un efecto beneficioso neto no del todo claro por lo que el efecto de reducción de la tasa de acontecimientos trombóticos debe ser valorado en comparación con el riesgo hemorrágico (29).

2.6.1.2. Subgrupos de pacientes

- Pacientes con arteriopatía periférica sintomática

Así como los resultados de los ensayos clínicos indican que el AAS reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria o vascular cerebral sintomática, existen pocos datos en pacientes con arteriopatía periférica sintomática. En un metanálisis de ensayos clínicos diseñado para evaluar la eficacia del AAS en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con arteriopatía periférica se evaluó la eficacia de AAS con o sin dipiridamol. Se identificaron 80 ensayos clínicos con un total de 5.269 pacientes evaluables. La variable principal fue una combinación de IAM no mortal, ictus no mortal y mortalidad cardiovascular. Como variables

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

secundarias, se recogieron mortalidad por cualquier causa, hemorragia grave y los componentes individuales de la variable principal. En los resultados se apreció que un 8,9% de los pacientes tratados con AAS (solo o con dipiridamol) presentaron un acontecimiento cardiovascular frente a un 11% en el grupo control [RR=0,88 (IC95% 0,76-1,04)]. El tratamiento con AAS se asoció a una disminución significativa del riesgo de ictus no mortal, aunque no se asoció a una disminución de la mortalidad por cualquier causa, IAM o hemorragia mayor.

En el subgrupo de 3.109 pacientes que tomaban AAS solo, comparado con el grupo control se observó una reducción no significativa de los acontecimientos cardiovasculares, una reducción significativa de ictus no mortales [RR=0,64 (IC95% 0,42-0,99)], y una reducción no significativa de la mortalidad por cualquier causa o cardiovascular, el IAM, o el sangrado mayor. En las conclusiones, los autores valoraron que en pacientes con arteriopatía periférica, el tratamiento con AAS solo o combinado con dipiridamol no reduce el riesgo de la variable cardiovascular compuesta por IAM no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular, aunque sí mostró una reducción del ictus no mortal aislado. Estos resultados podrían reflejar, según los autores, un poder estadístico limitado. Comentan que son necesarios nuevos ensayos que permitan establecer de manera definitiva los efectos beneficiosos y los riesgos en estos pacientes (30).

Actualmente, las guías de tratamiento para pacientes con arteriopatía periférica y claudicación intermitente recomiendan tratamiento antiagregante para prevenir acontecimientos cardiovasculares. Sin embargo, no existe un consenso absoluto sobre cuál es el fármaco más eficaz. La mayoría de recomendaciones todavía recomiendan el ácido acetilsalicílico como primera opción. Además, la mayor parte de los datos disponibles provienen de ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica y cerebrovascular. Los efectos beneficiosos de los fármacos antiagregantes en pacientes con claudicación intermitente no están claros. Actualmente el NICE recomienda clopidogrel para la prevención del ictus, el TIA, y el infarto de miocardio. La American College of Chest Physicians, la American Heart Association, y la Canadian Cardiovascular Society proponen tanto ácido acetilsalicílico o clopidogrel en pacientes con claudicación intermitente para prevenir el ictus, el infarto o la muerte cardiovascular (31, 32).

- Pacientes con diabetes tipo 2

Otro grupo de pacientes con resultados clínicos controvertidos son los pacientes con diabetes tipos 2 en prevención primaria. De Berardis G (33) y colaboradores publican al 2009 un metanálisis de ensayos clínicos con el objetivo de analizar y comparar los efectos beneficiosos y los riesgos del ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas en pacientes con diabetes y sin enfermedad cardiovascular. A partir de la búsqueda en Medline, el registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane y una lista referencias de artículos publicados, incluyeron ensayos clínicos en los que se comparó AAS con

placebo u otros tratamientos en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular. Se evaluó la mortalidad cardiovascular, la tasa de IAM no mortal, la de ictus no mortal y la mortalidad por todas las causas. Identificaron 157 estudios inicialmente de los que 6 fueron incluidos en el análisis. Los resultados mostraron que el AAS no redujo de manera significativa la morbimortalidad cardiovascular [5 ensayos, 9.584 participantes; RR=0,90 (IC95% 0,81-1,00)]. Tampoco redujo la mortalidad cardiovascular [4 ensayos, n=8.557, RR=0,94 (IC95% 0,72-1,23)] ni la mortalidad por todas las causas [4 ensayos, n=8.557; RR=0,93 (IC95% 0,82-1,05)]. Se observó heterogeneidad en la incidencia de IAM y en la de ictus. El AAS redujo de manera significativa el riesgo de IAM en hombres [RR=0,57 (IC95%, 0,34-0,94)] pero no en mujeres [RR=1,08 (IC95%, 0,71-1,65)]. Los autores concluyen que, de nuevo, no queda claro un efecto beneficioso neto del AAS en prevención primaria en pacientes diabéticos. Quizás el sexo puede ser un importante factor modificador (33).

2.6.1.3. Toxicidad del tratamiento antiagregante

Entre los efectos adversos asociado al uso de AAS hemos de considerar por su frecuencia y gravedad el riesgo de sangrado. Seshasai SRK (34).y colaboradores publicó un metanálisis donde se analizaron los resultados de nueve ensayos clínicos sobre ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria cardiovascular, en los que la mayoría de los participantes (un total de 102.000) eran de riesgo elevado (edad media de 57 años, 47% hombres). Tras un seguimiento medio de 6 años, se identificaron casi 2.000 acontecimientos, entre ellos 1.540 casos de infarto de miocardio (IAM) no mortal y 592 acontecimientos mortales. También se identificaron más de 10.000 episodios de hemorragia “no trivial” (definida como hemorragia gastrointestinal, ictus hemorrágico, hemorragia nasal y hematuria). El tratamiento con AAS disminuyó la morbilidad cardiovascular en alrededor de 20% (NNT=162), no disminuyó la mortalidad cardiovascular y aumentó el riesgo de hemorragia no trivial en un 31% (NNH=73) (34).

En el metanálisis publicado por Lanan A (35) y colaboradores se analizó el riesgo de mortalidad por todas las causas y hemorragia (sobre todo la gastrointestinal, HGI) en pacientes que reciben tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (de 75 a 325 mg al día), solo o combinado con otros fármacos. Se recogió la información sobre efectos adversos en las publicaciones de los ensayos clínicos en los que se evaluó el AAS a dosis bajas, solo (35 ensayos) o combinado con anticoagulantes (18 ensayos), Clopidogrel (5 ensayos) o inhibidores de la bomba de protones (IBP, 3 ensayos). Como resultados se observó que el AAS, a dosis bajas, disminuyó la mortalidad por todas las causas [RR=0,93 (IC95%, 0,87-0,99)], en gran parte debido a su efecto en las poblaciones sujetas a prevención secundaria cardiovascular. El riesgo de HGI grave aumentó [OR=1,55 (IC95%, 1,27-1,90)], en comparación con los grupos de control no tratados con antiagregantes ni anticoagulantes. El

riesgo de HGI asociado a AAS fue más alto entre los pacientes que recibieron simultáneamente clopidogrel en comparación con AAS solo [OR=1,86 (IC95%, 1,49-2,31)], en los que recibieron anticoagulantes junto con el AAS [RR=1,93 (IC95%, 1,42-2,61)] y en los estudios en los que se incluyeron pacientes con antecedente de HGI y en los estudios de duración más larga. El uso simultáneo de IBP redujo el riesgo de HGI grave en pacientes que recibían AAS a dosis bajas [OR=0,34 (IC95%, 0,21-0,57)] (35).

2.6.1.4. Alternativa al ácido acetil salicílico

En caso de que haya una contraindicación formal a la aspirina (alergia o intolerancia, asma inducida por ácido acetilsalicílico) el fármaco recomendado es el Clopidogrel.

El estudio Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) comparó clopidogrel 75 mg/día frente a aspirina 325 mg/día en prevención secundaria de eventos ateroscleróticos, realizado en 19185 pacientes con AVC previo reciente, IAM reciente o enfermedad arterial periférica, y observó al cabo de casi 2 años que el riesgo de sufrir un evento (IAM, AVC o muerte por causa cardiovascular) era ligeramente menor con clopidogrel que con AAS. En un análisis de subgrupos según tipo de paciente incluido en el estudio, se observó que el beneficio del tratamiento parece ser mayor en los pacientes con arteriopatía periférica (especialmente en aquellos con historia previa de IAM). No obstante, los propios autores reconocen que el estudio CAPRIE no tiene poder suficiente para detectar efectos reales del tratamiento en cada subgrupo. En cuanto al perfil de toxicidad, no se observaron diferencias en los trastornos hemorrágicos en general entre clopidogrel y AAS, aunque la incidencia de hemorragia gastrointestinal severa fue menor con clopidogrel. Sin embargo, se detectaron más episodios de *rash* severo asociados a éste (36).

Por otro lado, disponemos de la información de un ensayo clínico en que los autores se propusieron comparar clopidogrel con AAS asociada a esomeprazol en pacientes con cardiopatía isquémica que estaban tomando AAS. Tras un primer episodio de sangrado, y una vez completada la cicatrización, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 75 mg de clopidogrel y placebo de esomeprazol dos veces al día, o bien 80 mg de AAS al día más 20 mg de esomeprazol dos veces al día. La variable principal fue la recurrencia de úlcera hemorrágica. Se incluyeron 320 pacientes (161 asignados a clopidogrel y 159 asignados a AAS más esomeprazol). Trece pacientes del grupo clopidogrel y un paciente del grupo AAS con esomeprazol presentaron una recurrencia. La incidencia acumulada durante el período de 12 meses fue de 8,6 (IC95% 4,1-13,1) entre los pacientes asignados a clopidogrel, y de 0,7 (IC95% 0-2%) entre los pacientes asignados a AAS con esomeprazol. Según los autores, estos resultados ponen en duda la recomendación de clopidogrel para pacientes con intolerancia digestiva al AAS (37).

2.6.1.5 Doble antiagregación

En pacientes con *stent* coronario se ha realizado ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la combinación de dos antiagregantes para reducir los eventos coronarios:

En el ensayo Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (PCI-CURE), que incluyó a 2.658 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación ST sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*. El clopidogrel añadido al tratamiento estándar con aspirina antes del tratamiento y continuado 12 meses, mostró una disminución estadísticamente significativa de la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización urgente) a los 30 días, comparado con aspirina en monoterapia. El riesgo pasó de un 6,4% para la AAS a 4,5% para la combinación (38).

El ensayo Coronary REvascularization Demonstrating Outcome (CREDO), que incluyó a 2.116 pacientes que requerían intervención coronaria percutánea, comparó el tratamiento con aspirina, desde 2 a 6 horas antes de la intervención y mantenida de forma prolongada, combinada con clopidogrel desde 72 horas antes de la intervención y durante 12 meses, frente a aspirina en monoterapia. Tras 12 meses de seguimiento se observó una reducción del 27% para la combinación en la variable combinada de muerte, IAM o AVC (39).

En estos dos estudios la administración de clopidogrel junto con AAS durante 8 –12 meses tras la intervención también se asoció a una mayor reducción de las respectivas variables combinadas, en comparación con la retirada del clopidogrel al mes de la intervención y el mantenimiento del tratamiento con AAS solo.

El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events) comparó la combinación de AAS y clopidogrel frente a AAS sola en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, desde las primeras 24 horas del inicio de los síntomas y durante una media de 9 meses. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de sufrir un evento aterosclerótico (una variable compuesta de muerte cardiovascular, IAM no mortal y AVC) con la combinación. Pero este beneficio se acompañó de un incremento del riesgo de hemorragias mayores que pasó del 2,7% al 3,7%. Con estos resultados se puede afirmar que si se tratan 100 pacientes durante 9 meses, se evita que 2 pacientes presenten un acontecimiento cardiovascular y un paciente presentará una hemorragia mayor (38).

La combinación de dos antiagregantes también se mostró efectiva en la fase aguda de pacientes con infarto agudo de miocardio, pero no en pacientes con ICTUS (40-42), ni con arteriopatía periférica (32).

Con la evidencia de los anteriores ensayos clínicos, la asociación de aspirina más clopidogrel está indicada únicamente en los pacientes que hayan presentado un síndrome coronario agudo y una de las siguientes circunstancias:

- Pacientes sometidos a revascularización con implantación de un stent coronario. La duración de la asociación debe ser un año para seguir luego con aspirina sola.
- Pacientes tras un SCA sin elevación del segmento ST. En esta circunstancia la duración de la asociación también debe ser un año para seguir luego con aspirina sola.
- Pacientes tras un infarto de miocardio, durante al menos 4 semanas para seguir luego con aspirina sola.

Con respecto a la duración de la doble antiagregación, se han publicado diversos ensayos clínicos y metanálisis que indican que una duración de hasta 12 meses (con tendencia a acortar a seis meses) se asocia a una menor incidencia de hemorragia, sin que aumenten las complicaciones isquémicas. En la GEPCVPC de 2016 se recomienda en los síndromes coronarios agudos con implantación de un stent, una duración de 12 meses a menos que haya contraindicaciones (riesgo excesivo de sangrado) y una duración más corta de 3-6 meses después de la implantación del stent en pacientes que presentan un alto riesgo de hemorragia (8, 43).

2.6.2. Bloqueador β -adrenérgico

Todos los pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio deben recibir un bloqueador β -adrenérgico al menos que presenten una contraindicación. El objetivo del tratamiento es la reducción de la mortalidad.

El beneficio de los bloqueadores β -adrenérgicos en la prevención secundaria está firmemente establecido desde hace años. Se dispone de suficiente información que muestran que el uso de estos fármacos a largo plazo en pacientes no seleccionados que han presentado un IAM es efectivo y bien tolerado. Su uso proporciona una reducción tanto de la mortalidad como del reinfarto del 20-25%. Los pacientes que más se benefician son los que presentan mayor riesgo, como son los pacientes con insuficiencia cardíaca, con angina o infarto previo o complicaciones mecánicas o eléctricas durante el IAM. En el estudio AIRE, que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca leve o moderada post IAM, la asociación de un bloqueador beta adrenérgico al ramiprilo una reducción de la mortalidad total y un menor desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior. Este beneficio se vio tanto en los pacientes con insuficiencia cardíaca transitoria post IAM como aquellos con insuficiencia cardíaca que precisaban continuar con tratamiento diurético (44).

En el estudio CAPRICORN, realizado en pacientes post IAM con fracción de eyección igual o inferior al 40%, con o sin síntomas de insuficiencia cardiaca, el carvedilol redujo la mortalidad total del 15% al 12% tras un seguimiento medio de 1,3 años (45).

Con una evidencia menos firme, también se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta-adrenérgico en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y con angina estable (46).

A pesar de toda la evidencia disponible, los bloqueadores beta-adrenérgicos son infrautilizados. Una posible causa de este bajo uso es considerarlos contraindicados en amplios grupos de pacientes: ancianos, con patologías asociadas como asma o EPOC, arteriopatía periférica o diabetes. En estos pacientes, se deben usar con precaución, iniciar el tratamiento con dosis bajas en aumento paulatino y seguir un control estrecho.

Uno de los grupos de pacientes sobre los que habían serias dudas del beneficio-riesgo que podría suponer el tratamiento con un bloqueador β -adrenérgico son los pacientes con **enfermedad obstructiva crónica**. Este grupo de fármacos estaría contraindicado si la enfermedad pulmonar no está bien controlada. Si el paciente está estable y bien controlado, la contraindicación es relativa por lo que se ha de individualizar el tratamiento. Otra duda es la interacción con los fármacos estimuladores β -adrenérgicos. A la 2011 se publicó un estudio retrospectivo de cohortes realizado sobre la información recogida en una base de datos de pacientes escoceses. Los resultados mostraron una reducción global de 22% de la mortalidad por todas las causas, asociada a uso de bloqueadores β -adrenérgicos. Además, se observaron efectos beneficiosos adicionales de estos fármacos sobre la mortalidad por todas las causas en todos los escalones del tratamiento de la EPOC. También, se registraron resultados favorables sobre el posible efecto beneficioso aditivo de los bloqueadores β -adrenérgicos para reducir la frecuencia de uso de corticoides por vía oral y la frecuencia de los ingresos hospitalarios por enfermedad respiratoria. Por otro lado, los bloqueadores β -adrenérgicos no mostraron efecto desfavorable sobre la función pulmonar en todos los escalones de tratamiento de la EPOC, cuando eran administrados junto con un estimulante β -adrenérgico de acción prolongada o un anticolinérgico de acción prolongada (47).

Referente a los **efectos adversos** más destacados son: la bradicardia que en alguna ocasión puede ser una bradicardia grave, disfunción sinusal y bloqueo AV, sobre todo en pacientes ancianos o que lleven otros fármacos con acción cronotropa negativa (digitálicos, verapamil, diltiazem). También puede desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca o provocar hipotensión. Se ha descrito la asociación con frialdad distal de extremidades, fenómeno de Raynaud y agravamiento de la claudicación intermitente previa, deterioro respiratorio por aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con EPOC o asma bronquial, peor control de la glucemia en el diabético y enmascaramiento

de los síntomas hipoglucémicos, hiperkaliemia, elevación de los triglicéridos y reducción del colesterol HDL. Otros efectos adversos conocidos son depresión, fatiga y disfunción sexual.

Estos efectos hacen que estén contraindicados en pacientes con bradicardia marcada, disfunción sinusal moderada o severa y bloqueo AV de segundo o tercer grado (salvo que se implante un marcapasos), insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar, shock o hipotensión arterial marcada, asma o EPOC grave.

2.6.3. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Los IECA están especialmente indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática, siendo su beneficio clínico y pronóstico aditivo al de los bloqueadores beta-adrenérgicos o en pacientes con hipertensión arterial.

Una revisión sistemática de ensayos clínicos comparó los IECA con placebo en pacientes tras un infarto de miocardio y con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular moderada, demostrando la eficacia de los mismos en la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva (48).

Otros ensayos clínicos posteriores han demostrado también la eficacia de los IECA en los pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial confirmada en la prevención de la mortalidad cardiovascular (49).

Se ha publicado una revisión sistemática que compara los efectos beneficiosos y los riesgos de los IECA y los antagonistas de la angiotensina, o la combinación, en pacientes adultos con cardiopatía isquémica y una función ventricular conservada que reciben un tratamiento estándar. Ha incluido nueve ensayos controlados aleatorios a largo plazo.

El número de pacientes fue de 57.148, la edad media de los participantes fue de 57 a 67 años, 57% a 89% de los cuales eran hombres. En total, un 8% a 39% de los participantes tenía diabetes, un 27% a 100% hipertensos, un 7% a 45% enfermedad vascular periférica y el 3% a 22% tenían un ictus o accidente isquémico transitorio. La mayoría de los pacientes en los ensayos incluidos ya estaban recibiendo aspirina y estatinas y, aproximadamente la mitad, estaban siendo tratados con beta-bloqueantes.

Los resultados muestran que los IECA redujeron el riesgo de mortalidad total, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con cardiopatía isquémica estable y función ventricular izquierda conservada junto a los tratamientos estándar (aspirina, estatina). Los datos fueron insuficientes para evaluar adecuadamente los beneficios de los ARA II, ya que había sólo un ensayo y la población se limitaba a los pacientes que no toleraban los IECA (50).

Con esta información se puede concluir que los IECA están indicados en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio y presenten o no una insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática. Su beneficio clínico y pronóstico se añade al de los bloqueadores β -adrenérgico. Se iniciará con dosis baja y se incrementará de manera progresiva. A los pacientes que presenten tos asociada al IECA se les puede ofrecer un ARA-II.

2.6.4. Anticoagulantes

El tratamiento anticoagulante oral está indicado sólo en los pacientes con un alto riesgo tromboembólico. Serían pacientes que presenten una fibrilación auricular asociada a otros factores de riesgo embólico como antecedentes o presencia de enfermedad tromboembólica venosa, o bien en pacientes con un infarto de miocardio reciente y presencia de un trombo intraventricular (al menos 6 meses).

Un metanálisis en pacientes con enfermedad coronaria sugiere que la anticoagulación intensa o moderada con warfarina junto a la aspirina parece ser superior a la AAS sola pero con un incremento superior al doble en el riesgo de provocar hemorragias clínicamente significativas (51).

Por otro lado, un ensayo clínico con 3630 pacientes concluye que la anticoagulación intensa (INR de 2,8 a 4,2) con warfarina sola o la anticoagulación moderada (INR de 2,0 a 2,5) en combinación con AAS (75 mg), fue superior a la AAS sola (160 mg) en disminuir de forma significativa la incidencia de reinfarcto no fatal y eventos tromboembólico (no así con la mortalidad total) después de un IAM, pero con un alto riesgo de episodios mayores de sangrado (0,68% y 0,57% respectivamente frente al 0,17% por año de la AAS sola). Estos resultados indican que el beneficio-riesgo no es favorable en todos los pacientes (52).

2.7. Valoración riesgo cardiovascular en Prevención Primaria.

En Prevención Primaria los datos de que disponemos no son tan claros como en pacientes que ya han presentado un acontecimiento cardiovascular. Todavía existen dudas sobre las características de los pacientes que requieren tratamiento y sobre cuál sería la estrategia terapéutica más adecuada.

La GEPCVPC (16) del 2003 y el Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) (22) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) recomiendan como método para calcular el riesgo el sistema del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (53) contenido en el Third Joint Task Force para países de bajo riesgo y mediante la determinación del colesterol total. Anteriormente se habían utilizado como medida del riesgo las tablas de riesgo coronario de Framingham calibrada y

adaptada para la población española (54). El cambio a la tabla del SCORE se justifica por la obtención de un riesgo más acorde con el de la población española. Las cohortes utilizadas para elaborar la ecuación del SCORE provienen de países del sur de Europa, entre ellos España, mientras que la ecuación de Framingham utiliza una población de Estados Unidos con un riesgo mayor que el español. Por otro lado, el elevado grado de consenso alcanzado, tanto entre las sociedades científicas españolas como europeas, supone ventajas adicionales, como una mayor difusión e implementación en la práctica clínica, así como eventualmente una mayor comparabilidad de los datos disponibles (17). Las anteriores recomendaciones del PAPPS (14) calculaban el riesgo coronario y el nuevo método, la tabla del SCORE, proporciona el riesgo de mortalidad cardiovascular. Así, a partir de ahora se entiende como riesgo cardiovascular la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años.

Hay otros sistemas para calcular el riesgo en España, y entre ellos se encuentran las tablas de riesgo coronario mediante la ecuación de Framingham calibrada (tabla del estudio REGICOR) (54). Al 2007, se publicó un estudio de validación de estas tablas, a partir de una muestra poblacional de un estudio prospectivo de la provincia de Girona y de una muestra de pacientes atendidos en atención primaria de todo el Estado español, revisados retrospectivamente. Los resultados de este estudio demuestran que la función calibrada de Framingham es válida para predecir el riesgo coronario a los 5 años. Por otro lado, en otro estudio de cohortes retrospectivo en el ámbito de la atención primaria se evalúa la validez diagnóstica de los criterios de alto riesgo: SCORE \geq 5% o REGICOR \geq 10%. El criterio de un riesgo SCORE \geq 5% tiene una sensibilidad mayor (66,7%; IC del 95%, 66,2-67,2) que el criterio de REGICOR \geq 10% (12,3%; IC del 95%, 11,5-13,1) de riesgo, con una especificidad semejante (53).

Las recomendaciones del PAPPS han continuado, en sus posteriores recomendaciones utilizando la tabla de riesgo del SCORE.

El establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular ayuda a ordenar las actuaciones en razón de la eficacia y la magnitud del beneficio. El paciente con enfermedad cardiovascular constituye la máxima prioridad en prevención cardiovascular, ya que el riesgo es más elevado, las intervenciones son más eficientes y la magnitud del beneficio mayor. Un riesgo de muerte cardiovascular \geq 5% obtenido con la tabla del SCORE determina un riesgo cardiovascular alto. Los diagnósticos de diabetes tipo 2 y diabetes tipo 1 con microalbuminuria determinan la clasificación en el apartado de riesgo cardiovascular alto, pero no como un equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica. Dentro del grupo de pacientes con riesgo alto se incluye la elevación intensa de la presión arterial o el colesterol.

La hipertensión arterial, la dislipemia o el tabaquismo y un riesgo < 5% definen los criterios de riesgo cardiovascular moderado. El concepto de riesgo cardiovascular bajo implica la ausencia de factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes).

Las recomendaciones de la GEPCVPC (16) y del Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS en el 2016 (55, 56) no difieren mucho de las anteriores. Se hace un mayor énfasis en la necesidad de hacer un enfoque basado en la población y las intervenciones específicas de los factores de riesgo así como en poblaciones específicas (mujeres, personas jóvenes y minorías étnicas). El cálculo del riesgo a partir de sistema del SCORE es el recomendado. Insiste en la utilización de las medidas no farmacológicas: dejar de fumar, realizar ejercicio aeróbico, importancia de la dieta mediterránea (57). Recalifica la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) de grado moderado como de alto RCV y si es grave (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²), de muy alto RCV. Probablemente uno de los puntos más controvertido sea las cifras de cLDL recomendadas como objetivo terapéutico: cLDL por debajo de 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo o 100 mg/dl en alto riesgo, para el resto de la población, se aconsejan cifras de cLDL por debajo de 115 mg/dl, lo que podría situar las concentraciones de cLDL en cifras muy bajas. Sobre la diabetes se retira la afirmación generalizada de que el RCV de todo paciente diabético es similar al del paciente coronario, ya que las fases iniciales de la diabetes mellitus tipo 2 no pueden considerarse como un equivalente coronario. Y, finalmente, sobre el uso de antiagregantes, el mensaje principal es claro y no cambia respecto a las guías previas: no se recomienda el tratamiento antiplaquetario en prevención primaria (58).

3. Estudios de prevención cardiovascular en la práctica clínica

3.1. Estudio PRESEAP (14, 15)

Conociendo, por un lado, las dificultades para incorporar los resultados de los ensayos clínicos y las recomendaciones de las guías, tanto nacionales como internacionales, a la práctica clínica y, por otro lado, el hecho de que la evidencia disponible sobre la eficacia de los programas de prevención secundaria es escasa, se planteó realizar el estudio Prevención secundaria en Atención Primaria (PREseAP). Este estudio consistió en un ensayo clínico, pragmático en el que se aleatorizó un total de 42 centros de salud de 8 comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, Baleares, Castilla-León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura y País Vasco) a realizar un programa específico de prevención secundaria (grupo intervención) o a seguir la atención habitual en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular (grupo control). Los criterios de inclusión fueron: varones y mujeres menores de 86 años, diagnosticados entre enero de 2004 y mayo de 2005 de

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

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 verificado por tomografía computarizada y/o con informe hospitalario, y de enfermedad arterial periférica con eco-Doppler o prueba tobillo-brazo positiva. Se excluirían los 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.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria para:

- reducir la morbimortalidad,
- controlar los factores de riesgo y el cumplimiento de la medicación profiláctica para prevenir las recurrencias y,
- mejorar la calidad de vida de los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular.

La intervención tenía una duración de 2 años y 9 meses (1 visita cada 4 meses), fue realizada por personal de enfermería especialmente entrenado en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular e incluía educación al paciente sobre la enfermedad, recomendaciones dietéticas, de ejercicio físico y abandono de hábitos nocivos como el tabaquismo, información sobre el tratamiento y la optimización del cumplimiento terapéutico y el contacto con el médico de familia, por si tuviera que hacer algún ajuste farmacológico o alguna consulta específica. El cumplimiento del tratamiento se evaluó mediante el test de Morinsky-Green (14).

La variable principal fue la combinación de la mortalidad total y los reingresos hospitalarios por causa cardiovascular a los 3 años de seguimiento.

Se reclutó a 1.224 pacientes, 624 en el grupo intervención y 600 en el grupo control. Un 70% eran varones con una media de edad de 66 años. Un 17% eran fumadores, el 63 % presentaban obesidad o sobrepeso.

Los **resultados** del estudio indicaron que el 50,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 46,9%-54,8%) mostró mal control de la presión arterial y el 60,1% (IC del 95%, 56,3%-63,9%) del cLDL. Determinantes de mal control de la presión arterial fueron: diabetes, hipertensión arterial, no tener diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, diagnóstico de enfermedad arterial periférica o ictus, ser obeso y no recibir tratamiento hipolipemiante. Determinantes de mal control del cLDL

fueron: no recibir tratamiento hipolipemiante, no tener diagnóstico de cardiopatía isquémica, no recibir tratamiento antihipertensivo y dislipemia (59)

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 ($p = 0,02$).

El estudio concluyó que 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 concomitante (15).

3.2 Otros estudios

3.2.1. Estudio PREVESE (9)

Los objetivos de este estudio fueron conocer datos sobre los factores de riesgo en estos pacientes con especial atención al perfil lipídico, qué medidas de prevención secundaria se recomendaban o prescribían al alta hospitalaria, incluyendo el tratamiento farmacológico, y cuál era la situación de la prevención secundaria 6 meses más tarde.

Se estudiaron datos de 1.242 pacientes de 39 hospitales con cardiopatía isquémica. Se analizaron sus antecedentes, factores de riesgo, situación laboral, pruebas diagnósticas y valorativas practicadas durante la hospitalización, hallazgos analíticos y tratamiento prescrito al alta. En el control posterior se revisaron el estado de los factores de riesgo, la situación laboral, las nuevas pruebas practicadas, la mortalidad y otros acontecimientos adversos.

Entre los resultados destaca que los antecedentes y los factores de riesgo estudiados parecen dibujar un perfil de riesgo elevado entre la población global de pacientes que sufre un infarto de miocardio. Entre el tratamiento indicado al alta hospitalaria llama la atención la escasa prescripción de fármacos hipolipemiantes (6,7%). A los 6 meses se constató una mejoría en el perfil de riesgo, al reducirse sustancialmente el número de fumadores, seguir siendo muy escasos los hipertensos y reducirse el sedentarismo. Sin embargo, no hubo modificaciones favorables en las concentraciones de colesterol total. Los autores acaban concluyendo que el cumplimiento de las medidas de prevención no

abarca de forma similar a todos los factores de riesgo: así como parece existir éxito en el tratamiento y prevención del tabaquismo y la hipertensión arterial, no ocurre lo mismo con las cifras elevadas de lípidos plasmáticos.

3.2.2. Estudio PREMISE (13)

El estudio PREMISE tenía como objetivo evaluar el grado de control de los factores de riesgo modificables, el tratamiento profiláctico y la calidad de vida en los pacientes que han padecido un primer infarto de miocardio. Para ello se realizó un abordaje prospectivo de dos años de seguimiento, realizado en 4 hospitales públicos de Cataluña y los centros de atención primaria de referencia de dichos hospitales.

Se incluyó a 618 pacientes, el 76% eran varones, con una edad media de 64 años. El control de los pacientes en el seguimiento fue mayoritariamente mixto entre médico de atención primaria y cardiólogo del hospital. La prevalencia de los factores de riesgo fue la siguiente: un 54% de los pacientes tenían hipercolesterolemia, un 41% eran hipertensos, un 11% eran fumadores, un 76% presentaban sobrepeso y un 19% eran obesos. Respecto al tratamiento profiláctico, un 52% estaban con tratamiento hipolipemiante, un 50% con bloqueadores beta, un 87% con antiagregantes, un 32% con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, un 52% con nitratos, un 31% con antagonistas del calcio, un 8% con anticoagulantes orales, un 39% con antidiabéticos orales, un 36% con insulina y un 13% con diuréticos.

Los autores concluyeron que existe un potencial importante a ganar en la prevención secundaria del infarto de miocardio, tanto en lo que respecta al tratamiento profiláctico como al control de los factores de riesgo. La calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes a los dos años del infarto de miocardio es razonablemente buena, aunque se observan diferencias entre subgrupos de pacientes.

3.2.3. Estudio PRESENAP (60)

El estudio PRESENAP, publicado el 2006, estudió el grado general de consecución de objetivos de control de los factores de riesgo en pacientes que han tenido un episodio coronario y son seguidos en atención primaria.

Se trata de un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico con inclusión mediante muestreo consecutivo de los primeros 5 pacientes que acudieron a consulta y habían tenido un episodio coronario en un período previo de 6 meses a 10 años. Los objetivos de control fueron: presión arterial

< 140/90 mmHg en población general y < 130/85 mmHg en diabéticos, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl y no ser fumador.

Se incluyó a 8.817 pacientes (73,7% eran varones) con una media (desviación estándar) de edad de 65,4 (10,3) años. El 76,6% eran hipertensos; el 73,4%, dislipémicos, y el 32,7%, diabéticos. El 60,2% alcanzó el objetivo de presión arterial, el 26,3% alcanzó el objetivo de cLDL < 100 mg/dl y el 11,4% siguió fumando. Cumplió la totalidad de las recomendaciones el 16,4%. Los factores relacionados de forma independiente con un buen control fueron la menor edad, el sexo masculino, el ingreso por síndrome coronario agudo sin elevación del ST (odds ratio [OR] = 1,39; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,93; p = 0,04) o para revascularización (OR = 1,37; IC del 95%, 1,12-1,67; p = 0,002), tener enfermedad arterial periférica (OR = 1,43; IC del 95%, 1,11-1,84; p = 0,005) y que los objetivos planteados por los médicos fueran adecuados (OR = 1,90; IC del 95%, 1,48-2,44; p < 0,0001). El control fue peor en los pacientes hipertensos o dislipémicos.

En resumen, se puede decir a la luz de este estudio que el control general de los factores de riesgo en prevención secundaria de la enfermedad coronaria se consigue en 1 de cada 6 pacientes atendidos en atención primaria.

3.2.4. Estudios EUROASPIRE (10, 11, 12)

Considerando como la principal prioridad de la prevención cardiovascular a los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, el equipo investigador del estudio EUROASPIRE diseñó el primer estudio. Se realizó una encuesta entre los pacientes con enfermedad coronaria establecida en nueve países (República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países Bajos, Eslovenia y España) en 1995-1996. Los resultados de la encuesta mostraron un importante potencial de reducción de riesgos. Una segunda encuesta (10) se llevó a cabo en 1999-2000 en los mismos países para ver si las medidas de prevención cardiovascular habían mejorado desde la primera. El objetivo de este segundo estudio fue comparar la proporción de pacientes entre los incluidos en los estudios de prevención cardiovascular EUROASPIRE I y II (10), que modificaron los hábitos de vida, los factores de riesgo y los objetivos de tratamiento según las recomendaciones conjuntas de las sociedades científicas europeas en la prevención de la cardiopatía isquémica.

Se seleccionaron pacientes menores de 70 años que habían sido sometidos a algún procedimiento de revascularización o que habían sido ingresados por IAM o angina, y se les entrevistó por los menos 6 meses después. Se entrevistaron 3.569 y 3.379 pacientes en cada uno de los dos estudios, respectivamente EUROASPIRE I y II (10). La prevalencia de tabaquismo casi no se modificó (19,4% vs 20,8%) en los dos análisis. La prevalencia de obesidad aumentó de forma significativa de 25,3% a 32,8%. La prevalencia de hipertensión arterial (>140/90 mm Hg) fue

virtualmente la misma en los dos períodos (55,4% vs 53,9%), mientras que la prevalencia de hipercolesterolemia disminuyó 86,2% a 58,8%. El ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios fueron tan usados en el segundo período como en el primero (81% vs 84%), mientras que aumentó el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos (54% vs 66%), IECA (29% vs 43%), e hipolipemiantes (32% vs 63%). El uso de anticoagulantes no se modificó (7% vs 7,5%).

Ante estos resultados, los autores concluyeron que las tendencias de estilos de vida "no saludables" entre pacientes europeos con cardiopatía isquémica son motivo de preocupación, como también lo es la falta de mejoras en el control de la hipertensión, y el hecho de que la mayor parte de pacientes coronarios no reducen sus cifras de colesterol por debajo de 5 mmol/l, de acuerdo con las recomendaciones. En este sentido, se puede considerar que existe un fracaso global respecto a la prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica. Los participantes españoles fueron el Hospital de Sant Pau, el Hospital Clínic y la Corporació Parc Taulí (sólo de Cataluña). En comparación con el valor promedio de la totalidad de los participantes en el estudio (incluidos los catalanes) pacientes catalanes presentaron una proporción menor de hipercolesterolemia y una proporción algo mayor de diabéticos, así como una menor proporción de fumadores en el EUROASPIRE I (10).

En el 2009 se publicaron los resultados comparativos del estudio EUROASPIRE I y II (10) con los obtenidos en el estudio EUROASPIRE III (11). En esta última publicación se incluyen datos de ocho países (no se incluyen los datos de España).

Los resultados muestran que ha habido un incremento en el uso de antiagregantes plaquetarios (7%), bloqueadores β -adrenérgicos (15%), IECA o antagonistas de la angiotensina (25%), hipolipemiantes (24%) y diuréticos (9%), y una disminución del uso de bloqueadores de los canales de calcio (-0,7%) y los anticoagulantes (- 1%). A pesar de que hubo un aumento en el uso de antihipertensivos (5%), no se observó una mejoría en el control de las cifras de presión arterial (un 61% de los pacientes presentó cifras superiores a las deseables, de hasta 140/90 mm Hg, o 130/80 en pacientes con diabetes). Se registró una mejoría de los niveles de colesterol, asociada a un aumento del uso de estatinas, pero un 42% de los pacientes presentaron cifras superiores a las deseables (de hasta 4,5 mmol/L). Se registró un aumento de la prevalencia de diabetes, tanto la conocida por los propios pacientes como la no diagnosticada.

Estos resultados sugieren que se ha mejorado poco en la prevención de la cardiopatía isquémica. Los autores concluyen que es inútil prevenir la cardiopatía isquémica sin abordar las causas subyacentes de la enfermedad: a pesar de que se registró un importante incremento del uso de antihipertensivos e hipolipemiantes, las cifras de presión arterial no han cambiado y casi la mitad de los pacientes presenta cifras de lípidos superiores a las deseables. En contraste con lo anterior, se registraron escasos avances en cambios de estilo de vida: la proporción de fumadores fue similar en

los tres estudios (20,3%, 21,2% y 18,2%; la proporción de mujeres menores de 50 años fumadoras ha aumentado), la prevalencia de obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) aumentó de 25% a 38%, y la de diabetes de 17,4% a 28,0% .

En la editorial que acompaña a ésta publicación (61) refieren que los resultados dan tres mensajes:

- 1) Para ayudar a los pacientes con cardiopatía isquémica es obligatorio intentar las modificaciones de hábitos de vida. Esto debe ser una prioridad para médicos y sistemas de salud.
- 2) En las guías de práctica clínica se deben considerar de manera permanente los objetivos terapéuticos. Los objetivos de cifras de presión arterial y de lípidos demasiado ambiciosos podrían desviar la atención de aspectos importantes de los hábitos vitales.
- 3) La prevención secundaria no es suficiente: es necesaria una acción política para invertir las tendencias relativas a obesidad y hábitos sedentarios, que debe ir desde la lucha contra la industria del fast food y del azúcar hasta la puesta en marcha de vías seguras para bicicletas y comida sana en las escuelas.

En el año 2015, se ha publicado el estudio EUROASPIRE IV (12). En esta ocasión se han obtenido datos de casi 8000 pacientes de menos de 80 años con enfermedad coronaria de 24 países europeos. Los resultados son similares a otras ediciones. La mayoría de pacientes reciben los tratamientos recomendados: el 94% tomaba ácido acetilsalicílico u otro antiagregante el 94%, el 86% estatinas, un 83% betabloqueantes y el 75% algún inhibidor del sistema renina angiotensina. Sin embargo los cambios en el estilo de vida distan más de las recomendaciones: un 16 % reconoce que todavía son fumadores (un 49% de los que lo eran antes del ingreso seguían siéndolo) y el 60 % confiesa hacer poco o ningún ejercicio. Por otro lado el 38% tiene un índice de masa corporal de más de 30 kg/m² y, si consideramos la obesidad abdominal, el porcentaje sube al 58%. El nivel de control de los factores de riesgo cardiovascular tampoco parece ser óptimo: el 80% de los pacientes presenta niveles de colesterol-LDL por encima de 70 mg/dl y el 43% presenta unas cifras de presión arterial por encima de 140/90 mm Hg (140/80 en el caso de los diabéticos). Estos resultados llevan a los autores a incidir en la necesidad de que los pacientes accedan a un programa de cardiología preventiva, adaptado adecuadamente a los centros médicos y culturales de cada país, para lograr estilos de vida más saludables, un mejor control de los factores de riesgo y un mejor cumplimiento de los fármacos cardioprotectores.

3.2.5. Intervención en la Comunidad de Alto Riesgo coronario (ICAR)

El estudio ICAR (62) es un ensayo clínico que incluyó a 983 pacientes con una media de 64 años y con enfermedad coronaria estable. Se aleatorizaron a dos grupos. Uno recibió una intervención que consistía en visitas trimestrales con el médico de familia en que se medía la presión arterial y peso, se les pedía una analítica semestral para evaluar el control de los factores de riesgo, se realizaba un refuerzo sobre estilos de vida saludable, se ajustaba la medicación que recibían los pacientes y se les entregaba material educativo de refuerzo. El otro grupo recibió los cuidados habituales. A los 5 años se analizó el número de recurrencias cardiovasculares no mortales y la mortalidad. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en ninguna de las dos variables.



BLOQUE II. HIPOTESIS, OBJETIVOS



1. HIPOTESIS

La adecuación a las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (GEPCVPC) mejora el control de los factores de riesgo y el pronóstico de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

2. OBJETIVO

- 2.1. Determinar el grado de adecuación a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares del grupo de prevención cardiovascular del GEPCVPC en los pacientes con enfermedad cardiovascular atendidos en atención primaria durante el año 2005 en ocho comunidades autónomas.
- 2.2. Identificar los factores que determinan de forma independiente una mejor adecuación a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares del GEPCVPC.
- 2.3. Evaluar el impacto de la adecuación a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares sobre el grado de control de los principales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, diabetes, obesidad).
- 2.4. Evaluar el impacto del grado de adecuación de estas recomendaciones terapéuticas sobre el pronóstico (ingresos hospitalarios de causa cardiovascular y mortalidad de causa cardiovascular).

BLOQUE III. MATERIAL Y MÉTODOS



3. METODOLOGIA

3.1. Diseño y tipo de estudio

Estudio observacional analítico, tipo de estudio de cohortes ambispectivo, en el cual se evalúa a un grupo expuesto y otro no expuesto al factor de estudio (adecuación **a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares** del grupo de prevención cardiovascular del GEPCVPC).

3.2. Ámbito del estudio

Atención primaria de salud de 8 comunidades autónomas españolas. Ver figura 2.

Figura 2. Ámbito del estudio: 42 centros de atención primaria de 8 comunidades autónomas de España. Fuente: elaboración propia



3.3. Descripción de la población del estudio

La muestra estudiada fue pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular atendidos en atención primaria desde enero de 2004 a mayo de 2005 en ocho comunidades autónomas de España: Cataluña, Castilla y León, Madrid, País Vasco, Aragón, Islas Baleares, Extremadura y Comunidad Valenciana.

Sujetos del estudio: pacientes mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular atendidos en atención primaria en 21 centros de salud de ocho comunidades autónomas a partir de los pacientes del grupo control de un ensayo clínico aleatorizado (estudio PRESEAP).

Criterios de inclusión: se consideraron pacientes elegibles a hombres y mujeres mayores de 50 años y menores de 86 años, diagnosticados de cardiopatía isquémica, accidente vascular-cerebral y/o enfermedad arterial periférica entre enero de 2004 y mayo de 2005, que tuvieran registro electrónico de su historial médico y que firmaran el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: se consideraron pacientes no elegibles aquellos con enfermedad grave o terminal, encamados, inestables (valvulopatías graves, ángor post infarto de menos de 28 días del infarto agudo de miocardio, arritmias ventriculares graves en los últimos 6 meses) o con hemorragia subaracnoidea e ictus cardioembólicos por valvulopatía conocida.

3.4. Método de muestreo

Todos los pacientes incluidos en el estudio PRESEAP en el grupo control.

3.5. Cálculo del tamaño de la muestra

El número de sujetos incluidos en el grupo control del estudio PRESEAP era de 600. De ellos el 51% (n=306) cumplían un buen seguimiento de las recomendaciones terapéuticas del GEPCVPC y el 49% no (n=294). Asumiendo una incidencia en el grupo expuesto (a la adecuación a las recomendaciones terapéuticas del GEPCVPC) del 18% y en el grupo no expuesto (a la no adecuación a las recomendaciones terapéuticas) del 30%, y para detectar diferencias del 12% con un nivel de significación estadística del 0,05%, y una potencia estadística del 80%, aceptando una pérdida por falta de información de las historias clínicas del 10%; el tamaño muestral estimado debía ser de al menos 219 pacientes en cada grupo, haciendo un total de N= 438 pacientes.

Es decir que con los pacientes disponibles en el grupo control (provenientes del estudio PRESEAP) es posible analizar la hipótesis planteada con una potencia adecuada para detectar diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares. Dando una N= 438 sujetos.

3.6. Descripción del seguimiento

Seguimiento de tres años 2006-2009.

3.7. Definición de las variables

- **Variables sociodemográficas:**
- Edad: variable cuantitativa
- Sexo: variable cualitativa dicotómica
- Estado civil: variable cualitativa categórica (casado, viudo, soltero, divorciado)
- Situación laboral variable cualitativa categórica (activo, jubilado y parado)
- Nivel de estudios. Variable cualitativa categórica (básicos, intermedios y universitarios)
- Comunidades Autónomas (8 comunidades participantes y descritas en ámbito de estudio)
- **Hábitos tóxicos:**
 - o Tabaquismo: Se considera no fumador al que no ha fumado nunca, fumador activo el que fuma actualmente o hace menos de un año que ha dejado de fumar. Exfumador al que hace como mínimo un año que ha dejado de fumar
 - o Consumo de alcohol : Se considera bebedor de riesgo cuando el consumo de alcohol sea superior a 40 gramos de alcohol diarios (4 unidades de alcohol) en los hombres i mas de 24 gramos diarios (2.4 unidades de alcohol) en las mujeres
- **Antecedentes clínicos:** enfermedades cardiovasculares previas, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y enfermedad psiquiátrica.
- **Exploraciones:** índice de masa corporal, perímetro abdominal, PA sistólica y diastólica.
- Parámetros analíticos: glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y creatinina.
- **Tratamientos farmacológicos prescritos:** antiagregantes (AAS, clopidogrel), bloqueadores beta-adrenérgicos, IECA, ARA II, anticoagulantes, hipolipemiantes, otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio, antagonistas alfa-adrenérgicos).
- **Control factores de riesgo:**
 - o Hipertensión arterial. Presión arterial inferior a 140/90 mmHg

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

- No fumador
- Dislipemia. Se analizan dos puntos de corte: LDL inferior a 100mg/dl o inferior a 70 mg/dl
- Diabetes. Se analizan dos puntos de corte: hemoglobina glicosilada inferior a 7% o a 8%
- Obesidad si IMC es > 30 kg/m²
- Sobrepeso si IMC es > 25 kg/m²
- Obesidad central si el perímetro de la cintura es > a 102 cm en varones y > a 88 cm en mujeres

3.8. Criterios de adecuación a la GEPCVPC

Se considera que el paciente tiene un buen seguimiento de las recomendaciones terapéuticas de la GEPCVPC si recibe los siguientes tratamientos salvo contraindicación o alergia (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de adecuación de los pacientes al tratamiento farmacológico

Tratamiento	Indicaciones	Contraindicaciones
Antiagregante	IAM, AVC , ARTERIOPATIA PERIFERICA	Alergia
Bloqueadores beta-adrenérgicos	IAM, CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Bloqueo cardíaco grado II y III, bradicardia intensa o shock cardiogénico. Asma
IECA/ARA II	IAM, INSUFICIENCIA CARDIACA	Antecedentes de edema angioneurótico, estenosis bilateral de las arterias renales
Hipolipemiente (estatina)	IAM,AVC,ARTERIOPATIA PERIFERIC	Insuficiencia hepática

Valoración del pronóstico

Se consideran las siguientes variables de efecto:

- Complicaciones: ingresos hospitalarios por causa cardiovascular, IAM, angina inestable, AVC, revascularización coronaria, isquemia aguda extremidades inferiores, amputación tras isquemia, cirugía vascular por Enfermedad Arterial Periférica.
- Mortalidad global: Mortalidad por cualquier causa.
- Mortalidad por causa cardiovascular: IAM, angina inestable, AVC.

La información de las variables, incluidos los datos de morbimortalidad, se recogieron de la historia clínica de atención primaria y del hospital y en la entrevista al paciente o sus familiares en cada una de las visitas de seguimiento, y en la última visita del estudio.

3.9 Análisis estadístico

Para obtener los resultados de esta tesis se realizó un análisis descriptivo de la muestra, presentando los datos por frecuencia y porcentaje. Para medir la asociación de la adherencia y la no adherencia a la GEPCVPC con las variables categóricas, se utilizó el test de independencia de la Chi-cuadrado.

Para medir la asociación de la adherencia a la GEPCVPC con la morbilidad y con el sexo, se calcularon los odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% mediante regresión logística.

Las asociaciones entre las variables explicativas y la ocurrencia de eventos cardiovasculares fueron calculadas mediante modelos de regresión de Cox, calculando la razón de riesgo (HR) y su IC del 95% y ajustando el análisis para cada variable explicativa. Adaptamos un modelo de regresión de Cox multivariable basado en el criterio de información Akaike (AIC).

El nivel de significación estadística se estableció en el valor de $p < 0,05$.

Para el análisis y la organización de los datos se utilizó el paquete estadístico de IBM SPSS V23.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) y la hoja de cálculo Microsoft Excel.

3.10. Aspectos éticos

El estudio "Evaluación de la eficacia de un Programa Integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria: Estudio PREseAP" (P08/48) presentado por el Sr. Josep Maria Pepió Vilaubí fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gurina el 23 de Julio de 2008. Ver anexo 4.



1. RESULTADOS

De un total de 600 pacientes en el grupo control del estudio PREseAP, 438 pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y fueron incluidos en el estudio. El resto de pacientes fueron excluidos debido a pérdida de información o pérdidas de seguimiento. De los 438 pacientes estudiados, sólo el 38,6% (169) presentan buena adecuación a las recomendaciones de la GEPCVPC (grupo expuesto) y un 61,4% no presentan buena adecuación (grupo no expuesto).

1.1. Descripción de la población del estudio

En la tabla 2 se describen las principales características de la muestra estudiada que se compone de 438 pacientes de los que el 72,4% (317) son hombres. El 45,4% de los pacientes tienen 70 años o más, el 34,5% carece de estudios y el 79,5% está casado. El 15,3% está activo laboralmente y el 40,6% tiene estudios primarios. El 25,8% pertenece a la comunidad autónoma de Cataluña, el 17,8% a Castilla y León. El resto se distribuye entre Islas Baleares, Comunidad Valenciana, País Vasco, Madrid, Extremadura y Aragón respectivamente. La patología cardiovascular más frecuente es la CI con un 60,5% de los pacientes. Del resto de factores de riesgo el más frecuente es la obesidad más el sobrepeso con un 58,7% de los pacientes. De estas variables analizadas, únicamente se encuentra asociación estadísticamente significativa entre tener el tratamiento según la adecuación a la guía con algunas CC.AA de procedencia ($p=0,005$).

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en prevención secundaria cardiovascular según la adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la GEPCVPC.

	Total		Adecuación				p ^a
	N	%	No		Sí		
			n	%	n	%	
Total	438		269	61,4	169	38,6	
Sexo							
Hombre	317	72,4	193	60,9	124	39,1	0,711
Mujer	121	27,6	76	62,8	45	37,2	
Edad							
≤ 59 años	118	26,9	70	59,3	48	40,7	0,860
60-69 años	121	27,6	75	62,0	46	38,0	
≥ 70 años	199	45,4	124	62,3	75	37,7	
Estado civil							
soltero	19	4,3	12	63,2	7	36,8	0,301
casado	348	79,5	210	60,3	138	39,7	
separado/divorciado	10	2,3	9	90,0	1	10,0	
viudo	61	13,9	38	62,3	23	37,7	
Situación laboral							
activos	67	15,3	39	58,2	28	41,8	0,739
jubilados	261	59,6	164	62,8	97	37,2	
otros	110	25,1	66	60,0	44	40,0	
Nivel de estudios							
Sin estudios	151	34,5	95	62,9	56	37,1	0,555
primarios	178	40,6	104	58,4	74	41,6	
Secundarios y superior	109	24,9	70	64,2	39	35,8	
Comunidad Autónoma							
Cataluña	113	25,8	57	50,4	56	49,6	0,005
Castilla y León	78	17,8	55	70,5	23	29,5	
Madrid	34	7,8	15	44,1	19	55,9	
País Vasco	37	8,4	26	70,3	11	29,7	
Aragón	17	3,9	15	88,2	2	11,8	
Islas Baleares	72	16,4	45	62,5	27	37,5	
Extremadura	27	6,2	19	70,4	8	29,6	
Comunidad Valenciana	60	13,7	37	61,7	23	38,3	

^a Contraste de independencia de la Chi cuadrado.

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

La Tabla 3 muestra la distribución de los tipos de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo e incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular entre los pacientes. La enfermedad cardiovascular más frecuente fue la enfermedad coronaria (n = 162; 37.0%) y el factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión (n = 294; 67.1%). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de los pacientes que recibieron las terapias farmacológicas recomendadas en la GEPCVPC entre las diferentes patologías cardiovasculares (p = 0,087). Además, la proporción de pacientes que recibieron las terapias farmacológicas recomendadas en las GEPCVPC fue mayor en pacientes con hipertensos frente a los pacientes no hipertensos (43.9% vs. 27.8; p = 0.001); fue mayor en pacientes con dislipidemia frente a los pacientes sin dislipemia (50.8 vs. 24.3; p <0.001); fue mayor en pacientes con diabetes frente a los pacientes sin diabetes (50.4 vs. 33.7; p = 0.001); y fue mayor en pacientes sin patología psiquiátrica frente a los pacientes con patología psiquiátrica (40.3 vs. 13.8, p = 0.005). Además, encontramos que el 2,3% de los pacientes (n = 10) fallecieron durante el seguimiento y el 18,3% (n = 80) ingresaron en el hospital por enfermedad cardiovascular, sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes adecuados y no adecuados a las recomendaciones de la GEPCVPC.



Tabla 3. Distribución de los factores determinantes de la adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la GEPCVPC de los pacientes en prevención secundaria cardiovascular.

	Factores	Total		No adecuación		Adecuación		p ^a
		N	%	n	%	n	%	
Total		438		269	61,4	169	38,6	
Tabaquismo	No Fumador	167	38,1	97	58,1	70	41,9	0,418
	Ex fumador	201	45,9	130	64,7	71	35,3	
	Fumador	70	16,0	42	60,0	28	40,0	
Bebedores de riesgo	No	405	92,5	245	60,5	160	39,5	0,165
	Si	33	7,5	24	72,7	9	27,3	
Patología cardiovascular	CI	162	37,0	108	66,7	54	33,3	0,087
	AVC	92	21,0	47	51,1	45	48,9	
	EAP	15	3,4	8	53,3	7	46,7	
	≥2 patologías CV (CI no incluida)	57	13,0	32	56,1	25	43,9	
	≥ 2 patologías CV (CI incluida)	112	25,6	74	66,1	38	33,9	
Obesidad/sobrepeso	No	181	41,3	115	63,5	66	36,5	0,444
	Si	257	58,7	154	59,9	103	40,1	
Hipertensión	No	144	32,9	104	72,2	40	27,8	0,001
	Si	294	67,1	165	56,1	129	43,9	
Dislipemia	No	202	46,1	153	75,7	49	24,3	< 0,001
	Si	236	53,9	116	49,2	120	50,8	
Diabetes	No	309	70,5	205	66,3	104	33,7	0,001
	Si	129	29,5	64	49,6	65	50,4	
Insuficiencia cardiaca	No	406	92,7	245	60,3	161	39,7	0,101
	Si	32	7,3	24	75,0	8	25,0	
EPOC^b	No	405	92,5	246	60,7	159	39,3	0,309
	Si	33	7,5	23	69,7	10	30,3	
Insuficiencia renal crónica	No	417	95,2	260	62,4	157	37,6	0,073
	Si	21	4,8	9	42,9	12	57,1	
Patología psiquiátrica	No	409	93,4	244	59,7	165	40,3	0,005
	Si	29	6,6	25	86,2	4	13,8	
Depresión	No	238	54,3	147	61,8	91	38,2	0,908
	Si	196	44,7	120	61,2	76	38,8	
Ansiedad	No	288	65,8	177	61,5	111	38,5	0,962
	Si	147	33,6	90	61,2	57	38,8	
Muerte CV^c	No	428	97,7	264	61,7	164	38,3	0,453
	Si	10	2,3	5	50,0	5	50,0	
Ingreso CV^c	No	358	81,7	221	61,7	137	38,3	0,774
	Si	80	18,3	48	60,0	32	40,0	

^a Contraste de independencia de la Chi cuadrado. ^b Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ^c Causa cardiovascular

1.2. Utilización de los fármacos profilácticos

Los grupos terapéuticos empleados se describen en la tabla 4. El grupo terapéutico más prescrito es el de los antiagregantes con un 88,4% junto con los hipolipemiantes con un 68,0%, y betabloqueantes (68,2%) seguido de IECA-ARAII (38,7%). Existen diferencias estadísticamente significativas entre las patologías referentes al uso de los antiagregantes ($p=0,009$) y los hipolipemiantes ($p<0,001$).

Comparando la adecuación entre las patologías estudiadas se observa que la prescripción de antiagregantes es del 95,7% de los pacientes con CI, 81,5% de los pacientes tienen AVC y 86,7% de los que tienen arteriopatía periférica, 84,2% los pacientes con dos o más patologías CV (CI no incluida) y 85,7% de los pacientes con dos o más patologías CV (CI incluida) observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$).

La prescripción de hipolipemiantes es del 77,2% de los pacientes con CI, 51,1% de los pacientes con AVC, 46,7% de los pacientes que tienen arteriopatía periférica, 59,6% de los pacientes con dos o más patologías CV (CI no incluida) y 75,9% de los pacientes con dos o más patologías CV (CI incluida) observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 4: Distribución de los pacientes con adecuación inicial del estudio según grupo terapéutico y tipo de enfermedad cardiovascular.

	Total (N = 438)	Cardiopatía isquémica (N = 162)	Accidente vascular cerebral (N = 92)	Enfermedad arterial periférica (N = 15)	≥2 patologías CV (CI no incluida) (N = 57)	≥ 2 patologías CV (CI incluida) (N = 112)	P value ¹
Grupo terapéutico	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Antiagregantes	387 (88,4)	155 (95,7)	75 (81,5)	13 (86,7)	48 (84,2)	96 (85,7)	0,009
Hipolipemiantes	298 (68,0)	125 (77,2)	47 (51,1)	7 (46,7)	34 (59,6)	85 (75,9)	< 0,001
Betabloqueantes ²	187 (68,2)	117 (72,2)				70 (62,5)	0,089
IECA-ARA II ²	106 (38,7)	63 (38,9)				43 (38,4)	0,934

¹ Contraste de diferencias de proporciones. ² El porcentaje es calculado con respecto al total de pacientes con cardiopatía isquémica y ≥ 2 patologías cardiovasculares con cardiopatía isquémica incluida (n = 274).

1.3. Factores determinantes de la adecuación a las recomendaciones terapéuticas

En la tabla 5 se presenta el análisis de la asociación entre la adecuación a las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica de 2003 y los factores sociodemográficos y de morbilidad. Presentar AVC aumenta la probabilidad de tener un tratamiento adecuado respecto a presentar cardiopatía isquémica (OR=2,25, IC95%=1,28-4,00). Los factores que también aumentan la probabilidad de tener un tratamiento adecuado son ser hipertenso, (OR=1,66 IC95%=1,02-2,68), ser dislipémico (OR=3,28, IC95%=2,09-5,16), ser diabético (OR=1,69, IC95%=1,07-2,69) y no tener patología psiquiátrica (OR=4,00, IC95%=1,30-12,34).

Tabla 5: Asociación entre la adecuación a las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica de 2003 y los factores sociodemográficos y de morbilidad que han tenido relación con la adecuación del tratamiento.

Factores	OR ^a	IC95% ^b	P
Edad	0,99	0,97-1,01	0,422
Sexo			
hombre	1		
mujer	1,44	0,88-2,34	0,146
Patología			
CI	1		
AVC	2,25	1,28-4,00	0,005
AP	1,23	0,39-3,85	0,725
≥ 2 patologías CV (CI no incluida)	1,48	0,75-2,91	0,256
≥ 2 patologías CV (CI incluida)	0,84	0,48-1,47	0,538
hipertensión			
No	1		
Sí	1,66	1,02-2,68	0,040
Dislipemia			
No	1		
Si	3,28	2,09-5,16	< 0,001
Diabetes			
No	1		
Si	1,69	1,07-2,69	0,025
Patología psiquiátrica			
Si	1		
No	4,00	1,30-12,34	0,016

^a Odd Ratios ajustadas sexo y edad. ^b Intervalo de confianza del 95%.

1.4. Factores determinantes del pronóstico

En la tabla 6 se analiza la asociación entre adecuación a la guía y otras variables y la incidencia de eventos CV. En relación al pronóstico (muerte de causa cardiovascular o ingresos relacionados con enfermedad cardiovascular), no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición a una buena adecuación a la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica de 2003 y un mejor pronóstico medido por menos incidencia de ingreso pro causa cardiovascular o muerte (OR=0,96; IC95% 0,62-1,48; p=0,853). La adecuación al tratamiento no es un factor determinante del pronóstico.

Pero si resultaron factores pronósticos de forma estadísticamente significativa la edad mayor de 70 años respecto a los pacientes de 60 a 69 años (HR=2,21, IC95%=1,23-3,96), estar de baja o invalidez respecto a estar activo (HR=4,22, IC95%=1,52-11,66) y la presencia de diabetes (HR=1,72, IC95%=1,12-2,65) o depresión (HR=1,75, IC95%=1,13-2,80).

Tabla 6: Factores de pronósticos para ingreso o muerte por causa cardiovascular a los 3 años de seguimiento.

Factores	HR ^a	IC95% ^b	P
Edad			
60-69 años	1		
≤ 59 años	1,26	0,56-2,84	0,576
≥ 70 años	2,21	1,23-3,96	0,008
Laboral			
activo	1		
paro	2,72	0,52-14,26	0,236
baja o invalidez	4,22	1,52-11,66	0,006
jubilado	1,91	0,61-6,00	0,266
otros	2,36	0,74-7,55	0,149
Adecuación			
Sí	1		
No	0,96	0,62-1,48	0,853
Diabetes			
No	1		
Si	1,72	1,12-2,65	0,014
Depresión			
No	1		
Si	1,75	1,13-2,80	0,013

^a Hazard Ratios ajustadas sexo y edad. ^b Intervalo de confianza del 95%.

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

En la tabla 7 se describe el impacto de la adecuación a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares sobre el grado de control de los principales factores de riesgo cardiovascular. La adecuación al tratamiento recomendado está relacionada con un mejor control del colesterol LDL considerado como un nivel de menos de 100 mg/dl (53,1% vs 41,5%; $p = 0,028$). No se observa asociación con el control de la HTA, considerado como menor de 140/90 mmHg, (36,9% vs 46,8%; $p=0.05$) incluso se observa un menor porcentaje de control entre los que tienen buena adecuación, Tampoco se encuentra asociación con el control glucémico medido por $HbA1c < 7\%$ (72,1% vs 76,7%; $p=0.69$).



Tabla 7. Evaluar el impacto de la adecuación a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares sobre el grado de control de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Control de factores de RCV	n (%)	Adecuación		p valor*
		No n (%)	Si n (%)	
Hipertensión				
PAS<140 y PAD<90	172 (43,1)	117 (68,2)	55 (32,0)	0,054
PAS≥140 o PAD≥90	227 (56,9)	133 (58,6)	94 (41,4)	
Colesterol LDL				
<100	172 (46)	95 (55,2)	77 (44,8)	0,028
≥100	202 (54)	134 (66,3)	68 (33,7)	
Colesterol HDL				
Mujer≥50; hombre≥40	204 (53,4)	134 (65,7)	70 (34,3)	0,093
Mujer<50; hombre<40	178 (46,6)	102 (57,3)	76 (43,7)	
HbA1c (en diabéticos)				
<7	90 (74,4)	46 (51,1)	44 (48,9)	0,695
7-8	18 (14,9)	9 (50,0)	9 (50,0)	
>8	13 (10,7)	5 (38,5)	8 (61,5)	
Obesidad				
IMC<30	247 (62,8)	157 (63,6)	90 (36,4)	0,433
IMC≥30	146 (37,2)	87 (59,6)	59 (40,4)	
Perímetro abdominal				
Mujer<88; hombre<102	69 (17,8)	47 (68,1)	22 (31,9)	0,313
Mujer≥88; hombre≥102	318 (82,2)	196 (61,6)	122 (38,4)	
Tabaquismo				
No fumador	167 (38,1)	97 (58,1)	70 (41,9)	0,418
Exfumador	138 (45,9)	130 (64,7)	71 (35,3)	
Fumador	38 (16,0)	42 (60,0)	28 (40,0)	

* Prueba de independencia de la Chi cuadrado



BLOQUE V. DISCUSIÓN



1. DISCUSIÓN

1.1. Adecuación del tratamiento a las recomendaciones de la GEPCVPC (16).

La adecuación global del tratamiento farmacológico en el 38.6% de los pacientes del estudio es muy baja, dada la evidencia existente que demuestra la eficacia de los fármacos indicados en prevención secundaria (8).

En el estudio se han detectado diferencias estadísticamente significativas referentes al uso de antiagregantes entre los pacientes que presentaron cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica, la cardiopatía isquémica más el accidente vascular cerebral y la cardiopatía isquémica y el accidente vascular cerebral más la enfermedad arterial periférica sin la cardiopatía isquémica.

Los hipolipemiantes también presentan diferencias estadísticamente significativas referentes a la adecuación en la cardiopatía isquémica (77,2%), AVC (51,1%), arteriopatía periférica (46,7%), do o más patologías sin cardiopatía isquémica (59,6%) y dos o más patologías con cardiopatía isquémica (75,9%). Esta diferencia puede ser debido a que hay menor evidencia sobre el beneficio del tratamiento hipolipemiente en pacientes con AVC o arteriopatía periférica que en pacientes con cardiopatía isquémica (63).

El estudio de adecuación a las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea, lo hemos realizado en enero del 2004 y mayo del 2005, entre las encuestas EUROASPIRE II y III (11). Si comparamos los resultados de nuestro estudio con el EUROASPIRE III (11) (más cercano en fechas), los resultados son peores que éste. Este estudio se realizó en el periodo 2006-2007, con la finalidad de analizar si se están aplicando correctamente en la práctica clínica las recomendaciones sobre prevalencia de estilos de vida y uso adecuado del tratamiento farmacológico en los pacientes con cardiopatía isquémica. Un 94,2% utilizaban antiagregantes, un 90,1% hipolipemiantes, el 81,6% betabloqueantes y el 71,5 % un IECA o ARA II. En nuestro estudio los respectivos porcentajes fueron 95,5%, 78,5%, 69,4% y 56,2% en pacientes con cardiopatía isquémica. Si comparamos con el global de pacientes de nuestro estudio que incluyo además pacientes con ictus o vasculopatía periférica los porcentajes emporan: 88,4%, 68%, 47,5% y 38,8%. Por otro lado hay menor porcentaje de fumadores (9,6%). No podemos comparar la obesidad, ya que en nuestro estudio también se incluyó el sobrepeso con un total del 58,7% de los pacientes (11). En la tabla 8 se pueden comparar los resultados de esta tesis con los resultados de los estudios EUROASPIRE (10-12).

Tabla 8. Comparación de estudios que utilizan las recomendaciones en prevención secundaria de cardiopatía isquémica y cambios de estilo de vida durante el seguimiento.

	EUROASPIRE I	EUROASPIRE II	EUROASPIRE III	EUROASPIRE IV	Nuestro estudio*
Estudios/Años	1997	2001	2009	2015	2004
Hipolipemiantes	32%	63%	87%	85,7%	78,5%
Antiagregantes	81%	84%	91%	93,8%	95,5%
Bloqueadores beta-adrenérgicos	54%	66%	81%	82,6%	69,4%
IECA/ARA II	29%	43%	68%	75,1%	56,2%
Obesidad	25%	33%	38%	37,6%	
Tabaquismo	19%	21%	18%	16%	

* Pacientes con Cardiopatía isquémica. (Fuente: Elaboración propia)

En el último análisis de esta serie de estudios, el EUROASPIRE IV realizado en 2015, el uso de fármacos ha continuado aumentando, y el 94% utilizaba un antiagregante, un 86% de los pacientes utilizaban un hipolipemiente, el 83% un betabloqueantes y el 75 % un IECA o ARA II. El estudio también mostro diferencias importantes en la práctica clínica entre los países participantes (12).

Por tanto un aspecto a valorar respecto al posterior análisis de asociación entre exposición a una buena adecuación a la guía y pronostico o control de factores de riesgo es que el uso de los fármacos fue bajo y por tanto la proporción de pacientes expuestos a una buena profilaxis CV era mejorable.

1.2. Aspectos relacionados con el pronóstico

La adecuación al tratamiento (grupo expuesto) no es un factor determinante del pronóstico (Tabla 6), y aunque se ha observado una ligera tendencia protectora, ésta no es estadísticamente significativa. Una posible explicación es que los pacientes con una buena adecuación del tratamiento presentan más patología (hipertensión, dislipemia y diabetes) que los que no tienen buena adecuación, y el efecto de la adecuación “se diluye”. Los profesionales probablemente dedican más esfuerzo en adecuar el tratamiento en los pacientes que tienen factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes). Es decir

los pacientes con peor adecuación (no expuestos) tienen menos riesgo al tener menos factores de riesgo y por ello menos eventos. Probablemente el efecto de la exposición (buena adecuación a la guía) consigue disminuir el riesgo en una población de mayor riesgo que la no expuesta (mala adecuación) igualándolos, pero no llegando a reducirlo significativamente. Al tratarse de un estudio observacional de cohortes los pacientes expuestos o no pueden diferir en determinadas variables como así ocurre en nuestro estudio en la prevalencia de factores de riesgo que es mayor en los expuestos. Lo ideal sería poder hacer un estudio experimental con diseño de ensayo clínico pero conllevaría problemas éticos para poderlo realizar dado el contrastado beneficio de los fármacos preventivos.

Los pacientes con depresión presentaron un 75% más de riesgo relacionándose claramente con el pronóstico. En el estudio se utilizó como método de cribaje durante la entrevista clínica la escala de ansiedad y depresión de Goldberg (EADG) (64). Aunque los factores de riesgo tradicionales explican una parte sustancial del riesgo de enfermedad cardiovascular, se ha demostrado también que factores psicológicos predicen un resultado adverso. De todos ellos la depresión es el que ha sido objeto de mayor atención para la investigación durante la última década. Recomendaciones clínicas recientes incluyen un examen de detección sistemática de la depresión y su tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica. La depresión no ha alcanzado aún el estatus de factor de riesgo, si bien, en una revisión de la American Heart Association (AHA) se recomienda que la depresión debiera de ser considerada un factor de riesgo de morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica (65).

Un factor claramente relacionado con el pronóstico es la edad. En nuestro trabajo la mitad de los pacientes tienen más de 70 años. Los ancianos con cardiopatía isquémica presentan habitualmente un contexto clínico diferente a los pacientes más jóvenes: mayor comorbilidad, más fragilidad y la presencia de patología específicamente geriátrica. Este contexto limita las posibilidades terapéuticas y conlleva una menor adherencia al tratamiento y, en general, un peor pronóstico (66). Entre nuestros pacientes, no se ha encontrado asociación entre la edad y la adecuación al tratamiento farmacológico (Tabla 5) pero sí entre la edad y el mal pronóstico (Tabla 6). Dado que los ancianos son un porcentaje importante de la población que presenta patología cardiovascular crónica, en un futuro sería interesante diseñar estudios que incluyan de manera exclusiva a esta población (67).

1.3. Limitaciones y ventajas del estudio

Entre las ventajas de este estudio podemos señalar que al ser uno de cohortes retrospectivo tiene un menor coste en contraposición a los estudios prospectivo que tiene un coste más elevado.

En cuanto a su potencia y robustez ambos tipos de estudios en su estructura son similares pues en ambos se efectúa el seguimiento de un grupo de individuos a lo largo de un tiempo en los que se miden las posibles variables predictoras al inicio, determinando después las asociaciones que se producen. Y por

Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

lo tanto ambos diseños permiten asegurar que la exposición al factor de estudio (adecuación a las recomendaciones de la Guía) precede o no a la comorbilidad. Permitiendo evaluar los efectos del factor de riesgo sobre la comorbilidad al asegurar una adecuada secuencia temporal y analizar causa-efecto.

Por otro lado, aunque son pacientes con alto riesgo cardiovascular ya que todos habían presentado un acontecimiento cardiovascular (prevención secundaria) el periodo de seguimiento, de tres años, podría haber sido insuficiente para evaluar la relación entre la adecuación al tratamiento y el pronóstico. Aunque en otros estudios el seguimiento ha sido similar.

Se ha utilizado como referencia de tratamiento las recomendaciones la GEPCVPC que están dirigidas tanto a los médicos de Atención Primaria como los que trabajan en el ámbito hospitalario y que atienden a pacientes con enfermedades cardiovasculares (16).



BLOQUE VI. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. **El grado de adecuación** a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares del grupo de prevención cardiovascular de la GEPCVPC en los pacientes con enfermedad cardiovascular atendidos en atención primaria durante el año 2005 en ocho Comunidades Autónomas, **es del 38,6%.**
2. **El AVC presenta una mejor adecuación del tratamiento** que la cardiopatía isquémica o la arteriopatía periférica. Los pacientes con mejor adecuación presentan mayor prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia o diabetes. Las características demográficas (edad, sexo, estado civil) no se asocian a una mejor adecuación a excepción de la Comunidad Autónoma.
3. **La adecuación** a las recomendaciones terapéuticas cardiovasculares mejora la proporción de pacientes con **buen control de LDL colesterol** (<100 mg/dl) pero no se asocia a una mejora en el control de la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo o la obesidad.
4. **El grado de adecuación** a las recomendaciones terapéuticas **no mejora el pronóstico** (ingresos hospitalarios de causa cardiovascular y mortalidad de causa cardiovascular).
5. **La depresión** se asocia a un peor pronóstico y **debería ser considerada como un factor de riesgo** de morbimortalidad en pacientes en prevención secundaria y es necesaria su detección y tratamiento.

BLOQUE VII. BIBLIOGRAFIA



1. Instituto Nacional de Estadística. Nota de prensa. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2014. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf> [Acceso: 30/03/2018]
2. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:337-46.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan integral de cardiopatía isquémica 2004-2007. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/340468589/Plan-Integral-de-Cardiopatia-Isquemica-pdf>. [Accedido: 30/03/2018]
4. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009. Disponible en: http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf . [Accedido: 30/03/2018]
5. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008; 8 (E):2-9.
6. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6 (G): 3-12.
7. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega T. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:295–304.
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016; 37:2315–238.
9. De Velasco JA, Cosí J, López JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 406-15.
10. 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.
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer 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.

12. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al., on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Preve Cardiol.* 2016; 23: 636-48.
13. 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.
14. Brotons C, Ariño D, Borrás I, Buitrago F, González ML, Kloppe P, et al por el equipo investigador del estudio PREseAP. Evaluación de la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: estudio PREseAP. *Aten Primaria.* 2006; 37:295-8.
15. Brotons C, Soriano N, Moral I, Rodrigo MP, Kloppe P, Rodríguez AI et el en nombre del equipo investigador del estudio PREseAP. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:13–20.
16. Backer G, Ambrosioni E, Borch K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European Heart Journal.* 2003; 24: 1601–10.
17. Villar-Álvarez F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Banegas JR, Lorenzo A. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria.* 2005; 36:11-26.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
19. Pepine C J, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290:2805-16.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288:2981-97.
21. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174:1737-42.

22. Maiques A, Brotons C, Villar F, Martín E, Banegas JR, Navarro J, et al Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014; 46 (Supl 4):3-15.
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*. 1994;344:1383-89.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002; 360:7-22.
25. Baena JM; Barcelo E; Ciurana Misol R; Franzi A; García MR; Ríos MA; et al. Colesterol i risc coronari [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. Guies de pràctica clínica i material docent, núm. Disponible en:
http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_colesterol2017.pdf
[Accedido: 30/03 2018].
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–28.
29. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60.
30. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301:1909-19.
31. Wong PF, Chong L-Y, Stansby G. Antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events and mortality in patients with intermittent claudication. *JAMA*. 2013; 309:926-7.
32. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:1465-508.

33. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:1238.
34. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172:209-16.
35. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in an meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:762-8.
36. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
37. Chan FKL, Ching JYL, Hung L C T, Wong V W S, Leung V K S, Kung N N S, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352:238-44.
38. Mehta SR, Yusuf S, Peters R J G, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan M K, et al for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358:527-33.
39. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:2411-20.
40. Sabatine M C, Cannon CP, Gibson C M, López-Sendón J L, Montalescot G, Theroux P, et al for the CLARITY TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352:1179-89.
41. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21.
42. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.
43. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, Feres F, Hong M-K, Gilard M, et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ.* 2016; 355:i5483.

44. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, Ball SG. Beta blocker treatment and other prognostic variables in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. *Heart*. 1999; 8:25-32.
45. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
46. Berjón Reyer J. Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2006; 14:27-40.
47. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342:2549
48. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355:1575-81.
49. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362:782-8.
50. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II Receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009; 151:861-71.
51. Annad SS, Yusuf S. Oral anticoagulation therapy in patients with coronary artery disease: a metanalysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
52. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith, P, Erikssen J, Arnesen, H. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. *N. Engl J. Med*. 2002; 347: 969-74.
53. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald T, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal CVD in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003
54. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar; 56 (3):253-61.
55. Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco-Beltrán D, Navarro J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2007; 39(Supl 3):15-26.
56. Maiques A, Brotons C, Banegas JR, Martín E, Lobos-Bejarano JM, Villar F, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria* 2016; 48 Supl 1:4-26.

57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368:1279-90.
58. Jiménez MF y el Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:894-9.
59. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle AM, Rodríguez AI, et al en representación de todos los investigadores del estudio PREseAP. Factors affecting the control of blood pressure and lipid levels in patients with cardiovascular disease: the PREseAP Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:317-21.
60. Tranche Iparraguirre S, López Rodríguez I, Mostaza Prieto JM, Soler López B, Mantilla Morató MT, Taboada Taboada M, Lahoz Rallo C, et al en representación de los investigadores del estudio PRESENAP. Control de factores de riesgo coronario en prevención secundaria: estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:765-9.
61. Brekke M, Gjelsvik B. Secondary cardiovascular risk prevention we can do better. *Lancet* 2009; 373:873-5.
62. Muñoz MA, Subirana I, Ramos R, Franzi A, Vila J, Marrugat J, et al. Efficacy of an intensive prevention programme of coronary heart disease: 5 year follow-up outcomes. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130:521-5.
63. Henyan NN, Riche DM, East HE, Gann PN. Impact of statins on risk of stroke: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41:1937-45.
64. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988; 297:897-99.
65. Litchman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1350-69.
66. M. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Cardiopatía isquémica crónica en el anciano. *Semergen*. 2017; 43:109-22.

67. M. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Cardiopatía isquémica crónica del anciano. Documento de consenso. Sociedades Españolas de Cardiología, Medicina Interna, Atención Primaria y Geriatria. Rev Esp Cardiol. 2016; 69:710–6.





BLOQUE VIII. ANEXOS

Anexo 1. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study





Article

Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study

Josep Maria Pepió Vilaubí ¹, Domingo Orozco-Beltrán ^{2,*}, Alessandra Queiroga Gonçalves ^{3,4} , Dolores Rodriguez Cumplido ⁵, Carina Aguilar Martin ^{3,6}, Adriana Lopez-Pineda ² , Vicente F. Gil-Guillen ², Jose A. Quesada ² and Concepcion Carratala-Munuera ²

¹ Equip d'Atenció Primària Tortosa Oest, Institut Català de la Salut, 43500 Tortosa, Tarragona, Spain; jmpepio.ebre.ics@gencat.cat

² Chair of Family Medicine, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain; adriannalp@hotmail.com (A.L.-P.); vte.gil@gmail.com (V.F.G.-G.); jquesada@umh.es (J.A.Q.); atencion.primaria@umh.es (C.C.-M.)

³ Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, 43500 Tortosa, Tarragona, Spain; aqueiroga.ebre.ics@gencat.cat (A.Q.G.); caguilar.ebre.ics@gencat.cat (C.A.M.)

⁴ Unitat Docent de Medicina de Família i Comunitària Tortosa-Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, 43500 Tortosa, Tarragona, Spain

⁵ Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain; dr@icf.uab.cat

⁶ Unitat d'Avaluació, Direcció d'Atenció Primària Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, 43500 Tortosa, Tarragona, Spain

* Correspondence: dorozcobeltran@gmail.com; Tel.: +34-965-919-309

Received: 10 April 2018; Accepted: 7 June 2018; Published: 11 June 2018



Abstract: To provide a better understanding of the actions taken within health systems and their results, this study aims to assess clinicians' adherence to clinical practice guidelines regarding recommended treatments in patients with cardiovascular disease in primary care settings, and to determine the associated factors. We conducted an ambispective cohort study in 21 primary care centres in 8 Spanish regions. Patients diagnosed with coronary heart disease, stroke and/or peripheral arterial disease were included. Patients who received the treatment recommended in the European guidelines on cardiovascular disease prevention (CPG's adherent group) were compared with patients who did not (CPG's non-adherent group). The outcome variables were cardiovascular hospital admissions, all-cause and cardiovascular mortality during follow-up. Of the 438 participants, 38.6% ($n = 169$) received the drug therapies recommended in the guidelines. The factors that increased the likelihood of good adherence to CPG's were being diagnosed with hypertension ($p = 0.001$), dyslipidaemia ($p < 0.001$) or diabetes ($p = 0.001$), and not having a psychiatric disorder ($p = 0.005$). We found no statistically significant association between good adherence to CPG's and lower incidence of events ($p = 0.853$). Clinician adherence to guidelines for secondary prevention of cardiovascular disease was low in the primary care setting.

Keywords: cardiovascular disease; secondary prevention; primary health care; health systems

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains the number one cause of death in the general population [1]. Coronary heart disease and stroke account for more than half of all incidences of CVD [2]. People who

already have CVD are at the greatest risk of suffering cardiovascular events and death, but effective secondary prevention may reduce the risk of recurrence and improve chances of survival [3,4].

Evidence-based clinical practice guidelines (CPGs) [5,6] recommend pharmaceutical intervention, surgical revascularisation and behavioural changes [3]. CVD morbidity and mortality could be greatly reduced in secondary prevention through more effective behavioural interventions, risk factor control and optimal use of prophylactic treatments [7], which is why healthcare professionals must make every effort to correctly implement clinical practice guidelines.

Previous European studies have investigated adherence to clinical guideline treatment recommendations (EUROASPIRE I-IV [7–9]), showing that although these recommendations are increasingly applied in secondary prevention, there is still considerable room for improvement. In 2015, the authors of the EUROASPIRE IV study [9], who obtained data from 7988 heart disease patients aged under 80 years from 24 European countries, found that most patients did not achieve the reference standards for secondary prevention despite the correct use of recommended therapies, because behavioural changes were insufficient. In 2011, another group of researchers conducted a cross-sectional survey of primary care physicians in Spain to measure awareness and implementation of the European CPGs on CVD prevention, finding that although most physicians were familiar with the guidelines, only one third applied them [10].

With the aim of improving patient care in secondary prevention, in 2011 our research team assessed the efficacy of a comprehensive programme for secondary cardiovascular prevention in primary care (PREseAP study [11,12]). The programme did not effectively reduce cardiovascular morbidity and mortality, but it did improve some aspects related to healthy habits. A better understanding of the actions taken within healthcare systems—specifically in primary care—and their results could help us to develop solid, evidence-based prevention and care models to address all the difficulties associated with CVD. The aim of this study was to assess clinicians' adherence to CPGs with regard to recommended treatments in patients with cardiovascular disease in the primary care setting; to determine which factors were associated with good adherence; and to measure the association between these factors and patient prognosis.

2. Materials and Methods

We conducted an ambispective observational cohort study in the primary care setting, with the participation of 21 healthcare centres in eight Spanish regions (Catalonia, Castilla y León, Madrid, the Basque Country, Aragon, the Balearic Islands, Extremadura and the Valencian Community). Participants were selected from the control group of the PREseAP study [11,12]. We included all CVD patients who attended primary care consultations between January 2004 and May 2005 and who met the inclusion criteria. We followed up with them from inclusion until 2009 or until the first cardiovascular event. The inclusion criteria were: men and women aged between 50 and 85 years; being diagnosed with coronary heart disease, stroke and/or peripheral arterial disease between January 2004 and May 2005; possessing a medical history that was included in the electronic health records; and providing written informed consent. The exclusion criteria were: having a severe or terminal disease, being bedridden, having an unstable condition (severe heart valve disease, angina less than 28 days after an acute myocardial infarction, severe ventricular arrhythmias in the previous six months) due to their difficulties in attending the visits, or having subarachnoid haemorrhage or cardioembolic stroke due to known heart valve disease. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethics committee.

At the end of the follow-up period, we identified the patients who had received the drug therapies recommended in the European CPGs on cardiovascular disease prevention [13] (CPG's adherent group) and compared them with the patients who had not (CPG's non-adherent group). In patients with coronary heart disease, recommended drugs included antiplatelet drugs, lipid-lowering drugs, beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-Is) or angiotensin II receptor blockers

(ARBs). In patients with stroke or peripheral arterial disease, recommended drugs included antiplatelet or lipid-lowering drugs [2,13].

Our data source was medical histories from primary care consultations and tertiary referral hospitals. The outcome variables were cardiovascular hospital admissions (for acute myocardial infarction, unstable angina, stroke, coronary revascularisation, acute lower limb ischaemia, amputation following ischaemia, vascular surgery), all-cause mortality and cardiovascular mortality.

We collected the following sociodemographic variables: Age (50 to 59 years, 60 to 69 years, 70 years and older), sex, marital status (single, married, widowed, separated/divorced), work situation (actively employed, retired, unemployed, sick leave/incapacitated, other), level of education (no education, primary education, secondary/tertiary education) and region. We also collected information on smoking and drinking habits, categorising smoking status as never smokers, current smokers (smoked within the previous year) and ex-smokers (quit smoking more than one year ago); and defining heavy drinkers as men having more than 40 g (4 units) of alcohol per day and women having more than 24 g (2.4 units) per day. Lastly, we collected data regarding patients' medical history (cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia, chronic obstructive pulmonary disease, kidney failure, psychiatric disorder), physical examination findings (body mass index (BMI), waist circumference, systolic and diastolic blood pressure), lab results (blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein HDL cholesterol, low-density lipoprotein LDL cholesterol, triglycerides, creatinine), and prescribed drugs (antiplatelet drugs [acetylsalicylic acid, clopidogrel], beta blockers, ACE-Is, ARBs, anticoagulants, lipid-lowering drugs, other antihypertensive drugs such as diuretics, calcium channel blockers or alpha blockers).

At the end of the follow-up, we assessed control of risk factors, defining good control of hypertension as blood pressure below 140/90 mmHg; good control of dyslipidaemia as LDL below 100 mg/dL; good control of diabetes as glycated haemoglobin below 7%, or below 8% in patients with advanced complications; good control of smoking as being a non-smoker; and good control of weight as not being obese (BMI > 30 kg/m²), overweight (BMI > 25 kg/m²) or centrally obese (waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women).

Statistical Analysis

We calculated the sample size from the number of participants in the control group of the PREseAP study (N = 600). Assuming an incidence of cardiovascular events of 18% in the CPG's adherent group, and 30% in the CPG's non-adherent group and accepting a loss due to missing information in 10% of clinical records, the estimated sample size had to be at least 219 patients in each group (438 patients total) to detect differences of 12% with a significance level of 0.05% and a statistical power of 80%.

We performed a descriptive analysis of the sample, presenting the data by frequency and percentage. To measure the association of adherence to CPG's and non-adherence to CPG's with the categorical variables, we used the Chi-square test. To measure the association of adherence to CPG's with morbidity and with sex, we calculated odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs) using logistic regression. To measure the associations between the explanatory variables and occurrence of cardiovascular events, we used Cox regression models, calculating the hazard ratio (HR) and its 95% CI and adjusting the analysis for each explanatory variable. We fitted a multivariable Cox regression model based on the Akaike information criterion (AIC). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. For all analyses we used IBM SPSS statistics V23.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

3. Results

Of a total of 600 patients in the control group of the PREseAP study, 438 patients met the inclusion criteria and were included in this study. The remaining patients were excluded due to missing information or could not be located during the follow-up. Table 1 shows the sociodemographic characteristics of the 438 study participants, of whom 72.4% ($n = 317$) were men and 45.4% ($n = 199$) were aged 70 years or older. Of all the participants, 38.6% ($n = 169$) received the drug therapies

recommended in the European clinical guidelines (CPG's adherent group) and 61.4% ($n = 269$) did not (CPG's non-adherent group). The bivariable analysis did not show an association between adherence to CPG's and patient characteristics (age, sex, education level, marital status). We only found an association with area of residence, with the lowest adherence to CPG's in Aragón and the highest in Madrid.

Table 1. Participants' sociodemographic characteristics, by clinician adherence to clinical practice guidelines (CPGs) for secondary prevention of cardiovascular disease.

Characteristic	Total, <i>n</i> (%)	Non-Adherence to CPGs, <i>n</i> (%)	Adherence to CPGs, <i>n</i> (%)	<i>p</i> Value ¹
Total	438	269 (61.4)	169 (38.6)	
Sex				
man	317 (72.4)	193 (60.9)	124 (39.1)	0.711
woman	121 (27.6)	76 (62.8)	45 (37.2)	
Age				
50 to 59 years	118 (26.9)	70 (59.3)	48 (40.7)	0.860
60 to 69 years	121 (27.6)	75 (62.0)	46 (38.0)	
≥70 years	199 (45.4)	124 (62.3)	75 (37.7)	
Marital status				
single	19 (4.3)	12 (63.2)	7 (36.8)	0.301
married	348 (79.5)	210 (60.3)	138 (39.7)	
separated/divorced	10 (2.3)	9 (90.0)	1 (10.0)	
widowed	61 (13.9)	38 (62.3)	23 (37.7)	
Work situation				
actively employed	67 (15.3)	39 (58.2)	28 (41.8)	0.739
retired	261 (59.6)	164 (62.8)	97 (37.2)	
other	110 (25.1)	66 (60.0)	44 (40.0)	
Level of education				
no education	151 (34.5)	95 (62.9)	56 (37.1)	0.555
primary education	178 (40.6)	104 (58.4)	74 (41.6)	
secondary/tertiary education	109 (24.9)	70 (64.2)	39 (35.8)	
Region of residence				
Catalonia	113 (25.8)	57 (50.4)	56 (49.6)	0.005
Castilla y León	78 (17.8)	55 (70.5)	23 (29.5)	
Madrid	34 (7.8)	15 (44.1)	19 (55.9)	
Basque Country	37 (8.4)	26 (70.3)	11 (29.7)	
Aragon	17 (3.9)	15 (88.2)	2 (11.8)	
Balearic Islands	72 (16.4)	45 (62.5)	27 (37.5)	
Extremadura	27 (6.2)	19 (70.4)	8 (29.6)	
Valencian Community	60 (13.7)	37 (61.7)	23 (38.3)	

¹ Chi square test of independence.

Table 2 shows the distribution of the types of cardiovascular disease, risk factors, and incidence of cardiovascular events and cardiovascular mortality among participants. The most common cardiovascular disease was coronary heart disease ($n = 162$; 37.0%) and the most common risk factor was hypertension ($n = 294$; 67.1%). There were no significant differences in the proportion of patients who received the drug therapies recommended in the CPGs between groups of patients according to cardiovascular disease ($p = 0.087$). Additionally, the proportion of patients who received the drug therapies recommended in the CPGs was higher in patients with hypertension than in those without (43.9% vs. 27.8%; $p = 0.001$); was higher in patients with dyslipidaemia than in those without (50.8% vs. 24.3%; $p < 0.001$); was higher in patients with diabetes than in those without (50.4% vs. 33.7%; $p = 0.001$); and was higher in patients without psychiatric disorder than in those with (40.3% vs. 13.8%; $p = 0.005$). Moreover, we found that 2.3% of patients ($n = 10$) died during follow-up and 18.3% ($n = 80$) were admitted to hospital due to cardiovascular disease, without statistically significant differences between the CPG's adherent and CPG's non-adherent groups.

Table 2. Distribution of risk factors, type of cardiovascular disease and clinical history, by clinician adherence to clinical practice guidelines (CPGs) for secondary prevention of cardiovascular disease.

Variable	Total, n (%)	Non-Adherence to CPGs, n (%)	Adherence to CPGs, n (%)	p Value ¹
Total	438	269 (61.4)	169 (38.6)	
Smoking				
non-smoker	167 (38.1)	97 (58.1)	70 (41.9)	
ex-smoker	201 (45.9)	130 (64.7)	71 (35.3)	
smoker	70 (16.0)	42 (60.0)	28 (40.0)	0.418
Heavy drinker				
no	405 (92.5)	245 (60.5)	160 (39.5)	
yes	33 (7.5)	24 (72.7)	9 (27.3)	0.165
Cardiovascular disease				
CHD	162 (37.0)	108 (66.7)	54 (33.3)	
stroke	92 (21.0)	47 (51.1)	45 (48.9)	
PAD	15 (3.4)	8 (53.3)	7 (46.7)	
≥2 combined diseases (not including CHD)	57 (13.0)	32 (56.1)	25 (43.9)	
≥2 combined diseases (including CHD)	112 (25.6)	74 (66.1)	38 (33.9)	0.087
Obese/overweight				
no	181 (41.3)	115 (63.5)	66 (36.5)	
yes	257 (58.7)	154 (59.9)	103 (40.1)	0.444
Hypertension				
no	144 (32.9)	104 (72.2)	40 (27.8)	
yes	294 (67.1)	165 (56.1)	129 (43.9)	0.001
Dyslipidaemia				
no	202 (46.1)	153 (75.7)	49 (24.3)	
yes	236 (53.9)	116 (49.2)	120 (50.8)	<0.001
Diabetes				
no	309 (70.5)	205 (66.3)	104 (33.7)	
yes	129 (29.5)	64 (49.6)	65 (50.4)	0.001
Heart failure				
no	406 (92.7)	245 (60.3)	161 (39.7)	
yes	32 (7.3)	24 (75.0)	8 (25.0)	0.101
COPD				
no	405 (92.5)	246 (60.7)	159 (39.3)	
yes	33 (7.5)	23 (69.7)	10 (30.3)	0.309
Chronic kidney disease				
no	417 (95.2)	260 (62.4)	157 (37.6)	
yes	21 (4.8)	9 (42.9)	12 (57.1)	0.073
Psychiatric disorder				
no	409 (93.4)	244 (59.7)	165 (40.3)	
yes	29 (6.6)	25 (86.2)	4 (13.8)	0.005
Depression				
no	238 (54.3)	147 (61.8)	91 (38.2)	
yes	196 (44.7)	120 (61.2)	76 (38.8)	0.908
Anxiety				
no	288 (65.8)	177 (61.5)	111 (38.5)	
yes	147 (33.6)	90 (61.2)	57 (38.8)	0.962
CV mortality				
no	428 (97.7)	264 (61.7)	164 (38.3)	
yes	10 (2.3)	5 (50.0)	5 (50.0)	0.453
CV hospital admission				
no	358 (81.7)	221 (61.7)	137 (38.3)	
yes	80 (18.3)	48 (60.0)	32 (40.0)	0.774

¹ Chi square test of independence. CHD: coronary heart disease; PAD: peripheral arterial disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CV: cardiovascular.

The most commonly prescribed treatment was antiplatelet drugs, used by 88.4% of patients ($n = 387$) (Table 3). And there are significant differences between groups of disease ($p = 0.009$). Table 4 displays the association of adherence to CPG's with morbidity factors and sex. Patients with stroke were more likely to receive the recommended drug therapies than those with coronary heart disease ($p = 0.005$). Other factors that increased the likelihood of adherence to CPG's were being diagnosed with hypertension ($p = 0.040$), dyslipidaemia ($p < 0.001$) or diabetes ($p = 0.025$), and not having a psychiatric disorder ($p = 0.016$) (Table 4).

Table 3. Distribution of patients who received the recommended drug therapies by therapeutic group and type of cardiovascular disease.

Therapeutic Group	Cardiovascular Disease						<i>p</i> Value ¹
	Total (<i>n</i> = 438)	CHD (<i>n</i> = 162)	Stroke (<i>n</i> = 92)	PAD (<i>n</i> = 15)	≥2 Diseases (Not Including CHD) (<i>n</i> = 57)	≥2 Diseases (Including CHD) (<i>n</i> = 112)	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Anti-platelet drugs	387 (88.4)	155 (95.7)	75 (81.5)	13 (86.7)	48 (84.2)	96 (85.7)	0.009
Lipid-lowering drugs	298 (68.0)	125 (77.2)	47 (51.1)	7 (46.7)	34 (59.6)	85 (75.9)	<0.001
Beta-blockers ²	187 (68.2)	117 (72.2)				70 (62.5)	0.089
ACE-Is/ARBs ²	106 (38.7)	63 (38.9)				43 (38.4)	0.934

¹ Chi square test of independence. ² This percentage was calculated with respect to the total of patients with CHD and ≥2 combined diseases including CHD (*n* = 274). CHD: coronary heart disease; PAD: peripheral arterial disease; ACE-Is: angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARBs: Angiotensin II receptor blockers.

Table 4. Association between adherence to European clinical practice guidelines (CPGs) for preventing cardiovascular disease and sociodemographic and morbidity factors.

Factors	OR ¹	95% CI	<i>p</i> Value
Age	0.99	0.97, 1.02	0.678
Sex			
man	1		
woman	1.44	0.88, 2.34	0.146
Cardiovascular disease			
CHD	1		
stroke	2.25	1.28, 4.00	0.005
PAD	1.23	0.39, 3.85	0.725
≥2 combined diseases (not including CHD)	1.48	0.75, 2.91	0.256
≥2 combined diseases (including CHD)	0.84	0.48, 1.47	0.538
Hypertension			
no	1		
yes	1.66	1.02, 2.68	0.040
Dyslipidaemia			
no	1		
yes	3.28	2.09, 5.16	<0.001
Diabetes			
no	1		
yes	1.69	1.07, 2.69	0.025
Psychiatric disorder			
yes	1		
no	4.00	1.30, 12.34	0.016

¹ age and sex-adjusted odds ratio. CHD: coronary heart disease; PAD: peripheral arterial disease; 95% CI: 95% confidence interval.

Table 5 shows the association of prognosis, measured by incidence of cardiovascular events (hospital admission or death) with adherence to CPG's and other factors. We found no statistically significant association between adherence to CPG's and lower incidence of events (*p* = 0.853). Prognosis was worse in patients aged over 70 years compared with those aged 60 to 69 years (*p* = 0.008), in patients who were incapacitated or on sick leave compared with those who were actively employed (*p* = 0.006), and in patients with diabetes (*p* = 0.014) or depression (*p* = 0.013).

Table 5. This Association between prognosis, measured by the incidence of cardiovascular events (cardiovascular hospital admission or death), and adherence to European clinical practice guidelines (CPGs) and other factors during follow-up.

Factors	HR ¹	95% CI	p Value
Age			
60–69 years	1		
≤59 years	1.26	0.56, 2.84	0.576
≥70 years	2.21	1.23, 3.96	0.008
Work			
actively employed	1		
unemployed	2.72	0.52, 14.26	0.236
sick leave/incapacitated	4.22	1.52, 11.66	0.006
retired	1.91	0.61, 6.00	0.266
other	2.36	0.74, 7.55	0.149
Recommended drugs			
yes	1		
no	0.96	0.62, 1.48	0.853
Diabetes			
no	1		
yes	1.72	1.12, 2.65	0.014
Depression			
no	1		
yes	1.75	1.13, 2.80	0.013

¹ age and sex-adjusted hazard ratio. HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

Table 6 shows the association between adherence to guidelines and control of the main cardiovascular risk factors. Prescription of the recommended drugs was associated with good control of LDL cholesterol ($p = 0.028$), but not with good control of hypertension, blood glucose, weight or smoking.

Table 6. Control of main cardiovascular risk factors, by clinician adherence to clinical practice guidelines (CPGs) for secondary prevention of cardiovascular disease.

Control of CVR Factors	Total, n (%)	Non-Adherence to CPGs, n (%)	Adherence to CPGs, n (%)	p Value ¹
Hypertension				
SBP < 140 and DBP < 90	172 (43.1)	117 (68.0)	55 (32.0)	
SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90	227 (56.9)	133 (58.6)	94 (41.4)	0.054
LDL cholesterol				
<100	172 (46.0)	95 (55.2)	77 (44.8)	
≥100	202 (54.0)	134 (66.3)	68 (33.7)	0.028
HDL cholesterol				
women ≥ 50; men ≥ 40	204 (53.4)	134 (65.7)	70 (34.3)	
women < 50; men < 40	178 (46.6)	102 (57.3)	76 (43.7)	0.093
HbA1c (in diabetics)				
<7	90 (74.4)	46 (51.1)	44 (48.9)	
7–8	18 (14.9)	9 (50.0)	9 (50.0)	
>8	13 (10.7)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.695
Obesity				
BMI < 30	247 (62.8)	157 (63.6)	90 (36.4)	
BMI ≥ 30	146 (37.2)	87 (59.6)	59 (40.4)	0.433

Table 6. Cont.

Control of CVR Factors	Total, n (%)	Non-Adherence to CPGs, n (%)	Adherence to CPGs, n (%)	p Value ¹
Waist circumference				
women < 88; men < 102	69 (17.8)	47 (68.1)	22 (31.9)	0.313
women ≥ 88; men ≥ 102	318 (82.2)	196 (61.6)	122 (38.4)	
Smoking				
non-smoker	167 (38.1)	97 (58.1)	70 (41.9)	0.418
ex-smoker	201 (45.9)	130 (64.7)	71 (35.3)	
smoker	70 (16.0)	42 (60.0)	28 (40.0)	

¹ Chi square test of independence. CVR: cardiovascular risk; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; HbA1c: glycated haemoglobin; BMI: body mass index.

4. Discussion

In our study, 38.6% of CVD patients treated in the primary care setting received the drug therapies recommended in the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. We consider this to be a low proportion, given the efficacy of these drugs in secondary prevention [5], and believe health systems should be aware of this concern. Patients with stroke were more likely to receive the recommended drugs compared with those who had coronary heart disease or peripheral arterial disease. The demographic characteristics, with the exception of region of residence, were not associated with better adherence to CPGs. Having hypertension, dyslipidaemia or diabetes increased the likelihood of adherence. Prescription of the recommended drugs was not a determining factor of prognosis in these patients during the study period, but other factors, such as being older than 70 years, being on sick leave or incapacitated, and having diabetes or depression, were statistically associated with a higher probability of suffering a cardiovascular event. With regard to control of risk factors, adherence to CPGs was significantly associated with good control of LDL cholesterol only.

Other authors also reported low adherence to clinical practice guidelines regarding to recommended treatments in patients with other cardiovascular pathologies. Barnett et al. [14] analysed 9570 patients and found that over a third of patients with atrial fibrillation did not receive the drug therapies recommended in the CPGs. In addition, they found no association between guideline-concordant care and improved risk-adjusted outcomes. On the other hand, Komajda et al. [15] assessed physicians' adherence to guideline-recommended medications in 6669 patients with heart failure with reduced ejection fraction through a survey. They found that the global adherence score was good in 23% of patients, moderate in 55%, and poor in 22%, and good adherence to drug treatment guidelines was associated with better clinical outcomes during 6-month follow-up.

We did find statistically significant differences ($p < 0.001$) between the prescription of lipid lowering drugs in patients with coronary heart disease (77.2%), stroke (51.1%), peripheral arterial disease (46.7%), with 2 or more disease conditions not including CHD (56.6%) and with 2 or more disease conditions including CHD (75.9%). This may be because there is less evidence of the benefits of lipid lowering treatment in patients with stroke or peripheral arterial disease than in patients with coronary heart disease [16].

In the EUROASPIRE III study [7], conducted from 2006 to 2007, 94.2% of patients with coronary heart disease were treated with antiplatelet drugs, 90.1% with lipid-lowering drugs, 81.6% with beta-blockers and 71.5% with ACE-Is or ARBs. In the present study, these proportions were lower (88.4%, 68.0%, 68.2% and 38.7%, respectively), since other cardiovascular pathologies were included. The 2015 EUROASPIRE IV study [9] reported that medication use in CVD had continued to increase, with 94% of patients using antiplatelet drugs, 86% using lipid-lowering drugs, 83% using beta-blockers and 75% using ACE-Is or ARBs. The authors also found considerable differences in clinical practice between the participating countries.

In our study, patients who had received the drug therapies recommended in the CPGs had a slightly better prognosis, but this association did not reach statistical significance (Table 6). This group had more pre-existing diseases (hypertension, dyslipidaemia and diabetes) than the group whose treatment did not adhere to CPGs, probably because healthcare professionals tend to take greater care when prescribing treatment to patients with cardiovascular risk factors. As a result, the benefits of the drug therapy may have been “diluted” in these high-risk patients. We would have to conduct a controlled clinical trial to ensure the CPG’s adherent and CPG’s non-adherent groups did not differ in important variables such as prevalence of risk factors. However, this would be unethical, given the proven benefit of prophylactic drugs.

Although the traditional risk factors explain much of the risk of cardiovascular disease, psychological factors have also been shown to predict an adverse result. The psychological factor most frequently studied over the last decade is depression [17]. In our study, patients with depression had a 75% higher cardiovascular risk. During the study period, physicians used Goldberg’s anxiety and depression scale (GADS) [18], as per usual clinical practice, during consultations. A recent scientific statement from the American Heart Association recommends that depression be treated as a risk factor for morbidity and mortality in coronary heart disease, and that patients be routinely screened for this psychological disorder [19].

Age is clearly associated with prognosis in CVD. Normally elderly patients are more frail and have more comorbidities than younger patients, and they are also affected by specifically geriatric conditions. These factors limit treatment options, reduce adherence to treatment and lead to a worse prognosis [20]. In our patients, half of whom were aged over 70 years, there was no association between age and being receiving the recommended drug therapies (Table 5) but we did find an association between older age and poor prognosis (Table 6). Given that the elderly make up a large proportion of chronic cardiovascular disease sufferers, it would be useful to design studies focusing exclusively on this age group [21].

The strengths of our study include its retrospective component, which made it cheaper than a completely prospective study while also enabling us to effectively assess the effect of risk factors on comorbidities by ensuring proper temporality, enabling an analysis of cause and effect. One limitation was the low prescription of recommended drug therapies, which meant we had far fewer patients who received the drug therapies recommended in the CPGs than patients who did not. In addition, although our patients had high cardiovascular risk, having suffered a previous cardiovascular event (secondary prevention), our follow-up period may have been too short to assess the association between recommended drug therapies and prognosis. Follow-up periods in previous studies have been of similar length, however.

Although data were collected between 2004 and 2009, the current recommendations for secondary cardiovascular prevention remain unchanged. Thus, this study allows for a better understanding of associated factors for the implementation of CPGs and may provide key information for health systems. To ensure that evidence-based guidelines are followed, health systems must adopt strategies to facilitate adherence to preventive services guidelines. Further efforts are needed to find the best encouragements to overcome the barriers to implementation.

5. Conclusions

Clinician adherence to European CPGs for secondary prevention of cardiovascular disease was low in the primary care setting. Having stroke, being diagnosed with hypertension, dyslipidaemia or diabetes increased the likelihood of receiving the recommended drugs. Adherence to clinical guidelines improved control of LDL cholesterol but did not significantly improve patient prognosis in secondary prevention.

Author Contributions: J.M.P.V., D.O.-B., V.F.G., A.Q.G., D.R.C., C.A.M. and C.C.-M. conceived and designed the experiments; J.M.P.V., A.Q.G., D.R.C. and C.A.M. collected the data; D.O.-B., V.F.G., A.L.-P. and J.A.Q. analyzed the data; J.M.P.V., C.C.-M., J.A.Q. and A.L.-P. wrote the paper.

Funding: This study was supported by a grant from the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol located in Barcelona, Spain (Grant ref: IDIAP 7Z12/006).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

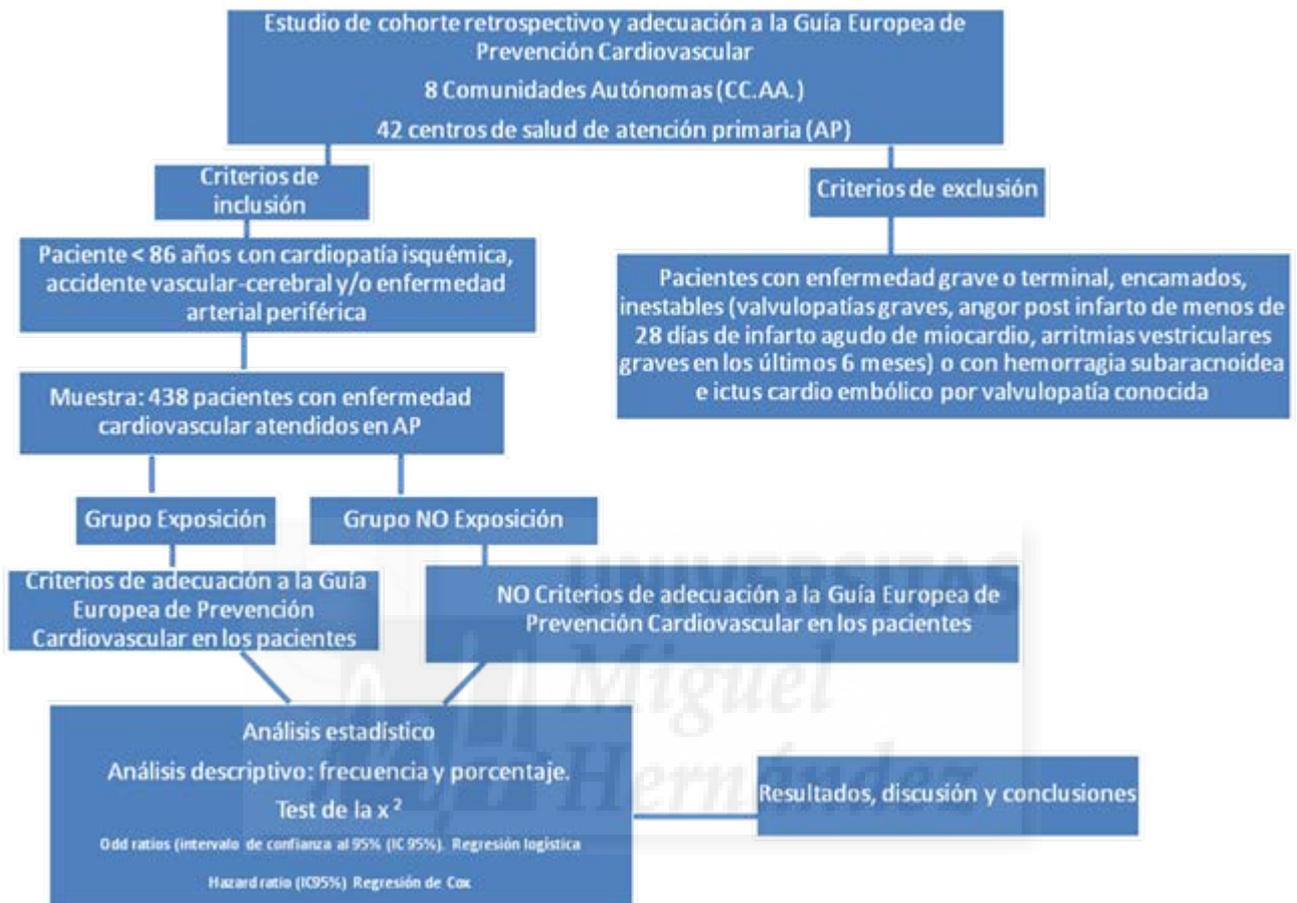
References

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet N°317 Updated May 2017. WHO 2017. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (accessed on 22 January 2018).
2. Maiques Galán, A.; Villar Alvarez, F.; Brotons Cuixart, C.; Torcal Laguna, J.; Orozco-Beltrán, D.; Navarro Pérez, J.; Lobos-Bejarano, J.M.; Banegas Banegas, J.R.; Ortega Sánchez-Pinilla, R.; Gil Guillén, V.; et al. Preventive cardiovascular recommendations. *Aten Primaria* **2007**, *39*, 15–26. [[PubMed](#)]
3. Kwong, J.S.; Lau, H.L.; Yeung, F.; Chau, P.H. Yoga for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *1*, CD00950. [[CrossRef](#)]
4. Lindholm, L.H.; Mendis, S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* **2007**, *370*, 720–722. [[CrossRef](#)]
5. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Smith, S.C., Jr.; Benjamin, E.J.; Bonow, R.O.; Braun, L.T.; Creager, M.A.; Franklin, B.A.; Gibbons, R.J.; Grundy, S.M.; Hiratzka, L.F.; Jones, D.W.; et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *29*, 2432–2446. [[CrossRef](#)]
7. Kotseva, K.; Wood, D.; De Backer, G.; De Bacquer, D.; Pyörälä, K.; Keil, U.; 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*, 929–940. [[CrossRef](#)]
8. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: A comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* **2001**, *357*, 995–1001.
9. Kotseva, K.; Wood, D.; De Bacquer, D.; De Backer, G.; Rydén, L.; Jennings, C.; Gyberg, V.; Amouyel, P.; Bruthans, J.; Castro Conde, A.; et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2016**, *23*, 636–648. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Brotons, C.; Lobos, J.M.; Royo-Bordonada, M.Á.; Maiques, A.; de Santiago, A.; Castellanos, Á.; Diaz, S.; Obaya, J.C.; Pedro-Botet, J.; Moral, I.; et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam. Pract.* **2013**, *14*, 36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Brotons, C.; Ariño, D.; Borrás, I.; Buitrago, F.; González, M.L.; Kloppe, P.; Orozco, D.; Pepió, J.M.; Rodríguez, P.; Rodríguez, A.I.; et al. Evaluation of the efficacy of a comprehensive programme of secondary prevention of cardiovascular disease in primary care: The PREseAP Study. *Aten Primaria* **2006**, *37*, 295–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Brotons, C.; Soriano, N.; Moral, I.; Rodrigo, M.P.; Kloppe, P.; Rodríguez, A.I.; González, M.L.; Ariño, D.; Orozco, D.; Buitrago, F.; et al. Randomized clinical trial to assess the efficacy of a comprehensive programme of secondary prevention of cardiovascular disease in general practice: The PREseAP study. *Rev. Esp. Cardiol.* **2011**, *64*, 13–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. De Backer, G.; Ambrosioni, E.; Borch-Johnsen, K.; Brotons, C.; Cifkova, R.; Dallongeville, J.; Ebrahim, S.; Faergeman, O.; Graham, I.; Mancía, G.; et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 1601–1610. [[CrossRef](#)]
14. Barnett, A.S.; Kim, S.; Fonarow, G.C.; Thomas, L.E.; Reiffel, J.A.; Allen, L.A.; Freeman, J.V.; Naccarelli, G.; Mahaffey, K.W.; Go, A.S.; et al. Treatment of Atrial Fibrillation and Concordance With the American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society Guidelines: Findings From ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2017**, *10*, e005051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Komajda, M.; Cowie, M.R.; Tavazzi, L.; Ponikowski, P.; Anker, S.D.; Filippatos, G.S.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: The QUALIFY international registry. *Eur. J. Heart Fail.* **2017**, *19*, 1414–1423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Henyan, N.N.; Riche, D.M.; East, H.E.; Gann, P.N. Impact of statins on risk of stroke: A meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* **2007**, *41*, 1937–1945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fiedorowicz, J.G. Depression and cardiovascular disease: An update on how course of illness may influence risk. *Curr. Psychiatry Rep.* **2014**, *16*, 492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Goldberg, D.; Bridges, K.; Duncan-Jones, P.; Grayson, D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Br. Med. J.* **1988**, *6653*, 897–899. [[CrossRef](#)]
19. Litchman, J.H.; Froelicher, E.S.; Blumenthal, J.A.; Carney, R.M.; Doering, L.V.; Frasure-Smith, N.; Freedland, K.E.; Jaffe, A.S.; Leifheit-Limson, E.C.; Sheps, D.S.; et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **2014**, *129*, 1350–1369.
20. Martínez-Sellés, M.; Gómez Huelgas, R.; Abu-Assi, E.; Calderón, A.; Vidán, M.T. Cardiopatía isquémica crónica en el anciano. *Semergen* **2017**, *43*, 109–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Martínez-Sellés, M.; Gómez Huelgas, R.; Abu-Assi, E.; Calderón, A.; Vidán, M.T. Chronic Ischemic Heart Disease in the Elderly. Consensus Document of the Spanish Societies of Cardiology, Internal Medicine, Primary Care, and Geriatrics. *Rev. Esp. Cardiol.* **2016**, *69*, 710–711. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Anexo 2. Esquema del estudio.



Adecuación de las recomendaciones terapéuticas de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, en pacientes en prevención secundaria cardiovascular y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares. Estudio de cohortes.

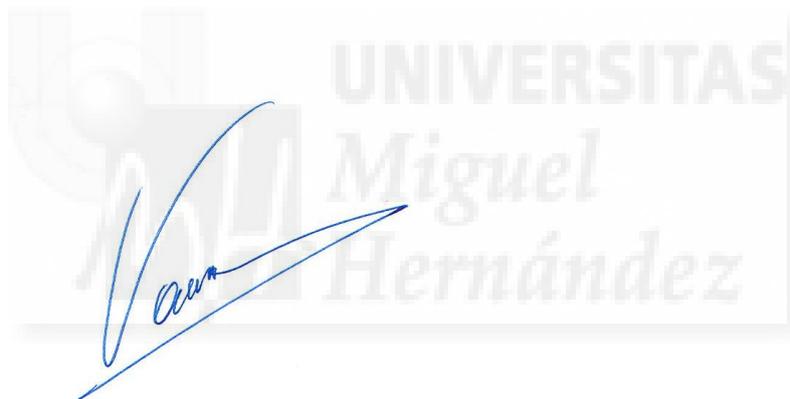
Anexo 3. Beca pre doctoral congedida por El Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el 21/03/2012.



Josep M. Pepió Vilaubí

C
E
R
T
I
F
I
C
A
T

Ha estat guanyador/a d'una beca de 2 anys de durada i 9.015€ de dotació econòmica de la convocatòria **12a Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'atenció primària, 2011** de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el **21/03/2012**.



Concepció Violán Fors
Gerent

Barcelona, a 04/06/2012

Registre Nº: 2198

Anexo 4. Informe del comité ético de investigación clínica.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Gemma Rodríguez Palomar, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICO :

Que éste Comité en la reunión del día 23 de Juliol de 2008, ha evaluado el proyecto de investigación (P08/48) titulado " **Evaluación de la eficacia de un Programa Integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria: Estudio PREseAP** Títol breu: PREseAP-2" presentado por el Sr. Josep Maria Pepió Vilaubí.

Considerando que respeta los principios éticos y metodológicos para poderse llevar a cabo, el Comité ha acordado dar la aprobación definitiva del proyecto antes mencionado.

Firmo en Barcelona a 5 de Agosto de 2008.



Anexo 5. Estudio PREseAP.



Evaluación de la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: estudio PREseAP

C. Brotons^a, D. Ariño^b, I. Borrás^c, F. Buitrago^d, M.L. González^e, P. Kloppe^f, D. Orozco^g, J.M. Pepio^h, P. Rodríguezⁱ y A.I. Rodríguez^j, por el equipo investigador del estudio PREseAP*

Objetivos. Evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria para reducir la morbilidad y mortalidad en los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular, controlar los factores de riesgo y el cumplimiento de la medicación profiláctica para prevenir recurrencias y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Diseño. Ensayo clínico aleatorizado por *clusters*, abierto, pragmático, en atención primaria.

Emplazamiento. Un total de 42 centros de salud de 8 comunidades autónomas del Estado español.

Participantes. Varones y mujeres hasta 85 años de edad, diagnosticados de enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular y/o enfermedad vascular periférica en el último año, y que no presenten una enfermedad grave o terminal.

Intervención. Se aleatorizarán los centros de salud para seguir la atención habitual en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular (grupo control) o para implantar un programa integral de prevención secundaria (grupo intervención).

Mediciones principales. Acontecimientos letales atribuibles a enfermedad cardiovascular, acontecimientos no letales atribuibles a enfermedad cardiovascular, acontecimientos letales por cualquier causa y calidad de vida relacionada con la salud (SF-36).

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Prevención secundaria. Atención primaria.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF A COMPREHENSIVE PROGRAMME OF SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PRIMARY CARE: THE PRESEAP STUDY

Objectives. To assess the efficacy of a comprehensive secondary prevention programme to reduce morbidity and mortality in patients who have suffered a cardiovascular (CV) event; to control CV risk factors and prophylactic treatment in order to prevent recurrence; and to improve the quality of life of patients with cardiovascular disease.

Design. Randomised, pragmatic, open clinical trial in primary care.

Setting. A total of 42 primary care centres of 8 different areas in Spain.

Participants. Men and women below 86 years old, diagnosed with coronary disease and/or stroke and/or peripheral vascular disease in the preceding year, and who have no serious or terminal disease.

Intervention. Primary care centres will be randomised to following usual care (control group), or to following a comprehensive programme of secondary prevention (intervention group).

Main measurements. Cardiovascular fatal events, cardiovascular non-fatal events, total mortality and health-related quality of life (SF-36).

Key words: Cardiovascular disease. Secondary prevention. Primary care.

^aUnidad de Investigación. EAP Sardenya. Equip d'Atenció Primària Sardenya. Barcelona. España.

^bC.S. San Pablo. Zaragoza. España.

^cC.S. Manacor. Manacor. Palma de Mallorca. España.

^dEAP La Paz. Badajoz. España.

^eC.S. San Agustín. Burgos. España.

^fC.S. Las Calesas. Madrid. España.

^gUnidad de Investigación y Docencia. Red IAA Valencia. Alicante. España.

^hCAP Baix Ebre. Tortosa. Tarragona. España.

ⁱC.S. Plaza del Ejército (Esperanto-La Rubia). Valladolid. España.

^jC.S. Las Arenas. Las Arenas-Getxo. Vizcaya. España.

*Al final del artículo se listan los investigadores del estudio PREseAP.

Correspondencia:
C. Brotons Cuixart.

Unidad de Investigación. EAP Sardenya. 466. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico:
cbrotons@eapsardenya.net

Manuscrito recibido el 19 de julio de 2005.

Manuscrito aceptado para su publicación el 20 de julio de 2005.

Proyecto coordinado financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Proyecto que recibe apoyo logístico de la Red Temática de Investigación Cooperativa Red IAPP.

Proyecto presentado como póster en el X Aniversario de la Fundación Jordi Gol i Gurina y la I Jornada de l'Institut de Recerca d'Atenció Primària, el día 22 de febrero del 2006.

El Proyecto PREseAP ha recibido una ayuda a proyectos de investigación en marcha 2005 de la Fundació Jordi Gol i Gurina conjuntamente con Laboratoris Esteve.

Estudio registrado en el Registro Internacional de Ensayos Clínicos ISRCTN n.º 18578323 (International Standard Randomised Controlled Trial Number).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española y originan una elevada morbilidad y una importante repercusión socioeconómica¹.

Actualmente, en España, la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (el 31%; un 39% en varones y un 24% en mujeres), mientras que el infarto agudo de miocardio es la causa más frecuente, con un 63% (un 67% en los varones y un 58% en las mujeres). El segundo lugar lo ocupa la enfermedad cerebrovascular, que representa cerca de la tercera parte (29%) de la mortalidad cardiovascular global. Este porcentaje es mayor en las mujeres (32%) que en los varones (27%), y el 19% es de causa hemorrágica, el 16% es oclusiva y el 65% se cataloga como otra enfermedad cerebrovascular o como mal definida.

La tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades cardiovasculares fue de 1.364 cada 100.000 habitantes (1.554 en los varones y 1.182 en las mujeres) en el año 1999 en España, y causó algo más de 5 millones de estancias hospitalarias, con una tasa de 350 cada 100.000 habitantes debida a enfermedad isquémica del corazón y una tasa de 256 cada 100.000 habitantes por enfermedad cerebrovascular, observándose que la morbilidad por enfermedad isquémica del corazón es mayor que la cerebrovascular y que en los varones esta diferencia es mucho mayor que en las mujeres².

La tercera enfermedad cardiovascular de la que nos ocuparemos, la enfermedad vascular periférica, es consecuencia de la arteriosclerosis de la aorta abdominal y las ilíacas, femorales y/o poplíteas. La prevalencia aumenta con la edad, afecta a cerca del 5% de las personas de más de 50 años y es más frecuente en varones.

La prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares tiene como objetivo reducir el riesgo de un nuevo evento cardiovascular y la muerte y, por tanto, mejorar la supervivencia de estos pacientes. Hay abundante evidencia científica que ha demostrado la eficacia de determinadas intervenciones terapéuticas en la reducción de la morbimortalidad en los pacientes que han presentado una enfermedad cardiovascular, como el abandono del hábito tabáquico, una dieta que modifique el perfil de los ácidos grasos (con un aumento de los ácidos grasos polisaturados y monoinsaturados y una disminución de los saturados), la práctica de ejercicio físico, la rehabilitación cardíaca después de un infarto de miocardio y el uso de fármacos profilácticos (antiagregantes, hipolipemiantes, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina).

Teniendo en cuenta las dificultades para incorporar los resultados de los grandes ensayos clínicos a la práctica

clínica y el hecho de que la evidencia disponible sobre la eficacia de los programas de prevención secundaria, o las estrategias para mejorarla en el ámbito de la atención primaria, es incierta³⁻⁷, nuestra propuesta se centraría en la evaluación de una intervención en pacientes con enfermedad cardiovascular mediante la unificación de las medidas de prevención secundaria para la enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, para lo que utilizamos un modelo donde el personal de enfermería tendría un papel relevante y, además, de ámbito estatal, con la participación de 8 comunidades autónomas, lo que garantizará la validez externa del estudio.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria para reducir la morbimortalidad de los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular.
2. Evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria en el control de los factores de riesgo y el cumplimiento de la medicación profiláctica para prevenir las recurrencias.
3. Evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Método

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, pragmático, realizado en atención primaria.

Intervención

Se aleatorizarán los centros de salud para seguir la atención habitual en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular (grupo control) o para organizar un programa específico de prevención secundaria (grupo intervención).

Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión

Se muestran en la tabla 1.

Centros participantes

Un total de 42 centros de salud de 8 comunidades autónomas (tabla 2).

Cálculo muestral

Asumiendo una tasa estimada de la variable principal en el grupo control del 5% al año (el 15% en 3 años), una reducción absoluta del 5,7% a los 3 años, un coeficiente de correlación intra-cluster de 0,01, con una media de 37 individuos por cluster, un error alfa de 0,05, y una potencia del 80%, el número necesario de clusters es de 21 por grupo, 42 clusters (centros de salud) en total. El número de pacientes que se espera incluir según las estimaciones realizadas es de alrededor de 1.500.

TABLA 1 Diseño: criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de ambos sexos hasta 85 años de edad inclusive Diagnosticados desde el 1 de enero de 2004 hasta el 30 de abril de 2005 con alguno de los siguientes diagnósticos: IAM, angina inestable (ambos con informe hospitalario), angina estable con prueba diagnóstica confirmatoria (prueba de esfuerzo, gammagrafía con isótopos radiactivos) Accidente cerebrovascular (verificado por TC y con informe hospitalario) Enfermedad vascular periférica con prueba diagnóstica confirmatoria (eco-Doppler o índice tobillo-brazo)	Pacientes con enfermedad grave o terminal Pacientes encamados Pacientes inestables (valvulopatías graves, angina postinfarto de menos de 28 días de un IAM, arritmias ventriculares graves en los últimos 6 meses) Ictus cardioembólicos de origen valvular y hemorragias subaracnoideas Pacientes que rechacen participar en el estudio

IAM: infarto agudo de miocardio; TC: tomografía computarizada.

Descripción de la intervención que se pretende realizar en los centros de salud asignados al grupo intervención: la intervención tendrá una duración de 2 años y 9 meses (1 visita cada 4 meses), será realizada por personal de enfermería especialmente entrenado en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y constará de educación al paciente sobre la enfermedad, recomendaciones dietéticas, de ejercicio físico y abandono de hábitos nocivos como el tabaquismo, información sobre el tratamiento y la optimización del cumplimiento terapéutico (se evaluará el cumplimiento terapéutico mediante el test de Morinsky-Green) y el contacto con el médico de familia, por si tuviera que hacer algún ajuste farmacológico o alguna consulta específica.

Variables

Variables dependientes principales. Mortalidad de causa cardiovascular y acontecimientos no letales atribuibles a enfermedad cardiovascular: infarto agudo de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal, revascularización coronaria, amputación por isquemia, cirugía vascular por enfermedad arterial periférica.

Variables dependientes secundarias. Acontecimientos letales por cualquier causa, acontecimientos letales y no letales de causa coronaria, de causa cerebrovascular y por enfermedad vascular periférica, calidad de vida relacionada con la salud.

Variables independientes. La variable independiente principal será la pertenencia o no del paciente al grupo intervención. El resto de variables independientes serán sociodemográficas y clínicas.

Recogida y análisis de los datos

Se han diseñado 2 cuadernos de recogida de datos (CRD), uno para el grupo intervención y otro para el grupo control. El primero contendrá la información correspondiente a la visita de inclusión y aleatorización (visita inicial), así como a las 3 visitas por año (cada 4 meses) del grupo intervención. El CRD del grupo control contendrá información de las visitas de inclusión y aleatorización (visita inicial) y una visita al final del estudio. En la visita inicial y al final del estudio se administrará a los pacientes el cuestionario de calidad de vida (SF-36).

Aleatorización. La aleatorización de los centros se ha hecho de manera centralizada, en la Fundació Institut Català de Farmacologia y estratificada por comunidades autónomas, de manera que el número de centros de salud por comunidad autónoma en el grupo intervención y en el grupo control son equiparables.

TABLA 2 Nodos participantes, número de centros de salud por nodo y número total de investigadores participantes por nodo

10 nodos, 8 comunidades autónomas, 42 centros de salud
Aragón: (3 centros de salud), 3 médicos, 3 DUE
Baleares: (6 centros), 6 médicos, 23 DUE, 1 becario Red IAPP
Castilla y León 1: (2 centros), 2 médicos, 3 DUE, 1 técnico de salud
Castilla y León 2: (2 centros), 2 médicos, 4 DUE, 1 técnico de salud
Cataluña 1: (6 centros), 5 médicos, 9 DUE, 1 becario del Instituto de Salud Carlos III para el centro coordinador
Cataluña 2: (3 centros), 3 médicos, 4 DUE, 1 técnico de salud
Euskadi: (2 centros), 3 DUE, 1 becario Red IAPP
Extremadura: (4 centros), 2 médicos, 4 DUE, 2 becarios Red IAPP
Madrid: (4 centros), 5 médicos, 6 DUE, 2 técnicos de salud, 1 becario Red IAPP
Valencia: (10 centros), 12 médicos, 14 DUE, 1 técnico de salud, 2 becarios Red IAPP
Total: 40 médicos, 73 DUE, 6 técnicos de salud, 7 becarios de la Red IAPP

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se harán mediante el programa SPSS para Windows v. 12.

Se realizará un análisis descriptivo y un análisis comparativo de las características de los 2 grupos de pacientes (tests de la t de Student y de la χ^2 , o pruebas no paramétricas si procede).

Análisis de la eficacia principal

Análisis del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de morbilidad o mortalidad (análisis de supervivencia: Kaplan-Meier y modelo de regresión de Cox).

Análisis de la prescripción farmacológica

Análisis descriptivo del uso de los diferentes fármacos en los dos grupos. Valoración de la asociación del uso de estos fármacos con la intervención y su influencia en el pro-

nóstico de los pacientes (variables de eficacia) mediante un análisis multivariante.

Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud

Análisis del perfil transversal basal y al final de estudio, global y por subgrupos de pacientes según la enfermedad y según el grupo de intervención o control, y análisis longitudinal, comparación de las puntuaciones sumarias del SF-36 al comienzo y al final del estudio en los 2 grupos de pacientes mediante análisis de varianza de medidas repetidas. Todos los análisis sobre la eficacia de la intervención se harán por intención de tratar (*intention to treat analysis*). El nivel de significación estadística se establece en el 5% bilateral. No está previsto realizar ningún tipo de análisis intermedio para proceder a la interrupción prematura del ensayo.

Discusión

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio reside en su carácter abierto. No es posible enmascarar la intervención, por lo que tanto los pacientes como los profesionales de salud conocerán quién está sometido a la intervención, y esto podría condicionar el grado de respuesta, sobre todo en el grupo control (sólo el hecho de identificarlo para el estudio y la explicación de éste, aunque no se vuelva a visitar hasta al cabo de 3 años, podrían hacer que estuvieran más susceptibles a seguir las indicaciones médicas).

Aplicabilidad práctica

Este proyecto se enmarca dentro de los estudios con finalidad evaluativa, específicamente para valorar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria en el marco de la atención primaria. Si se demuestra que un programa de estas características es eficaz y que los costes compensan los posibles beneficios obtenidos en términos de reducción de la morbimortalidad, sus resultados podrían extrapolarse a un amplio espectro de centros de salud de todo el Estado español.

***Investigadores del Grupo PREseAP**

Aragón: Ariño, Dolores (*investigador principal*); Abancens, Mercedes; Arroyo, Virginia; Miñana, Ana; Reixa, Sol, y Turón, José M.
Baleares: Borrás, Isabel (*investigador principal*); Benito, Ester; Brunet, Sofía; De la Cruz, Ana Belén; Escalas, Micaela; Escrichi, Luis; Fiol, Francesca; Fullana, Francisca; Fullana, Inmaculada; Garcias, Basilio; Gastalver, Elvira; Gómez, M. Pía, González, M. del Carmen; Hernández, María; Mattei, Isabelle; Jaume, M. Lluch; Llobera, Joan; Mairata, Santiago; March, Sebastià; Marimón, Margarita; Mestre, Francisca; Mígueles, Angélica; Miralles, Jeroni; Mora, Brígida; Oliver, Margarita; Ortas, Silvia; Pascual, Catalina; Pieras, Joseph; Rigo, Fernando; Rodríguez, Tomás; Ruiz, M. Isabel; Salas, Isabel; Sancho, Salvadora; Useros, Victoria.

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

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): Brotóns, Carlos (*investigador principal*); Closas, Vanesa; Corral, Rosario; García, David; Gràcia, Lluís; Gutiérrez, Sílvia; Iruela, Antoni; Martínez, Mireia; Moral, Irene; Morató, M. Dolors; Palau, Antoni; Payan, Miriam; Pérez, José; Rayó, Elisabeth; Soriano, Núria; Vila, Francesc; Moral, Irene.

Cataluña (2): Pepió, Josep M. (*investigador principal*); Aguilar, Carina; Beguer, Núria; Bertomeu, Maria; Ciurana, Riera; Clua, Josep Lluís; Fatsini, M. Mercé; Marín, Judit.

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

Madrid: Kloppe, Pilar (*investigador principal*); Auñón, Ángela; 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*); Celma-Conchi, Dolores; Mariel-Ortueta, Pedro; Benavides, Raquel.

Valencia: Orozco, Domingo (*investigador principal*); Amat, Tertuliano; Carratalá, Concha (*coordinadora*); Ferrando, Inmaculada; Fluixa, Carlos; Galiana, Isidro; Galinsoga, M. del Carmen; Gil, Vicente; Huertas, Adela; Navarro, Mercedes; López, M. Isabel; Maiques, Antonio; Manuel, José; Marco, Rocío; Mas, Francisco; Navarro, Jorge; Payá, José Jorge; Pereira, Avelino; Prieto, Isabel; Quirce, Fernando; Richart, Miguel; Sanchís, Celina; Séller, M. Jesús; Sevilla, Fernando; Sierra, Eva; Ciurana, Milagros; Terol, Cecilia; Vicente, José.

Comité asesor: Diògene, Eduard; Gil, Antonio; Gordillo, M. Victoria; Muñoz, Miguel Ángel; Villar, Fernando.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2002.
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2002.
3. Brady AJB, Oliver MA, Pittard JB. Secondary prevention in 24431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ*. 2001;322:1463.
4. 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.
5. Brotóns C, Calvo F, Cascant P, Ribera A, Moral I, Pernanyer-Miralda G. Is prophylactic treatment after myocardial infarction evidence-based? *Fam Pract*. 1998;15:457-61.
6. Brotóns C, Pernanyer G, Pacheco V, Moral I, Ribera A, Cascant P, et al. Prophylactic treatment after myocardial infarction in primary care: how far can we go? *Fam Pract*. 2003;20:32-5.
7. 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;326:84-87.