

Capítulo 4

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Hernán C. Doval

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria, llámese angina de pecho (crónica o inestable) o IAM, afecta cada año a decenas de miles de personas en la Argentina.

Alrededor de 45% (IC 95% 43% a 47%) de los afectados muere dentro de los 30 días del evento agudo del infarto de miocardio, aumentando desde el 27% (23% a 31%) para los pacientes <55 años hasta el 53% (51% a 55%) en los individuos de 65 a 74 años. Pero resulta de suma importancia que, en promedio, el 74% (72% a 76%) de los eventos fatales sucede fuera del hospital, y que hay un gradiente inverso para la edad. De esta manera, el 91% (87% a 95%) de las muertes ocurre fuera del hospital en individuos <55 años, en comparación con el 70% (67% a 73%) que ocurre en el grupo de pacientes de 65 a 74 años (1,2).

Los sobrevivientes tienen un riesgo aumentado de nuevo IAM o muerte cardíaca, con 10% de muertes en el primer año luego del alta hospitalaria y un 5% en los años siguientes —seis veces más que la gente de la misma edad que no ha tenido enfermedad coronaria (3).

Mientras el tratamiento cuidadoso, precoz y agresivo del IAM ha sido adoptado y propalado de manera entusiasta, mucho menos atención se le ha dado a la estrategia de prevención. Si la mortalidad a 30 días es del 45% y la hospitalaria de sólo el 11,7%, por lo tanto la extrahospitalaria —es decir antes de la admisión— asciende al 33,3%, casi 3 veces más (1).

Esta situación hace que la aplicación de medidas apropiadas para la prevención secundaria de los pacientes con enfermedad coronaria, avalada por las evidencias de los ensayos clínicos disponibles, pueda tener un gran impacto clínico y epidemiológico por encima de todos los futuros avances en el cuidado del evento hospitalario agudo (4).

Definición. En este contexto, la prevención secundaria es el manejo a largo plazo de la gente que ha tenido un IAM, o de aquellas personas con un alto riesgo de presentar un evento coronario isquémico por otras causas clínicas como la presencia de una historia de angina crónica o inestable, el antecedente de algún procedimiento de revascularización miocárdica, el accidente cerebrovascular (ACV) o la enfermedad arterial obstructiva periférica. Conviene hacer hincapié en que para los pacientes con diabetes mellitus, aún cuando no tengan el antecedente de enfermedad coronaria, el riesgo de padecer eventos coronarios es tan elevado como en los pacientes de prevención secundaria (>20% en 10 años); y el 3er. informe del *Adult Panel Treatment del National Cholesterol Education Program* (NCEP) la califica de "riesgo equivalente de enfermedad coronaria", de modo tal que deben ser incluidos en este grupo (5).

Evaluación de los resultados. Aunque la mayoría de los médicos acuerda intelectualmente acerca de la importancia de la prevención secundaria, repetidos estudios demuestran que, en la actualidad, muchos pacientes no están recibiendo el cuidado preventivo necesario basado en la evidencia clínica disponible.

Por lo tanto, debemos evaluar como resultados eficaces, en primer lugar, la mejoría de la supervivencia a largo plazo, considerando la mortalidad en sus distintas variantes (total, cardiovascular, coronaria, súbita, no cardiovascular). Deben ser también tomados en cuenta la morbilidad (IAM, angina severa, insuficiencia cardíaca y ACV), como así también los índices de "calidad de vida".

Repasemos, entonces, toda la evidencia clínica disponible actualmente sobre las estrategias de prevención secundaria con distintas medidas terapéuticas.

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO Y/O ANTITROMBÓTICO

Tratamiento antiplaquetario. Aspirina.

En pacientes con alto riesgo para eventos isquémicos, el tratamiento antiplaquetario prolongado con aspirina —a dosis tan bajas como 75 mg/día— reduce significativamente cerca de un tercio la incidencia de eventos cardiovasculares serios como el IAM no fatal, el ACV isquémico no fatal, la muerte vascular y la muerte total.

Las diferentes dosis diarias de aspirina utilizadas en los distintos ensayos clínicos producen el mismo efecto, ya sean dosis bajas (<75 mg), medianas (75-325 mg) o altas (500-1500 mg). Sin embargo, las dosis altas producen mayor sangrado gastrointestinal y no deben utilizarse. Si bien 75 a 325 mg diarios se asociarían con un riesgo semejante de sangrado, parece razonable elegir las dosis más bajas de este rango.

No hay evidencia clara de que cualquier otra droga antiplaquetaria sea superior a estas dosis de aspirina. Si existen efectos colaterales o una contraindicación fundada —por ejemplo, pacientes con alergia conocida a la aspirina—, se puede reemplazar por el clopidogrel, que es seguro (sin el peligro de leucopenia de la ticlopidina) y efectivo, aunque más caro.

Beneficios.

En la más reciente revisión en colaboración de los agentes antiplaquetarios (Antiplatelet Trialists Collaboration 2002, (6)) se evaluaron 287 estudios que implicaban 135.000 pacientes. En conjunto, en estos pacientes de alto riesgo la asignación a la terapéutica antiplaquetaria redujo el punto final combinado de cualquier "evento vascular serio" (muerte vascular, infarto de miocardio no fatal, o ACV no fatal) aproximadamente un cuarto, igual que el ACV no fatal, y un tercio en el infarto de miocardio no fatal, sin efecto adverso en otro tipo de muertes y con una reducción del 16% en la mortalidad total ($p < 0,0001$).

La reducción absoluta en el riesgo de padecer un "evento vascular serio" en pacientes con infarto de miocardio previo fue de 36 (IC 95% 26 - 46) por 1.000 tratados a 2 años; en pacientes con IAM 38 (28 - 48) por 1.000 tratados durante 1 mes; ACV previo 36 (24 - 48) por 1000 tratados por 2 años y 9 (3 - 15) por 1.000 tratados durante 3 semanas en aquellos con ACV agudo; además 22 (16 - 28) por 1.000 tratados por 2 años en otros pacientes de alto riesgo. También se observó una reducción significativa para aquellos pacientes con angina estable (RRR 33%, $p = 0,0005$), enfermedad arte-

rial periférica (RRR 23%, $p = 0,004$) y fibrilación auricular (RRR 24%, $p = 0,01$).

En la misma revisión, en los 20.000 pacientes que habían presentado un IAM, al cabo de un seguimiento promedio de 2 años, la aspirina redujo la mortalidad total de 10,3% a 9,1%, reducción de riesgo absoluto (RRA) 1,2%, reducción de riesgo relativo (RRR) 13% (6 a 20), disminuyó la posibilidad de un nuevo IAM de 6,5% a 4,7%, RRA 1,8%, (RRR 29%) (20 a 38) y descendió la incidencia de ACV no fatal: RRR 36% (20-52), RRA 0,5% (6). Otra manera de expresarlo es decir que el tratamiento antiplaquetario previene 12 muertes vasculares, 18 IAM recurrentes no fatales y 5 ACV no fatales cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años.

Diferentes dosis diarias de aspirina.

Alrededor de dos tercios de los ECR de la revisión se realizaron con aspirina (6). Las dosis de aspirina bajas (<75 mg/día), y medias a bajas (75 a 325 mg/día) resultaron tan efectivas como las altas (500 a 1500 mg/día), pero con menos efectos colaterales gastrointestinales. En el análisis considerado hubo un limitado número de pacientes que usaban dosis <75 mg. Sin embargo, se halló una clara evidencia de la efectividad de una dosis diaria de 75 mg en el único estudio randomizado y doble ciego en pacientes con angina crónica estable publicado. En el *SAPAT—Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*— 2.035 pacientes de ambos sexos de 30 a 80 años fueron distribuidos aleatoriamente y asignados a recibir 75 mg diarios de aspirina o placebo. Durante un seguimiento de 50 meses, la aspirina redujo la posibilidad de presentar un IAM o muerte súbita en un 34% (IC 95% 24% a 49%) (7).

Drogas antiplaquetarias alternativas a la aspirina.

Ninguna de las otras drogas antiplaquetarias por vía oral evaluadas en la revisión resultaron más efectivas que la aspirina. En el ensayo clínico *CAPRIE*, se compararon 75 mg al día de clopidogrel (una tienopiridina similar a la ticlopidina) con 325 mg diarios de aspirina (8). En alrededor de 20.000 pacientes con enfermedad vascular (IAM reciente, ACV isquémico reciente, o enfermedad vascular periférica) el clopidogrel produjo una reducción de riesgo del 8,7% (IC 95% 0,3% a 16,5%) de un nuevo evento vascular —definido como IAM no fatal, ACV isquémico no fatal, o muerte vascular no hemorrágica— que fue levemente significativa ($p=0,04$) (8).

Daños.

El sangrado grave es el efecto más temido de los antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, en los ensayos clínicos de largo plazo, el exceso de sangrado intracraneal ha sido pequeño (0,5 a 2 cada 1.000 pacientes por año).

El exceso de sangrado extracraneal no fatal fue significativo pero también de escasa magnitud (2 por cada 1.000 pacientes tratados); no se produjo un claro exceso de eventos fatales extracraneales.

Un metaanálisis que incluyó casi 66.000 pacientes comunicó que, después de 28 meses de tratamiento, el riesgo de hemorragia gastrointestinal en los que tomaban aspirina fue de 2,47%, comparado con 1,42% en el placebo: OR 1,68 (IC 95% 1,55-1,88) (3,5 por cada 1.000 pacientes por año); el número de pacientes tratados para aumentar una hemorragia digestiva fue de 248 (181-327) por año. La utilización de dosis menores de 163 mg por día o las formulaciones modificadas de liberación no disminuían la incidencia (9).

En conclusión, los efectos colaterales dañinos no sobrepasan los evidentes efectos beneficiosos de la aspirina en la prevención secundaria.

Comentarios.

Todavía la aspirina está siendo sub-utilizada como herramienta de prevención secundaria. En el año 1.993, en un registro de 1.000 hospitales grandes de Estados Unidos de América, sólo el 77% de los pacientes con IAM recibía aspirina.

En el registro *EUROASPIRE*, realizado en 9 países europeos entre 1.995 y 1.996 con 4.863 encuestas médicas, el 81,2% de los pacientes estaban medicados con aspirina (10). En la encuesta *PRESEA* (Prevención Secundaria en Argentina) de 1.399 pacientes, el 90,7% estaba recibiendo aspirina (11). Esto significa que hay aproximadamente un número residual que puede llegar a casi el 20% de pacientes que se podrían beneficiar con un 12% de reducción de mortalidad tomando aspirina. Siguiendo este razonamiento podemos inferir que el tratamiento con aspirina permitiría una reducción del 2,4% de la mortalidad total en la población de prevención secundaria y aproximadamente un 1,2% en la población general.

Anticoagulación oral en ausencia de tratamiento antiplaquetario

En ausencia de un tratamiento antiplaquetario, los anticoagulantes orales producen una reducción de riesgo de los eventos vasculares serios similar al de la aspirina. Sin embargo, debido a la necesidad del monitoreo de la coagulación y al mayor riesgo de sangrados con los anticoagulantes orales, estos han sido reemplazados por la aspirina como tratamiento antitrombótico inicial más apropiado para la gente con necesidad de prevención secundaria por el alto riesgo de eventos coronarios.

Beneficios.

Una revisión sistemática de los ECR que examinaron los efectos de la anticoagulación oral versus el control —en ausencia de tratamiento antiplaquetario— reunió 10.056 pacientes con infarto previo y anticoagulación de alta intensidad (RIN >2,8), encontrando una reducción del OR del 43% (IC 95% 37 a 49%) en la aparición de IAM, ACV o muerte (12). Los ensayos con anticoagulación de intensidad moderada (RIN 2-3) reducen el OR algo menos, pero no significativamente.

Daños.

Con los anticoagulantes orales de alta intensidad hay un exceso de 39 sangrados mayores (principalmente extracraneales) cada 1.000 pacientes tratados (12). Los datos sobre sangrado intracraneal, que sólo se informan en dos ECR que reunieron casi 5.000 pacientes, indican un exceso de 3 hemorragias cerebrales por 1.000 pacientes por año (13,14).

Comentarios.

Las dosis bajas a medias de aspirina (75-325 mg/día) producen una reducción similar de eventos vasculares que la anticoagulación oral. Pero debido a la necesidad del monitoreo de la coagulación y al mayor peligro de sangrados serios con los anticoagulantes orales, estos han sido reemplazados por la aspirina como el tratamiento antitrombótico inicial más apropiado para la gente con necesidad de prevención secundaria.

Anticoagulación oral agregada al tratamiento antiplaquetario.

No existe evidencia clara de que el agregado a la aspirina de anticoagulación oral de baja intensidad (RIN <1,5), o moderada intensidad (RIN <2,0) produzca algún beneficio adicional.

El nivel de anticoagulación efectivo para prevenir eventos cardiovasculares parece ser más alto, ya que niveles con RIN >3,0 protegen más que la aspirina, e igual resultado se obtiene con la asociación de aspirina y anticoagulación oral con RIN >2,0. Producen una disminución anual aproximada de 1% de IAM o ACV con un aumento de 0,5% del sangrado mayor, en pacientes con un excelente monitoreo de la anticoagulación. Sin embargo para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos del sangrado se necesita un monitoreo cercano y meticuloso de los valores del RIN.

Anticoagulación oral de baja intensidad.**Beneficios.**

Dos ECR evaluaron la hipótesis de que el agregado de anticoagulación oral de baja intensidad a la aspirina podría ser mejor que la aspirina sola.

En el estudio *CABG trial (post Coronary Artery Bypass Graft trial)*, cerca de 1.300 pacientes con cirugía de revascularización coronaria fueron randomizados a warfarina hasta 4 mg/día (RIN 1,4) o placebo, dentro de un estudio factorial 2 x 2 de tratamiento hipolipemiente agresivo contra moderado; a todos se les exigía tomar aspirina (15). Luego de un seguimiento promedio de cerca de 4 años, no se observó diferencias entre la warfarina y el placebo en el punto final combinado de IAM, ACV, muerte vascular o procedimientos de revascularización (15).

En el *CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study)*, alrededor de 7.000 pacientes con IAM previo fueron asignados al azar a recibir aspirina 160 mg diarios o aspirina (80 mg) más warfarina a dosis fija diaria de 3 mg (mediana de RIN 1,2) (16). Durante un seguimiento medio de alrededor de 14 meses no se observó diferencias en ninguno de los puntos finales primarios (IAM no fatal, ACV isquémico no fatal o muerte cardiovascular), ya sea separados o en combinación (16).

Daños.

En el ensayo *CARS* ocurrió un exceso de 7 sangrados no cerebrales mayores cada 1.000 pacientes tratados por cerca de un año con 3 mg/día de warfarina y 80 mg/día de aspirina comparado con 160 mg/día de aspirina sola; esta diferencia no alcanzó significación estadística. No se observó un exceso de hemorragias cerebrales (16).

Anticoagulación oral moderada.**Beneficios.**

Se publicaron los resultados del ensayo clínico *CHAMP (Combination Hemotherapy And Mortality Prevents Study)* (17), que incluyó 5.059 pacientes dentro de los 14 días de un IAM, randomizados de manera abierta a una rama de 162 mg/día de aspirina (n=2.537) o a 81 mg de aspirina diarios más warfarina para mantener una RIN entre 1,5-2,5 (n=2.552). El grupo con anticoagulación oral tuvo un RIN promedio de 1,8 y con un seguimiento que llegó a 5 años (promedio 2,75 años), la mortalidad fue similar 17,3% con aspirina sola contra 17,6% con aspirina combinada a cumadina (p = 0,78). Tampoco se observó diferencia en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, IAM no fatal o ACV. En el estudio original *OASIS* (18) de 10.141 pacientes incluidos por angina inestable se selecciona-

ron 3.712 pacientes que se randomizaron a tratamiento estándar (TE) 1.864 pts. o anticoagulación oral (AC) 1.848 pts. (RIN >2). El punto final de muerte cardiovascular, IAM o ACV fue igual: AC 7,6% y TE 8,3% RRR 10% (28% a +14%); pero si se dividía a los países en cumplidores (si a los 35 días >75 % estaban en tratamiento AC) o no cumplidores, en estos últimos no se observó diferencias, pero en los cumplidores existió una reducción significativa del punto final combinado, AC 6,1% y TE 8,9% RRR32% (5% - 52%; p = 0,02).

Daños.

En el CHAMP fue necesario discontinuar el doble de veces la terapia combinada (26%), que la aspirina sola (13%). Las hemorragias mayores ocurrieron el doble de veces con la terapia combinada (1,28 versus 0,72 por cada 100 pacientes/año, p<0,001) y la incidencia de hemorragia intracraneal fue similar.

En el OASIS, en toda la población aumentó el sangrado mayor de 1,3% a 2,7%, p = 0,004; pero en el subgrupo de países que se beneficiaba con los AC, aumentaba significativamente el sangrado mayor con un RR de 2,71.

Anticoagulación oral intensiva.

Beneficios.

Recientemente se publicaron dos estudios que compararon aspirina a baja dosis con anticoagulación oral a dosis altas (RIN >2,8 o >3,0), o combinada con aspirina y anticoagulación oral a dosis alta (RIN >2,0); son los estudios *Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2)* (19) y el *Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study-II (WARIS-II)* (20).

En el ASPECT-2 se randomizaron 999 pacientes con seguimiento promedio de 1 año, mayoritariamente luego de un IAM y pocos (12%) con angina inestable, a aspirina 80 mg/día 336 pts., anticoagulación oral (RIN de 3,0 a 4,0) 325 pts., y combinado (aspirina 80 mg/día y RIN 2,0-2,5) 332 pts. El punto final combinado de muerte, IAM o ACV fue significativamente más favorable en los grupos con anticoagulación; aspirina 9% versus anticoagulación 5% RRR 45% (0% - 70%; p = 0,0479), y aspirina 9% versus combinada 5% RRR 50% (8% - 7%; p = 0,03).

En el WARIS-II se aleatorizaron 3.630 pacientes luego de un IAM, seguidos durante una media de 4 años, a aspirina (ASS) 160 mg/día 1.206 pts., warfarina (W) (RIN de 2,8 a 4,2) 1.216 pts., y aspirina más warfarina (ASS+W) (ASS 75 mg/día y W RIN 2,0 a 2,5) 1.208 pts. El punto final combinado de muerte, reIAM no fatal o ACV tromboembólico no fatal fue ASS 20%, W 16,7% y ASS+W 15%. Comparado con aspirina la reducción con warfarina fue de RRR 19% (5% - 31%; p = 0,03) y con aspirina y warfarina de RRR 29% (17% - 40%; p = 0,001); separando el punto final combinado, se observaba que reducía un 44% la posibilidad de IAM y 48% de ACV, sin modificación sobre la muerte total.

Daños.

En el ASPECT-2 se lograba beneficio sin presentar un número más elevado de sangrados mayores en los grupos anticoagulados: aspirina 1% vs. anticoagulación 1% y combinada 2% (p=NS); aunque si de sangrados menores: aspirina 5% vs. anticoagulación 8% (p = 0,2), vs. combinada 15% (RR 3,1 IC 95% 1,8 - 5,4; p <0,0001).

En el WARIS-II la hemorragia mayor no fatal recibiendo warfarina (sola o combinada con aspirina)

fue 3 a 4 veces mayor que en el grupo de aspirina aislada: 0,62 % pts./año ambos grupos con warfarina versus 0,17% pts./año con aspirina.

Comentarios.

La combinación de aspirina y warfarina a dosis bajas (RIN <1,5) o moderadas (RIN <2,0) en la prevención secundaria de enfermedad coronaria, no presenta ventajas adicionales respecto a la aspirina sola. Pero el nivel de anticoagulación efectivo para prevenir eventos cardiovasculares parece ser más alto, ya que niveles con RIN >3,0 protegen más que la aspirina, e igual resultado se obtiene con la asociación de aspirina y anticoagulación oral con RIN >2,0.

Sin embargo para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos del sangrado se necesita un monitoreo cercano y meticuloso de los valores del RIN; en el WARIS - II un tercio de los pacientes no llegaban al RIN planificado, un tercio debían discontinuar transitoriamente los anticoagulantes en algún momento de su seguimiento, 5 a 7% se retiraban por complicaciones hemorrágicas y 2 a 3% dejaban de tomar el tratamiento.

En su balance entre beneficio y riesgo, podríamos resumir que con respecto a la aspirina sola habría una disminución anual aproximada de 1% de IAM o ACV con un aumento de 0,5% del sangrado mayor, en pacientes con un excelente monitoreo de la anticoagulación.

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CORONARIA

Tratamiento con beta-bloqueantes

La revisión sistemática de los ECR con β -bloqueantes en el post-infarto tardío ha demostrado una fuerte evidencia de reducción del riesgo de IAM no fatal recurrente, de mortalidad cardíaca, súbita y de muerte total.

El beneficio fue más importante en aquellos pacientes que tenían mayor riesgo de muerte posterior al IAM, como los hombres mayores de 50 años, el antecedente de infarto de miocardio previo, HTA, angina de pecho, arritmias o insuficiencia cardíaca transitorias.

Alrededor del 20 al 25% de los pacientes presentan algunos efectos colaterales menores.

Pero en realidad, los efectos adversos severos son poco comunes y sólo en un porcentaje mínimo los β -bloqueantes deben ser discontinuados.

Beneficios.

Un metaanálisis de más de 35.000 pacientes evaluados después de un IAM mostró que, durante un período de 2 a 3 años, los β -bloqueantes redujeron un 23% (IC 95% 14% a 30%) la mortalidad de cualquier causa, un 34% la muerte súbita y aproximadamente el 25% el re-infarto no fatal (21,22).

En la **Tabla 1** se resumen los 5 ECR más grandes. Un análisis por meta regresión más reciente (23) evaluó 54.234 pacientes con 5.477 muertos (10,1%) y observaron una reducción del riesgo de muerte también del 23% (IC 95% 15% a 31%), pero solamente una reducción de 4% en los ECR de corto plazo (-8% a 15%). En los ECR a largo plazo la meta regresión no identificó una reducción significativa en la efectividad de la droga con la cardioselectividad, pero si una tendencia casi significativa hacia una disminución en el beneficio en las drogas con actividad simpaticomimética intrínseca. En los ECR a largo plazo el NNT para evitar una muerte a dos años es de 42.

Es interesante mencionar que, en un registro observacional de 2.430 pacientes consecutivos con IAM en un condado del Reino Unido, los pacientes que estaban tomando β -bloqueantes previamente al IAM —luego de ajustar por otros factores predictivos— disminuyeron un 50% la mortalidad a los 28 días con respecto a aquellos pacientes que no los recibían antes del IAM.

Tabla 1.
Beta-bloqueantes y mortalidad en el infarto de miocardio

Referencia	Fármaco	Droga		Placebo		RR (IC 95%)	Valor de p
		Eventos/ Pacientes	(%)	Eventos/ Pacientes	(%)		
Intervención precoz <i>MIAMI</i> 1985	Metoprolol	123/2.877	(4,3)	142/2.901	(4,9)	0,87 (0,69-1,11)	0,29
<i>ISIS-I</i> 1986	Atenolol	317/8.037	(3,9)	367/7.990	(4,6)	0,86 (0,74-0,99)	<0,04
<i>Hjalmarson</i> y col. 1981	Metoprolol	40/698	(5,7)	62/697	(8,9)	0,64 (0,44-0,94)	<0,03
Intervención tardía <i>Norwegian</i> 1981	Timolol	98/945	(10,3)	152/939	(16,2)	0,64 (0,51-0,81)	<0,001
<i>BHAT</i> 1982	Propranolol	133/1.916	(6,9)	188/1.921	(9,8)	0,71 (0,57-0,88)	<0,005
METAANÁLISIS	5 ensayos clínicos	711/14.473	(4,9)	857/14.448	(5,9)	0,78 (0,71-0,86)	<0,000001

MIAMI = Metoprolol In Acute Myocardial Infarction
ISIS-I = First International Study of Infarct Survival
BHAT = Beta-blocker Heart Attack Trial

Efectos en subgrupos.

En la revisión sistemática publicada en 1985 (21), el beneficio fue similar para hombres y mujeres, pero se beneficiaban más los pacientes de mayor riesgo (hombres >50 años, IAM previo, angina de pecho, HTA, mayor frecuencia cardíaca, individuos con signos transitorios de arritmias o con insuficiencia cardíaca).

Distintos beta-bloqueantes.

El beneficio que aportan los β -bloqueantes parece ser un efecto de clase, vale decir, no depende de un β -bloqueante específico, ya sea por cardioselectividad o propiedad estabilizante de la membrana; aquéllos con actividad agonista no disminuyen la mortalidad y su uso no está recomendado. El tratamiento oral se puede comenzar dentro de los 5 días del IAM, continuar como mínimo 2 a 3 años y mantenerlo a largo plazo si son bien tolerados.

Daños.

Los efectos colaterales incluyen, entre otros, bradicardia, hipotensión, bloqueos auriculoventriculares de distintos grados, broncoespasmo, manos y pies fríos, fatiga, diarrea, reducción de la acti-

vidad sexual, insomnio y alucinaciones. Pero en realidad, los efectos adversos severos son poco comunes y sólo en un porcentaje mínimo los β -bloqueantes deben ser discontinuados.

Debido a las evidencias presentadas y a su potente efecto anti-ischémico, los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria deberían iniciar tratamiento con algún β -bloqueante sin actividad agonista, a menos que presentaran bradiarritmias clínicamente significativas, hipotensión arterial, asma o insuficiencia cardíaca manifiesta. En esta última situación podría realizarse la titulación con dosis muy bajas inicialmente y con incrementos graduales cada 2 semanas.

Comentarios.

A pesar de esta clara evidencia que lleva entre 1 a 2 décadas, en el *Registro Nacional de Infarto de Miocardio de los Estados Unidos* alrededor de sólo el 40% de los pacientes (36-42%) estaban siendo tratados con β -bloqueantes. En el *EUROASPIRE* el 53,7% de los pacientes y en el *PRESEA* el 61% estaban tratados.

Se debería esperar que por lo menos el 80% de los pacientes luego de un IAM no tenga contraindicaciones formales para esta intervención. De esta manera, un 30% adicional podría recibirlo: esto disminuiría la mortalidad total de este grupo un 6% (número que surge de la reducción de un 20% de un 30% de la población). Y si aproximadamente la mitad de los que se mueren súbitamente tiene antecedente de enfermedad coronaria, el agregado de β -bloqueantes permitiría reducir un 3% la mortalidad coronaria en la población general.

Tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio

Los datos que surgen de la revisión sistemática de los ECR no sustentan el uso de los bloqueantes cálcicos en el período post-IAM. Existe inclusive evidencia de que pueden ser perjudiciales para los pacientes con depresión de la función sistólica.

Beneficios.

No existe evidencia para administrar los bloqueantes cálcicos, como grupo de clase, después de un IAM. Por el contrario, con algunos antagonistas cálcicos la mortalidad pareciera aumentar (4).

El verapamilo no disminuyó la mortalidad o el re-infarto de miocardio, a pesar de que se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca manifiesta. El diltiazem ha demostrado tener un efecto neutro: aumentó los eventos combinados de muerte o IAM en pacientes con insuficiencia cardíaca o fracción de eyección <40%, y redujo su incidencia en pacientes con función ventricular izquierda preservada. Un estudio demuestra que disminuye la incidencia de re-infarto, pero sólo en la etapa temprana, ya que la incidencia de re-infarto tardío es similar que en el grupo placebo. A su vez, el tratamiento con dihidropiridinas de acción corta como la nifedipina, muestra una tendencia a aumento de la mortalidad y del re-infarto de miocardio (Tabla 2).

El metaanálisis con 14.000 pacientes de los 7 grandes ECR con antagonistas cálcicos en el post-IAM —4 con nifedipina, 2 con verapamilo y 1 con diltiazem— demostró un RR de 1,0 (IC 95% a 0,9 a 1,1), lo que equivale a decir que el efecto fue neutro en comparación con el placebo (Tabla 2).

Tabla 2.

Bloqueantes de los canales de calcio y mortalidad en el infarto de miocardio							
Referencia	Fármaco	Droga		Placebo		RR (IC 95%)	Valor de p
		Eventos/ Pacientes	(%)	Eventos/ Pacientes	(%)		
<i>SPRINT precoz</i> 1989	Nifedipina	105/680	(15,4)	90/678	(13,2)	1,16 (0,90-1,51)	0,26
<i>Wilcox y col.</i> 1986	Nifedipina	150/2238	(6,7)	141/2250	(6,3)	1,07 (0,86-1,34)	0,56
<i>Muller y col.</i> 1984	Nifedipina	9/89	(10,1)	7/82	(8,5)	1,18 (0,46-3,04)	0,73
<i>Danish precoz</i> 1984	Verapamilo	92/717	(12,8)	100/719	(13,9)	0,92 (0,71-1,20)	0,55
<i>SPRINT tardío</i> 1988	Nifedipina	65/1130	(5,8)	65/1146	(5,7)	1,01 (0,73-1,42)	0,94
<i>Danish tardío</i> 1990	Verapamilo	95/878	(10,8)	119/897	(13,3)	0,82 (0,63-1,05)	0,11
<i>Diltiazem</i> 1988	Diltiazem	167/1234	(13,5)	166/1232	(13,5)	1,00 (0,82-1,23)	0,97
METAANÁLISIS	7 ensayos clínicos	683/6966	(9,8)	688/7004	(9,82)	1,00 (0,90-1,10)	0,98

SPRINT = Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial

Daños.

Los bloqueantes cálcicos de primera generación (nifedipina, verapamilo y diltiazem) inducen como efectos adversos hipotensión, mareos, insuficiencia cardíaca, edemas maleolares, rash y prurito, entre otros. El verapamilo y el diltiazem además pueden producir bradicardia sinusal, bloqueos auriculoventriculares de distintos grados y constipación.

Las dihidropiridinas de segunda generación, como la amlodipina y la felodipina, no están bien estudiadas en pacientes luego de un IAM, pero fueron encontradas seguras en ECR de pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso de causa isquémica, aún cuando no mostraron una reducción significativa del riesgo de muerte.

Comentarios.

Sobre la base de esta evidencia, debe evitarse la utilización preventiva y rutinaria de los bloqueantes cálcicos en la enfermedad coronaria.

Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Inhibidores de la enzima convertidora en pacientes

con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con o sin insuficiencia cardíaca clínica.

En pacientes con IAM previo y signos clínicos de insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (por ecocardiograma o ventriculograma isotópico) -o sea con una indicación selectiva- existe fuerte evidencia en las revisiones sistemáticas de los ECR que los IECA reducen la tasa de muerte, las internaciones debidas a insuficiencia cardíaca y el IAM recurrente no fatal.

Beneficios.

En los estudios realizados en subgrupos seleccionados de pacientes con marcadores de infarto tipo Q de gran tamaño, como en los pacientes con IAM anterior (*SMILE*, con zofenopril), o con signos clínicos de insuficiencia cardíaca (*AIRE* con ramipril), o evidencia objetiva de disfunción ventricular izquierda con ecografía bidimensional por el score de motilidad (indicando una fracción de eyección <35%) —*TRACE* con trandolapril—, o con una medición radioisotópica de fracción de eyección <40% (*SAVE* con captopril), los IECA redujeron significativamente la mortalidad entre 21% a 34% (promedio 26%).

Un metaanálisis que incluye a los estudios no selectivos de fase aguda, (*CONSENSUS II* con enalaprilat endovenoso, *GISSI-3* con lisinopril, *ISIS-4* y el estudio "chino" con captopril), donde se incluían a todos los pacientes que presentaban un IAM definido, muestra una leve pero significativa disminución de la mortalidad de aproximadamente un 7%. La mayor parte de esa disminución aparecía en aquellos pacientes que tenían signos clínicos de falla de bomba, incluyendo en ello también la frecuencia cardíaca elevada (ver capítulo de infarto de miocardio).

Así resulta que en una población no seleccionada, donde la tasa de mortalidad del infarto de miocardio es del 7% (como sucede en los ensayos clínicos), la disminución absoluta de la mortalidad es de aproximadamente 0,5%, o sea que hay que tratar (NNT) a 200 pacientes para evitar 1 muerte, siempre que se cumplan con los estrictos criterios de inclusión de los ensayos. Debe tenerse especial cuidado en excluir a los pacientes hipotensos, porque en este subgrupo los IECA aumentan la mortalidad. Además, sabemos que la mayor parte de este beneficio se observa en los pacientes con mayor mortalidad y que tienen marcadores de falla de bomba.

Sin embargo, darle un IECA a un paciente con algún signo clínico sospechoso de insuficiencia cardíaca como en el estudio *AIRE* (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*), disminuyó el riesgo de muerte 27% con ramipril, y si consideramos que la incidencia de mortalidad en el grupo placebo fue de 22,3%, se produjo una RRA del 6%. En este caso, el NNT fue de sólo 16 a 17 pacientes para evitar una muerte en la etapa subaguda.

En un análisis retrospectivo de dos grandes estudios (*SAVE* y *SOLVD*), se ha observado que los IECA son efectivos para disminuir los eventos isquémicos luego del infarto de miocardio (riesgo de infarto recurrente, angina inestable y de muerte por infarto recurrente).

Como hemos visto, los efectos beneficiosos de los IECA se observan con diferentes drogas, por lo cual es evidente que tienen un efecto de clase. El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas iniciales, dentro de las primeras 24 a 48 horas del IAM y continuar indefinidamente en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Indicación no selectiva de inhibidores de la enzima convertidora en pacientes con alto riesgo de eventos vasculares.

El rol de los IECA en todos aquellos pacientes que no presentan disfunción sistólica y que han tenido alguna manifestación de enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, como así también para los pacientes diabéticos sin enfermedad vascular clínica pero con otro factor de riesgo cardiovascular, ha sido evaluado en el estudio *HOPE* (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*). En el seguimiento alejado a 4 años, el ramipril redujo significativamente la incidencia de muerte, IAM y ACV. El perindopril, evaluado en el estudio *EUROPA* (*EUROPEAN trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) en pacientes con enfermedad coronaria establecida redujo significativamente la incidencia de IAM no fatal.

Beneficios.

Hasta hace un tiempo no disponíamos de información acerca del papel de los IECA para los pacientes con IAM pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca y con función ventricular izquierda normal. En 1999 se conocieron los resultados del estudio *HOPE –Heart Outcomes Prevention Evaluation*—con 9.297 pacientes, recientemente se reportaron los resultados del estudio *EUROPA* con 13.655 pacientes y está en curso actualmente el estudio *Prevention of Events with ACE Inhibitors (PEACE)* con 8.000 personas. El estudio *HOPE* randomizó 9.297 pacientes a ramipril (10 mg/día) o placebo. Para ser incluidos los pacientes debían reunir las siguientes condiciones clínicas: evidencia de enfermedad vascular (enfermedad coronaria que incluía al IAM, revascularización, angina inestable o angina estable; cerebrovascular o vascular periférica) o diabetes (sin enfermedad vascular clínica) más un factor adicional de riesgo cardiovascular. Los pacientes debían ser >55 años y no presentar disfunción sistólica ventricular izquierda. En el seguimiento alejado a 4 años, el ramipril redujo en forma significativa la muerte de cualquier causa: RRR 16% (IC 95% 5% a 25%), el IAM: RRR 20% (IC 95% 9% a 29%) y el ACV: RRR 31% (IC 95% 16% a 44%).

En el grupo ramipril también disminuyeron significativamente en un 16% la necesidad de revascularización, 11% el empeoramiento de la angina, 23% la presentación de insuficiencia cardíaca y 32% la presentación de nueva diabetes, con un 16% menos de complicaciones relacionadas con la misma. El estudio *EUROPA* incluyó 13.655 pacientes con enfermedad coronaria establecida (en un período de "run-in"), iniciando tratamiento con perindopril con una dosis objetivo de 8 mg/día. Luego de esta fase inicial 12.218 pacientes fueron randomizados a perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6.108). Luego de 4,2 años de seguimiento, el perindopril redujo el punto final primario definido como muerte cardiovascular, IAM o paro cardíaco: RRR 20% (IC 95% 9 a 29, p=0,0003), a expensas de una reducción significativa en el IAM no fatal (RRR 22% IC 95% 10 a 33) y una reducción no significativa en la mortalidad cardiovascular (RRR 14% IC95% -3 a 28, p=0,1). También se reportó una reducción no significativa de 11% en la mortalidad por todas las causas¹.

Daños.

Los efectos adversos significativos publicados con los IECA son: tos (de 5 a 10%), mareos o hipotensión arterial (de 5 a 10%), síncope, insuficiencia renal (incidencia < 3%), diarrea (2%) y alteraciones del gusto en algunos pacientes (más comúnmente con el captopril).

Deben evitarse en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o con historia de tos o de angioedema con los IECA.

Comentarios.

Existe evidencia definitiva que los IECA deben ser instituidos en todos los pacientes con IAM complicado por insuficiencia cardíaca clínica o disfunción ventricular izquierda asintomática. Luego de los resultados de los estudios *HOPE* y *EUROPA*, estarían también indicados en los pacientes coronarios como prevención secundaria de la enfermedad vascular y aún en los pacientes diabéticos sin vasculopatía pero con un factor adicional de riesgo cardiovascular.

La población del estudio *EUROPA* presentó mayor utilización de betabloqueantes y estatinas y un perfil riesgo menor que la del *HOPE* (mortalidad de los grupos placebo: *HOPE* 12% vs. *EUROPA* 7%), y esto podría explicar una reducción no significativa en la mortalidad en el *EUROPA*.

Si un tercio de los pacientes que tienen falla de bomba leve o moderada durante el infarto y no

están recibiendo IECA los recibieran, la mortalidad por prevención secundaria debiera disminuir un 2% (un tercio de la RRA del 6%); y aproximadamente el 1% en la población general, porque la mitad de los pacientes coronarios fallecen sin antecedentes previos.

Tratamiento con agentes hipolipemiantes

Estatinas.

En los pacientes con alto riesgo para presentar un nuevo evento coronario, la evidencia proveniente de la revisión sistemática de los 5 grandes ECR con estatinas ha demostrado que la disminución del colesterol reduce sustancialmente el riesgo de la mortalidad cardíaca y vascular, la morbilidad —nuevo IAM o ACV no fatal— y la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria.

La utilización de estatinas no se ha asociado con aumento de la mortalidad no cardiovascular y si con un ligero aumento en la morbilidad menor.

El beneficio obtenido se relacionó con el riesgo de cada individuo y con el grado de descenso del colesterol (a mayor descenso mayor beneficio) pero no estuvo influido por el nivel individual inicial de colesterol. Por lo tanto las estatinas a dosis efectivas deben ser utilizadas siempre en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular conocida.

Los beneficios otorgados por las estatinas fueron independientes del sexo y la edad. Respecto de esto último, por tener mayor riesgo absoluto basal, los pacientes ancianos se beneficiarían aún más que los jóvenes.

Beneficios.

Los cinco grandes ECR con estatinas en prevención secundaria han demostrado una dramática reducción de los eventos cardiovasculares. El estudio *CARE (Cholesterol And Recurrent Events)* (24) se realizó solamente en pacientes postinfarto de miocardio, en el ensayo *4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)* (25) además se ingresó pacientes con angina de pecho crónica con y sin infarto de miocardio y en el estudio *LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)* (26) además de pacientes postinfarto de miocardio se incorporaron pacientes con angina inestable. El estudio *Heart Protection Study (HPS)* (27), el más grande efectuado con estatinas, incluyó 40% con infarto previo, 26% con otra enfermedad coronaria sin infarto y 35% sin antecedentes coronarios, pero si otras enfermedades cardiovasculares (ACV previo, enfermedad vascular periférica), diabetes mellitus o hipertensión tratada (este último grupo en número muy reducido). El último estudio, el *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)* (28) enroló una población anciana (70 a 82 años) 44% con historia de enfermedad cardiovascular, 11% de diabetes o factores de riesgo como fumar o hipertensión (Tabla 3).

En el *4S* se indicó una dosis media de simvastatina de 27 mg/día, con un seguimiento promedio de 5,3 años. En 4.444 pacientes se demostró una disminución de la mortalidad total en un 30%, que se atribuyó prioritariamente al 42% de reducción de los eventos coronarios fatales. Los eventos coronarios mayores disminuyeron un 34% (25).

En el ensayo *CARE*, luego de un seguimiento promedio de 5 años, 40 mg/día de pravastatina llevaron a una reducción significativa del 24% en la enfermedad coronaria fatal y el infarto de miocardio no fatal. También se observó una tendencia (p=0,1) a un 10% de disminución de la mortalidad por cualquier causa.

El *LIPID* con 9.014 pacientes y 6,1 años de seguimiento, mostró que la pravastatina (40mg/día)

disminuyó significativamente la mortalidad total en 22% (IC 95% 13% a 31%), la mortalidad por enfermedad coronaria 24% (12% a 35%), el infarto fatal y no fatal 29% (18% a 38%) y la revascularización coronaria 20% (10% a 28%).

Tabla 3.
Drogas hipolipemiantes y mortalidad en la prevención secundaria

Referencia	Fármaco	Droga		Placebo		RR (IC 95%)	Valor de p
		Eventos/ Pacientes	(%)	Eventos/ Pacientes	(%)		
4S (1994)	Simvastatina	182/2.221	(8,2)	256/2.223	(11,5)	0,69 (0,56-0,84)	<0,001
CARE (1996)	Pravastatina	180/2.081	(8,6)	196/2.078	(9,4)	0,91 (0,74-1,12)	<0,10
LIPID (1998)	Pravastatina	498/4.512	(11,0)	633/4.502	(14,1)	0,76 (0,67-0,86)	<0,001
HPS (2002)	Simvastatina	1.328/10.269	(12,9)	1.503/10.267	(14,6)	0,88 (0,82-0,95)	<0,001
PROSPER (2002)	Pravastatina	306/2.913	(10,5)	298/2.891	(10,3)	0,97 (0,83-1,14)	0,74
METAANÁLISIS	5 ensayos	2.494/21.996	(11,3)	2.886/21.961	(13,1)	0,86 (0,82-0,90)	<0,0001

En el HPS 20.536 pacientes fueron tratados con una dosis fija de 40 mg/día o placebo, con una reducción del LDL colesterol promedio de 40 mg/dL independientemente del nivel inicial. Luego del seguimiento de 5 años se observó una reducción significativa de la mortalidad total del 12%, de la mortalidad cardiovascular del 17%, de los eventos vasculares coronarios, accidentes cerebrovasculares y necesidad de revascularización del 24%, también disminuyó la incidencia de ACV un 27%. La reducción fue similar en hombres y mujeres y en todos los grupos etarios, aún aquellos con más de 75 años. El beneficio del tratamiento fue similar en todos los pacientes independientemente del valor basal del LDL colesterol, los que tenían al inicio <100 mg/dL, en los que habitualmente no se indica tratamiento según las guías en uso, la reducción de eventos vasculares con estatinas fue del 21% a 5 años, un valor similar al resto de los pacientes con niveles mayores de LDL colesterol. El PROSPER trató a 5.804 personas (2.804 hombres y 3.000 mujeres) con pravastatin 40 mg/día o placebo, luego de un seguimiento promedio de 3,2 años el punto final primario compuesto (muerte coronaria, IM no fatal, y ACV fatal o no fatal) mostró una reducción significativa del 15%. Este punto final desdoblado en muerte coronaria e IM no fatal se redujo un 19%, sin alteración del ACV fatal o no fatal. Si bien la reducción de la mortalidad coronaria y el IM no fatal excluido el IM silente fue aún mayor, de un 23%, no se observó una reducción en la mortalidad total. (Tabla 3)

Daños.

Los 5 grandes ECR con estatinas mencionados, que reunieron más de 44.000 pacientes, tienen registrados los efectos adversos de las drogas (comparadas con el placebo) en un seguimiento a largo plazo de hasta 6 años. Para los 5 ECR la incidencia de los efectos adversos con el tratamiento

fue similar que con placebo. Se observó un aumento en las transaminasas hepáticas de 0,5%, hallazgo que fue más común varios meses después de iniciado el tratamiento y con las dosis más altas. El aumento de las enzimas musculares (TGO o CPK) ocurrió en 5-10% de los pacientes; muy raramente (en menos del 0,05% de los pacientes) la concentración de CPK aumentó más de 10 veces por encima del valor basal. Esto fue reversible al suspender el tratamiento y no se observó un aumento de la rhabdomiólisis muscular. No se observó aumento de la muerte no cardiovascular. A diferencia de lo observado en estudios con diseño menos riguroso, la incidencia total de los diversos tipos celulares de cáncer, las muertes violentas o las ocurridas por accidentes se presentaron con frecuencias semejantes, sin diferencias significativas, en los grupos con placebo y con droga activa (estatina), un metanálisis de todos los estudios muestra un RR 1,02 (IC 95% 0,96 - 1,09; p = 0,32). Tampoco se observó evidencia de daño adicional asociado con el hecho de bajar el colesterol en la población anciana.

Fibratos.

Beneficios.

El VA-HIT (*Veterans Affairs cooperative studies program High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial*) (29) fue un ECR doble ciego que comparó gemfibrozil (1.200 mg por día) con placebo en 2.531 hombres con historia documentada de enfermedad coronaria y <74 años de edad, con niveles plasmáticos basales de colesterol HDL de 40 mg/dl o menos, colesterol LDL 140 mg/dl y triglicéridos 300 mg/dl. La mediana de seguimiento fue de 5,1 años. Al año, en el grupo asignado a gemfibrozil el nivel promedio de colesterol HDL fue 6% más alto, la media de triglicéridos 31% más baja y el colesterol LDL fue igual que en el grupo placebo, y consecuentemente el nivel de colesterol total promedio resultó un 4% más bajo. El punto final primario combinado de IAM no fatal o muerte por enfermedad coronaria ocurrió en 275 de los 1.267 pacientes asignados a placebo (21,7%) y en 219 de los 1.264 pacientes asignados a gemfibrozil (17,3%); la RRR fue del 21% (IC 95% 7 a 35%; p<0,001); RRA del 4,4%, lo que implicó un NNT <23 para evitar un evento primario. Existió una reducción de los IAM no fatales del 23% (4% a 38%; p=0,02) y una tendencia favorable hacia la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria (RRR 22%, -2 a 41%; p=0,07). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable, muerte de cualquier causa o incidencia de cáncer.

El estudio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) randomizó 3.090 pacientes con IAM previo o angina crónica estable —que tenían como criterio de inclusión colesterol total de 180 a 250 mg/dl, HDL-colesterol 45 mg/dl y triglicéridos 300 mg/dl— a 400 mg por día de bezafibrato o placebo, con un seguimiento promedio de 6,2 años (30).

El punto final primario de IAM no fatal y fatal y/o muerte súbita ocurrió en 211/1.548 (13,6%) de los tratados con bezafibrato vs. 232/1.542 (15%) de los asignados a placebo, RRR no significativo del 9,4% (p=0,26). Tampoco se observó diferencias en la mortalidad, ACV, angina inestable, procedimientos de revascularización e internación (30).

Un metaanálisis que incluye los 2 ECR totaliza 937 eventos de IAM fatal o muerte por enfermedad coronaria en 5.621 pacientes seguidos durante un promedio de 5-6 años. La RRR fue de 18% (IC 95% 6% a 29%).

Daños.

Es interesante mencionar que el gemfibrozil fue generalmente bien tolerado en esta población de pacientes ancianos (64±7 años) con múltiples comorbilidades. Aunque significativamente más pacientes que recibieron gemfibrozil manifestaron molestias gastrointestinales (40% versus 34%; $p=0,002$), la adherencia a la medicación en estudio no se afectó: al finalizarlo, el 71% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento estaban aún tomando la medicación asignada en el proceso de randomización. Además, el número de pacientes con elevaciones de CPK y de TGO no difirió entre los grupos y la discontinuación del tratamiento debido a efectos colaterales fue exactamente igual en ambas ramas de tratamiento.

Comentarios.

Hay evidencia contundente de que las estatinas disminuyen aproximadamente un cuarto la mortalidad por cualquier causa en la prevención secundaria (Tabla 3), y de manera mayor –hasta un tercio– la mortalidad coronaria, el infarto no fatal, la presentación de angina inestable y los procedimientos de revascularización con cirugía o angioplastia. Por lo tanto, dado que su beneficio no depende del nivel inicial del LDL colesterol, y se mantiene proporcionalmente igual al descenso que se produce, las estatinas a dosis efectivas deben ser utilizadas siempre en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria conocida.

Si como conocemos, el 32% de los pacientes del EUROASPIRE y el 38,7% del PRESEA están tomando estatinas, la incidencia es menor del 40% de la población. También sabemos que prácticamente todos los pacientes se beneficiarían con su empleo, la disminución de la mortalidad con estatinas del 23% en el contexto de la prevención secundaria, produciría casi un 10% adicional de caída de la mortalidad en esa población (23% del 40% residual). Y si alrededor del 48% de la población que muere por enfermedad coronaria tiene antecedentes de coronariopatía entonces, por lo menos, disminuiría aproximadamente un 5% la mortalidad de la población general.

Merece destacarse que en el VA-HIT (en el cual el gemfibrozil redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores) los bajos niveles de colesterol HDL (<40 mg/dl) constituían la anormalidad lipídica primaria. Los niveles de colesterol total y LDL eran francamente bajos (175±25 y 112±12 mg/dl, respectivamente) y la concentración de triglicéridos era normal (160±68 mg/dl). Estos valores son los que presenta habitualmente el 40% de los individuos con enfermedad coronaria y colesterol LDL <130 mg/dl. La mayoría de ellos tiene niveles bajos de colesterol HDL (<40 mg/dl), con o sin aumento de triglicéridos. Esto caracteriza al 20-30% de los pacientes en prevención secundaria.

Tratamiento para dejar de fumar

No se realizaron ECR para conocer el efecto de dejar de fumar sobre los eventos coronarios en pacientes con enfermedad coronaria previa. Evidencias epidemiológicas indican que los pacientes con enfermedad coronaria que dejan de fumar disminuyen rápidamente el riesgo de eventos coronarios recurrentes y de muerte. La utilización de parches de nicotina y el uso del antidepresivo bupropión parecen seguros en pacientes con enfermedad coronaria y ayudan a que los pacientes dejen de fumar. *Para más información ver capítulo de "Prevención Primaria"*

Beneficios.

No se realizaron ECR para conocer el efecto de dejar de fumar sobre los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria previa.

Numerosos estudios observacionales encontraron que en los pacientes con enfermedad coronaria que dejaron de fumar, los riesgos de muerte cardíaca y de presentar un IAM declinaban rápidamente (RRR aproximada: 50% para ambos eventos). Alrededor de la mitad del beneficio ocurría en el primer año después que se dejó de fumar; luego de 3 a 5 años de no fumar, el riesgo era similar al de los que nunca habían fumado.

Datos provenientes también de estudios observacionales han revelado que en los pacientes con enfermedad vascular periférica o ACV, el dejar de fumar se asocia con mejor supervivencia, disminución del riesgo de ACV recurrente, mejoría de la tolerancia al esfuerzo y disminución del riesgo de amputación. El hecho de padecer el paciente un evento coronario agudo –IAM, angina inestable o un procedimiento de revascularización–, lo hace más susceptible al mensaje enfático y recurrente de dejar de fumar, más aún si se hace cuando está hospitalizado.

Por el hecho de que la posibilidad de dejar de fumar está en relación directa con las veces que el médico advierte a su paciente que deje el cigarrillo, en cada visita se debe insistir con el mensaje de abandonar el hábito del tabaco.

Un enfoque multidisciplinario para los casos difíciles incluye advertencias repetidas por parte del médico, tratamiento con drogas –parche de nicotina en los fumadores "pesados" y/o drogas antidepresivas como el bupropión–y envío a un programa formal con expertos en dejar de fumar.

Daños.

Los ECR con parches de nicotina o bupropión en pacientes con enfermedad coronaria estable no mostraron ningún aumento del riesgo de desarrollar eventos cardíacos.

Comentarios.

Hay suficiente evidencia acerca del efecto marcado sobre la mortalidad que tiene el abandono del cigarrillo. Nunca será suficiente el esfuerzo que realice el médico para conseguirlo.

Si un 40% de los pacientes coronarios que fuman dejaran de hacerlo, se reduciría un 20% la mortalidad en la prevención secundaria y un 10% en la población general.

Tratamiento de la hipertensión arterial

No existen ECR que nos permitan conocer el efecto de la disminución de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

La extrapolación de los resultados de los ECR de prevención primaria a estos pacientes con alto riesgo de sufrir un nuevo evento coronario indicaría directa e indirectamente la eficacia de los diuréticos como drogas de primera línea. En los estudios de cohortes la disminución de 5 mmHg de presión diastólica o 10 mmHg de presión sistólica produce una disminución de 35% de riesgo cardiovascular, cualquiera fuera la droga utilizada. *Para más información ver el capítulo de "Hipertensión Arterial".*

Beneficios.

No encontramos revisiones sistemáticas ni ECR diseñados específicamente para conocer el efecto de la disminución de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Los estudios epidemiológicos prospectivos han establecido que, en pacientes que ya habían tenido un IAM, la HTA continuó siendo un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria. Y en los estudios de cohortes la disminución de 5 mmHg de presión diastólica o 10 mmHg de presión sistólica produce una disminución de 35% de riesgo cardiovascular, cualquiera fuera la droga utilizada. Pero es interesante que, de un reciente metaanálisis de Psaty y col. (31) —que incluyó 42 ensayos clínicos controlados y 192.478 pacientes hipertensos— surgió que los diuréticos a bajas dosis fueron mejores que el placebo como estrategia de primera línea para cualquier resultado de punto final: se asociaron con una disminución de los eventos coronarios del 21% (IC 95%, 8% a 31%), insuficiencia cardíaca (IC) RRR 49% (38% - 58%), ACV RRR 29% (19% - 37%), enfermedad cardiovascular (ECV) RRR 19% (8% - 27%) y mortalidad total RRR 10% (4% - 16%).

Ninguna de las otras estrategias de primera línea - β -bloqueantes, IECA, bloqueantes de los canales de calcio (BCC), α -bloqueantes y bloqueantes de los receptores de la angiotensina - fue significativamente mejor que los diuréticos a bajas dosis para cualquier resultado. Comparado con los BCC, los diuréticos a bajas dosis estaban asociados con riesgo menor de: ECV (RRR 6%; 0% a 11%) e IC (RRR 26%, 19% a 33%). Comparados con los IECA tenían un riesgo reducido de: IC (RRR 12%; 4% a 20%), ECV (RRR 6%; 0% a 19%) y ACV (RRR 14%; 3% a 23%). Comparado con los β -bloqueantes tenían un riesgo menor de: ECV (RRR 11%; 2% a 20%). Comparado con los α -bloqueantes reducían el riesgo de: IC (RRR 49%; 40% a 57%) y ECV (RRR 16%; 3% a 25%).

Por lo tanto, los diuréticos a bajas dosis son el tratamiento de primera línea más efectivo para prevenir la ocurrencia de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Daños.

Algunos estudios observacionales han descrito un aumento de la mortalidad en los pacientes en que disminuía marcadamente la presión arterial diastólica. Sin embargo, los ECR en ancianos, ya sea diseñados para controlar la HTA o para tratar la insuficiencia cardíaca, no han encontrado evidencia de curva "J" entre presión diastólica y mortalidad.

Es conocido que los diuréticos pueden producir trastornos electrolíticos (hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia), arritmias cardíacas, hiperuricemia, hiperglucemia e impotencia, pero no contrabalancean sus efectos beneficiosos.

Por lo anteriormente expuesto podemos concluir que, si no se obtiene un control adecuado de la presión arterial cuando se trata a los pacientes como medida de prevención secundaria con β -bloqueantes y eventualmente con IECA, debería agregarse al tratamiento un diurético tiazídico en dosis bajas. *Para más información ver el capítulo de "Hipertensión Arterial".*

Terapia de reemplazo hormonal luego de la menopausia

En el único ECR de terapia de reemplazo hormonal (*HERS*) no se observó evidencia de que esta intervención —que mejora el perfil lipídico de los pacientes— redujera los eventos cardiovasculares mayores en mujeres post-menopáusicas con enfermedad coronaria establecida.

A la luz de la experiencia actual, no es recomendable iniciar terapia de reemplazo hormonal (estrógeno-progesterona) con el propósito de efectuar la prevención secundaria de la enfermedad coronaria.

Beneficios.

Numerosos estudios observacionales han encontrado una disminución franca de los eventos coronarios

en las mujeres que se encontraban bajo terapia de reemplazo hormonal (estrógenos o estrógenos-progesterona) en la menopausia, en comparación con las mujeres que no la recibían. También se ha publicado que la asociación de estrógenos con progesterona es particularmente "fuerte" para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. En este sentido, diferentes series comunicaron que la hormonoterapia sustitutiva redujo entre un 35% a un 80% la recurrencia de eventos cardíacos.

Si la asociación fuera realmente causal, la terapia de reemplazo hormonal sería una importante medida de prevención secundaria en las mujeres post-menopáusicas. Sin embargo, en estudios observacionales, esta asociación pudo haber sido atribuida también a un "sesgo de selección" si las mujeres que eligieron tomar hormonas eran más sanas y tenían un perfil más favorable para enfermedad coronaria que las que no las recibían.

Los estudios observacionales, aún cuando hayan sido realizados en un gran número de pacientes y hayan utilizado complejas técnicas estadísticas de multivariabilidad, no podrían resolver esta incertidumbre. Solamente los ECR pueden establecer la eficacia y la seguridad de la terapia hormonal de reemplazo después de la menopausia para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria.

Hasta hace poco no teníamos ninguna comprobación contundente de su efecto clínico y las recomendaciones en la práctica dependían de la opinión personal del médico tratante en cuanto a su eficacia. Recientemente contamos con evidencias de gran valor para nuestra práctica médica, porque en 1998 fue publicado el primer ECR que investigó el papel del reemplazo hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. El *HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)* (32) incluyó 2.763 mujeres post-menopáusicas: 1.383 fueron asignadas a placebo y 1.380 a estrógeno conjugado equino (0,625 mg) más acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg). La media de edad fue de 66,7 años y el seguimiento promedio de 4,1 años. Al cabo del primer año del estudio, el 82% de las asignadas a tratamiento hormonal lo estaba tomando, y el 75% al finalizar el tercer año.

La incidencia del punto final primario combinado de IAM o muerte por enfermedad coronaria fue similar en ambos grupos: 172 mujeres en el grupo hormonas y 176 mujeres en el grupo placebo, RR 0,99 (IC 95% 0,80 a 1,22; $p=0,91$). El análisis aislado de los eventos tampoco arrojó resultados diferentes (RR de IAM 0,91, IC 95% 0,71-1,17; $p=0,46$, y RR de muerte por enfermedad coronaria 1,24, IC 95% 0,87-1,75; $p=0,23$). La mortalidad por cualquier causa, aunque con una tendencia mayor en las pacientes tratadas, no mostró diferencias significativas: 9,5% en el grupo tratado vs. 8,9% en las asignadas a placebo (RRR 1,08, 0,84-1,35; $p=0,56$).

Esta ausencia de efecto sucedió a pesar de una disminución neta del 11% del colesterol LDL y un aumento del 10% del colesterol HDL en el grupo hormona ($p<0,001$).

Luego de la etapa ciega del ECR, se realizó una etapa abierta de eventos durante 2,1 años, 2.321 mujeres (el 93% de las sobrevivientes) consintieron el seguimiento en el *HERS II* (33). La prescripción de la terapia hormonal de manera abierta fue dejada a la discreción de cada médico, la proporción de al menos 80% de adherencia disminuyó de 81% (año 1) a 45% (año 6) en el grupo randomizado inicialmente a hormonas y de 0% (año 1) a 8% (año 6) en el grupo placebo.

Los eventos por enfermedad coronaria (muerte o IAM no fatal) fueron similares, en el *HERS II*, RR 1,0 (IC 95% 0,77 a 1,29), y en el total (*HERS* y *HERS II*) RR 0,99 (IC 95% 0,84 a 1,17).

Daños.

Una revisión de los estudios observacionales con estrógenos usados por 8 ó más años, reveló un aumento de hasta 8 veces de la posibilidad de desarrollar cáncer de endometrio o de mama (del 25 al 46%).

También, en la mayoría de los estudios observacionales se verificó que el agregado de progesterona a los estrógenos prevenía el cáncer endometrial, pero no así el cáncer de mama. Estos mismos estudios observacionales han mostrado un aumento de 3 a 4 veces de la incidencia de embolismo pulmonar o tromboembolia venosa profunda asociados con el reemplazo hormonal. Sin embargo merece comentarse que, debido a la baja incidencia de tromboembolismo en las mujeres menopáusicas, el aumento absoluto fue de solamente 1 a 2 casos adicionales cada 5.000 pacientes tratadas por año. En el estudio *HERS* se encontró que más mujeres en el grupo hormona experimentaron más eventos tromboembólicos venosos (34 vs.12; RR 2,89, IC 95% 1,50-5,58; p=0,002) y enfermedad vesicular (84 vs. 62; RR 1,38, IC 95% 1,00 a 1,92; p=0,05).

Comentarios.

En conclusión después de 6,8 años de seguimiento la terapia de reemplazo hormonal no disminuye los eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria. A la luz de la experiencia actual, no es recomendable iniciar terapia de reemplazo hormonal (estrógeno-progesterona) con el propósito de efectuar la prevención secundaria de la enfermedad coronaria.

Intervenciones en la dieta y suplementos dietéticos

La revisión sistemática de los ensayos clínicos demuestra que la dieta con pescado graso (2 veces por semana) y el suplemento diario de 1g de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (AGPI n-3)—equivalentes a comer 100 gramos de pescado graso por día— disminuyen la mortalidad debido a una reducción marcada de la muerte súbita por enfermedad coronaria.

La dieta mediterránea (con aumento del ácido α -linolénico) también disminuye la mortalidad total y cardiovascular.

En pacientes con enfermedad coronaria no existe evidencia que apoye la utilización de suplementos de vitamina E.

La utilización de suplementos que contengan β -caroteno debería ser activamente desalentado porque está asociado con un exceso de mortalidad por cualquier causa o mortalidad cardiovascular pequeña, pero significativa.

Dieta baja en grasas.

En 1998 se publicó una revisión sistemática en la que se combinaron los distintos ensayos con dieta de bajo contenido en grasas después de un IAM (34) y no se encontró evidencia de que disminuyera la mortalidad: RRR 6% (IC 95% -6% a +16%).

Luego de esa revisión, en 1999 se publicó el seguimiento a 10 años del ensayo *DART (Diet And Rein-farction Trial)*, que randomizó 2.033 hombres con un IAM reciente a tres ramas de dieta: consejo de comer menos grasas; consejo de comer más fibras provenientes de cereales y consejo de comer, como mínimo, dos porciones de pescado graso por semana (35). En el grupo de consejo de disminuir la grasa de la dieta ésta se redujo poco y no existió disminución en la mortalidad, RRR 3% (IC 95% -27% a +25%).

Dieta alta en fibras.

En el mismo ensayo clínico *DART* (28), a pesar de que el grupo con el consejo de comer más fibras duplicó su ingesta, hubo una tendencia no significativa al aumento de la mortalidad, aumento del riesgo relativo (ARR) 23% (IC 95% -5% a +60%).

Dieta mediterránea.

Un ensayo clínico randomizó 605 pacientes con un IAM reciente a control o dieta mediterránea (más frutas, vegetales, pescado, pan y menos carne) (36). A los 27 meses se interrumpió el estudio por una disminución de mortalidad en el grupo de intervención con dieta mediterránea: RRR ajustado 70% (18% a 89%); el NNT a 2 años fue 25. De todas maneras, el número de muertes fue bajo (20 en el grupo control y 8 en el grupo intervención).

Recientemente se publicó el ensayo clínico *Indo-Mediterranean Diet Heart Study* realizado en la India. Se aleatorizaron 1.000 pacientes que presentaban angina de pecho (n = 105), infarto de miocardio (n = 478), y factores de riesgo mayores o diabetes (n = 417). Se asignaron 499 pacientes a dieta rica en granos enteros, frutas, vegetales, nueces y almendras, y 501 a controles que consumieron una dieta local similar a la etapa I de la dieta prudente del National Cholesterol Education Program (NCEP). El ingreso promedio de ácido α -linolénico fue dos veces mayor en el grupo intervención (1,8 g \pm 0,4 vs. 0,8 g \pm 0,2 por día, p < 0,001).

Los eventos cardíacos totales fueron menores en el grupo intervención con la dieta mediterránea, 7,8% (39/499) vs 15,2% (76/501) RRR 50% (27% - 66%; p < 0,001); así como también sus eventos separados: infarto de miocardio no fatal 4,2% (21/499) vs. 8,6% (43/501) RRR 51% (19% a 71%; p < 0,001), y la muerte súbita 1,2% (6/499) vs. 3,2% (16/501) RRR 63% (6% a 86%; p = 0,015).

Dieta rica en pescado o suplemento de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (AGPI n-3).

En el ensayo *DART* (35) comieron 3 veces más pescado aquellos individuos asignados a su consejo, aún cuando un 14% debió tomar un suplemento de aceite de pescado en cápsulas por no tolerar el pescado de la dieta. Se observó una reducción significativa de la mortalidad a 2 años de seguimiento, 6,8%/año (130/1.906 personas/año) en el grupo control y 4,8%/año (94/1.936 personas/año) en el grupo asignado a dieta rica en pescado, RRR 29%/año (IC 95% 7% a 46%), RRA 2,0%/año (0,5% a 3,5%), NNT 50 personas/año (IC 95% 29 a 200).

En el *GISSI-Prevenzione* (38) 11.324 pacientes que se encontraban dentro de los 3 meses posteriores a un IAM fueron asignados aleatoriamente a recibir durante 3,5 años un suplemento de AGPI n-3 (1 g/día, n=2.836), vitamina E (300 mg/día, n=2.830), ambos (n=2.830) o nada (control, n=2.828). El análisis factorial mostró una mortalidad total del 9,6% (545/5.668) en los pacientes que no recibieron AGPI n-3 y de 8,3% (472/5.666) en los pacientes del grupo AGPI n-3, RRR 14% (IC 95% 3% a 24%); RRA 1,3% (IC 95% 0,25% a 2,35%), NNT 99 (43 a 400). El efecto sobre la reducción de la mortalidad total se debió a una disminución en las muertes cardíacas (RRR 22%, 8% a 35%), a las muertes por enfermedad coronaria (RRR 20%, 4% a 33%) y, fundamentalmente, a la disminución de la muerte súbita, que experimentó una RRR del 26% (IC 95% 7% a 42%).

Si se realiza un metaanálisis con los 3 ensayos publicados, 1 con dieta *DART* y 2 con suplemento (el *SHOT* (39) y el *GISSI-P*), de un 3,2%/año (681/21.035 pacientes/año) de mortalidad en el grupo control se pasa a 2,7%/año (574/21.420 pacientes/año) en los que aumentan el ingreso de AGPI n-3, RRR 17%/año (7% a 25%), RRA 0,54%/año (IC 95% 0,22% a 0,85%), NNT 185 pacientes por año (116 a 454).

β -Carotenos

Beneficios.

En un metanálisis reciente se analizan 8 estudios que incluyeron más de 1.000 pacientes, (40) a 4 estudios los autores los clasifican como de prevención secundaria. El *Heart Protection Study (HPS)*

evaluó el impacto de una combinación de vitaminas antioxidantes (vitamina E 600 mg, vitamina C 250 mg, y β -carotenos 20 mg) en 20.536 pacientes con enfermedad vascular o diabetes, el *Skin Cancer Prevention study (SCP)* evaluó la eficacia en 1.805 pacientes con cáncer de piel no melanoma, el *Alpha-Tocopherol Beta Carotene cancer prevention study (ATBC)* investigó el efecto del β -caroteno, vitamina E, o ambas en 29.133 fumadores hombres de edad mediana, el *Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)* analizó la eficacia y seguridad en 18.314 hombres y mujeres con alto riesgo de cáncer pulmonar por exposición a la abestosis y al cigarrillo.

Cuatro ensayos clínicos con β -carotenos fueron estudios de prevención primaria o eran pacientes de bajo riesgo. El *Age-Related Eye Disease Study (AREDS)* evaluó la seguridad y eficacia de una combinación de antioxidantes (β -caroteno 15 mg, vitamina E 400 UI, y vitamina C 500 mg) en la formación de cataratas y degeneración macular en 4.757 pacientes, el *Nambour Skin Cancer Prevention (NSCP)* investigó el efecto del β -caroteno en el cáncer de piel no melanoma en 1.621 jóvenes, el *Physician Health Study (PHS)* analizó el suplemento con β -caroteno en 22.071 médicos hombres, y el *Women's Health Study (WHS)* asignó a β -caroteno o vitamina E de forma factorial a 39.876 mujeres profesionales de la salud.

En total 138.113 pacientes fueron asignados a tratamiento con β -caroteno o control. La mortalidad total fue de 7,4% en el grupo β -caroteno y 7% en el grupo control, OR 1,07 (IC 95% 1,02 a 1,11; $p = 0,003$). El punto final de muerte cardiovascular se evaluó en 6 ECR (131.551 pacientes) y también fue mayor en el grupo β -caroteno, 3,4% versus 3,1%, OR 1,1 (1,03 a 1,17; $p = 0,003$). El ACV solo se evaluó en 3 ECR (*HPS*, *PHS*, y *WHS*) y no difería con el control, 2,3% vs. 2,3% OR 1,0 (0,91 a 1,09; $p = 0,9$).

Vitamina E.

Beneficios.

Cinco grandes ensayos clínicos de prevención secundaria evaluaron la hipótesis de que la vitamina E podría disminuir el número de eventos coronarios y la mortalidad total.

El *ATBC* ya descrito previamente ($n = 29.133$ pts.) presentó similar mortalidad total (vitamina E 12,3% comparado con 12,1% en control, $p = 0,58$), mortalidad cardiovascular (5,0% vs. 5,2%, $p = 0,46$).

El *CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study)* (41), asignó aleatoriamente 2.002 pacientes con enfermedad coronaria demostrada en la coronariografía a recibir vitamina E (400 mg u 800 mg diarios) o placebo; la mediana de seguimiento fue de 1,4 años. Existió una reducción significativa del punto final combinado (muerte cardiovascular, IAM o ACV) en el grupo vitamina E del 4,0% (41/1.035) en comparación con el 6,6% (64/967) en el grupo placebo. Esto implicó una RRR del 40% (11% a 60%) y una RRA de 2,6% (IC 95% 0,6% a 4,6%); el NNT resultante fue 38 (IC 95% 22 a 167). Las diferencias se explicaron por la menor incidencia de IAM no fatal que se observó en el grupo vitamina E en comparación con los asignados a placebo (14 y 41 pacientes, respectivamente), lo que motivó un RRR del 68% (IC 95% 53% a 89%); en cambio, no había diferencia en la incidencia de muertes por causas cardiovasculares (27 en vitamina E versus 23 en placebo), ARR 18% (IC 95% -38% a +127%). En este ensayo el número de eventos fue pequeño y había desbalances en varias características basales, que dejan el interrogante de si se trataban de grupos verdaderamente comparables.

El estudio italiano *GISSI-Prevenzione* (38), randomizó 11.324 pacientes luego de un IAM asignándolos a vitamina E 300 mg por día o a control. No se observó reducción del resultado combinado de

muerte cardiovascular, IAM o ACV: 10,3% (584/5.664) en el grupo control y 10,1% (571/5.660) en el grupo vitamina E, RRR 2% (IC 95% -10% a +13%).

El multicéntrico *HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)* (42) asignó al azar a 9.541 pacientes >55 años con enfermedad cardíaca o vascular a 400 mg/día de vitamina E o placebo. Se observó un ligero aumento no significativo del punto final en el grupo vitamina E: 15,5% (739/4.780) en el placebo y 16,2% (772/4.761) con la vitamina E, ARR 5% (IC 95% -5% a +16%).

El *HPS* ya descrito previamente ($n = 20.536$ pts.) mostró un leve aumento no significativo de la mortalidad total (14,1% vs. 13,5%, $p = 0,25$) y la mortalidad cardiovascular (8,6% vs. 8,2%, $p = 0,34$), con igual presencia de ACV (5,0% vs. 5,0%, $p = 0,82$).

Si combinamos los 5 estudios de prevención secundaria en un metanálisis que reúne 72.536 pacientes, el tratamiento con vitamina E no está asociado con ninguna mejoría, mortalidad total: grupo con vitamina E 11,9% versus 11,7% en el grupo control, OR 1,02 (0,97 a 1,06), tampoco se observó ninguna mejoría en la mortalidad cardiovascular ni en el ACV.

De esta manera, no existe ningún efecto apreciable con la vitamina E (y la posibilidad de haberlo encontrarlo es baja, por lo menos en estudios con 5 años promedio de seguimiento).

Daños.

No se observaron efectos adversos en los ensayos con dieta y el suplemento de AGPI n-3. Asimismo, el suplemento de vitamina E (hasta 800 mg/día) fue bien tolerado y no se registraron eventos adversos significativos en comparación con el placebo.

El pequeño daño observado con el β -caroteno se debió al riesgo aumentado que se publicó en los estudios *CARET* y *ATBC*, que eran pacientes con alto riesgo de cáncer de pulmón y representan el 34% de toda la muestra. Estos hallazgos son relevantes porque esta dosis de β -caroteno es la comúnmente utilizada en los compuestos polivitamínicos que usan diariamente los pacientes.

Dado los resultados de este metanálisis, la utilización de suplementos que contengan β -caroteno y vitamina A, un metabolito biológicamente activo del β -caroteno, debería ser activamente desalentado porque esta familia de agentes está asociado con un exceso de mortalidad por cualquier causa o mortalidad cardiovascular pequeña, pero significativa.

Comentarios.

De las dietas evaluadas, sólo la dieta con pescado graso durante por lo menos 2 veces por semana y el suplemento de 1 g por día de ácidos grasos poliinsaturados n-3, equivalentes a comer 100 g/día de pescado graso, disminuyeron casi un 20% la mortalidad; como vimos, este beneficio se explicó por una disminución marcada de la muerte súbita por enfermedad coronaria.

La dieta mediterránea también parece ser beneficiosa. No existe evidencia que apoye la utilización de suplementos de vitamina E en pacientes con enfermedad coronaria. La utilización de suplementos que contengan β -caroteno debería ser activamente desalentado porque está asociado con un exceso de mortalidad por cualquier causa o mortalidad cardiovascular pequeña, pero significativa.

Rehabilitación cardíaca y ejercicio

No existe suficiente evidencia actual para afirmar que la rehabilitación y/o el ejercicio aislados disminuyan la mortalidad total o cardiovascular. Sin embargo, en presencia de enfermedad coronaria establecida, los pacientes deberían recibir consejo y educación sobre los factores de riesgo

vascular y las drogas útiles en la prevención secundaria. La rehabilitación ha demostrado ser efectiva para mejorar los síntomas de los pacientes anginosos y su calidad de vida.

Beneficios.

La rehabilitación cardíaca es una intervención múltiple donde además de la realización de los ejercicios programados, el paciente es evaluado y controlado estrechamente, recibe consejo, educación y también modifica sus factores de riesgo. Se encuentran publicadas 3 revisiones sistemáticas (43-45) que identificaron los ECR de rehabilitación y ejercicio luego de un IAM: se encontró de un 20 a un 25% de disminución de la mortalidad cardiovascular en el grupo intervención. La última revisión identificó 22 ECR que incluyeron 4.554 pacientes con IAM reciente y un seguimiento medio de 3 años; el resultado fue similar, con un 20% de disminución significativa de la mortalidad total, una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular de un 22% y del re-infarto fatal de un 25%; no se observaron diferencias en la incidencia del re-infarto no fatal. Sin embargo una revisión más reciente (46), publicada en 1995, en pacientes que realizaban rehabilitación solamente con ejercicio, mostró que esta actividad tuvo un escaso efecto sobre la mortalidad por cualquier causa o sobre el IAM no fatal, y sólo un pequeño beneficio en cuanto a la angina de pecho.

Daños.

Ninguno de los estudios citados publicó aumento en el riesgo de IAM, arritmias graves u otros resultados cardiovasculares adversos.

Se conoce por cohortes de seguimiento longitudinal que la frecuencia de resultados adversos como síncope, arritmia grave, IAM o muerte súbita es tan baja como 2 a 3 eventos por cada 100.000 pacientes/hora de rehabilitación. Los eventos fatales oscilan entre 1 cada 116.400 a 784.000 pacientes/hora (46).

Comentarios.

Hay que tener en cuenta que los grupos en rehabilitación cardíaca recibieron más intervenciones que disminuían sus factores de riesgo cardiovascular y probablemente aumentaron la incidencia de tratamiento con drogas de probada eficacia para bajar la mortalidad (aspirina, β -bloqueantes e hipolipemiantes). Por otro lado, estas revisiones incluyeron ensayos clínicos realizados antes de la difusión de los trombolíticos, β -bloqueantes o IECA: de este modo, es altamente posible que sus pacientes no sean representativos de los que actualmente se tratan en prevención secundaria.

Bibliografía

- Norris RM on behalf of the United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts. 1944-5. *BMJ* 1998;316:1065-1070.
- Morrison C, Woodward M, Leslie W y col. Effect of socioeconomic group on incidence of, management of, and survival after myocardial infarction and coronary death: analysis of community coronary event register. *BMJ* 1997;314:541-546.
- Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ* 1998;316:838-842.
- Yusuf S, Wittes J, Freidman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: treatment following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-2093.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Antiplatelets Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Juul-Moller S, Evaradsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-1424.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: met-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187.
- EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *European Heart Journal* 1997;18:1569-1582.
- Investigadores estudio PRESEA. Prevención secundaria en la Argentina. Estudio PRESEA. *Revista Argentina de Cardiología* 2000;68:817-825.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-2067.
- Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
- Smith P, Amesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-152.
- Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-162.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blinded trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-396.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT y col. For the Combination Hemotherapy And Mortality Prevents (CHAMP) Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:557-563.
- OASIS Investigators. Effect of long-term, moderate intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:475-484.
- van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA y col. For the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. *Lancet* 2002; 360:109-113.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P y col. Warfarin, aspirin, of both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974.)
- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
- Freemantle N, Cleland J, Young P y col. b Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.)
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya La y col. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.

27. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:4-22
28. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, y col. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630
29. Rubins HB, Robins SJ, Collins D y col., Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
30. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-27.
31. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD y col. Health outcomes associated with various antihypertensives therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
32. Hulley S, Grady D, Bush T y col. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
33. Grady D, Herrington D, Bittner V y col. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormonal therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
34. NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effective Health Care* 1998;4: Number 1.
35. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF y col. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-761.
36. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N y col. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-1459.
37. Singh RA, Dubnov G, Niaz MA y col. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. *Lancet* 2002; 360:1455-1461.
38. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
39. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K y col. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996;77:31-36.
40. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK y col. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361:2017-2023
41. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM y col. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 1996;347:781-786.
42. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-160.
43. Oldridge NB, Guyatt GH, Fisher MS y col. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-950.
44. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S y col. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-244.
45. Berlin JA, Colditz G A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:612-628.
46. Wenger NK, Froelicher NS, Smith LK y col. Cardiac rehabilitation and secondary prevention. Rockville, Maryland: Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung and Blood Institute, 1995.