

# **PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGIA CARDIOVASCULAR DE LA  
SOCIEDAD VALENCIANA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**COORDINADOR****Carlos Fluixá Carrascosa****AUTORES**

Asunción Ajenjo Navarro

Alvaro Bonet Plá

Maria Pilar Botija Yagüe

Carlos Fluixá Carrascosa

Antonio Fornos Garrigós

María Franch Taix

Victoria Gosalbes Soler

Antonio Maiques Galán

Raquel Sanchez Vañó

Carlos Sanchís Doménech

Dario Sanmiguel Cervera

Francisco Javier Valderrama Zurrian

Manuela Vicente Cañizares

**AÑO: 2010****ISBN: SOLICITADO**

## **INDICE**

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>RESUMEN RECOMENDACIONES.</b>	<b>8</b>
2.1	ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES.	8
2.1.1	ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA)	8
2.1.2	DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST).	8
2.1.3	DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST).	8
2.1.4	DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP)	9
2.2	B-BLOQUEANTES	9
2.3	INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAs) y ARA II	9
2.4	ESTATINAS	9
2.5	OTROS FÁRMACOS	10
2.6	CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	11
2.6.1	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	11
2.6.2	TABAQUISMO	12
2.6.3	DIABETES MELLITUS	12
2.6.4	OBESIDAD	12
2.6.5	EJERCICIO FISICO	12
2.7	ABORDAJE ASPECTOS PSICOLOGICOS.	13
<b>3</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>MANEJO FARMACOLÓGICO.</b>	<b>20</b>
4.1	ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES.	20
4.1.1	ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA).	20
4.1.2	DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST).	22
4.1.3	DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST).	23
4.1.4	DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP)	24
4.1.5	INTERACCIÓN DEL CLOPIDOGREL E INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES....	26

4.2	B-BLOQUEANTES .....	27
4.3	INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAs). Y ARA II	29
4.4	ESTATINAS.....	31
4.5	OTROS FÁRMACOS .....	34
4.5.1	OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES.....	34
4.5.2	EPLERENONA .....	39
4.5.3	IVABRADINA.....	40
4.5.4	TRIMETAZIDINA.....	41
4.5.5	OTROS.....	42
<b>5</b>	<b>CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. ....</b>	<b>46</b>
5.1	HIPERTENSION ARTERIAL.....	46
5.1.1	BETABLOQUEANTES.....	48
5.1.2	BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.....	49
5.1.3	ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO.....	49
5.1.4	DIURÉTICOS .....	50
5.1.5	LAS MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA.....	51
5.1.6	RIESGOS.....	51
5.2	TABAQUISMO.....	52
5.2.1	CONSEJO ANTITABACO.....	53
5.2.2	INTERVENCIONES PSICOSOCIALES PARA EL ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR.....	54
5.2.3	TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA.....	54
5.2.4	OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS PARA DEJAR DE FUMAR.....	56
5.2.5	RIESGOS.....	57
5.3	DIABETES MELLITUS.....	58
5.3.1	OBJETIVOS DE CONTROL.....	58
5.3.2	FÁRMACOS .....	59
5.4	OBESIDAD.....	61
5.4.1	OBJETIVO.....	62
5.4.2	INTERVENCIÓN:.....	62
<b>6</b>	<b>REHABILITACION CARDIACA INTEGRAL. ....</b>	<b>64</b>
6.1	FASES DE LA REHABILITACION CARDIACA.....	65
6.2	EJERCICIO FÍSICO. BENEFICIOS Y EFECTOS PERJUDICIALES.....	66
6.3	ABORDAJE ASPECTOS PSICOLÓGICOS.....	72
6.4	OTROS ASPECTOS.....	73

6.4.1	<i>REINCORPORACIÓN LABORAL</i> .....	73
6.4.2	<i>RELACIONES SEXUALES</i> .....	74
	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>77</b>

## **1 INTRODUCCIÓN**

M. Franch, D. Sanmiguel, C. Fluixá.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en España. En el año 2007 ocasionaron 124.126 muertes, lo que supone el 32,2% de todas las defunciones (el 46% en varones y el 54% en mujeres).

El 60% de la mortalidad cardiovascular total corresponde a la cardiopatía isquémica (CI) y a la enfermedad cerebrovascular (30% para la enfermedad coronaria y 26,6% para el ictus). Respecto a la CI, el infarto agudo de miocardio (IAM) origina el 64% de todas las defunciones; se ha estimado que más de un tercio de los pacientes con IAM muere antes de llegar al hospital<sup>1, 2</sup>.

La CI puede presentarse en diferentes *formas clínicas* que incluyen además de la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita:

- Angina de pecho estable o Angina crónica estable
- Síndrome coronario agudo (SCA) que incluye:
  - \* Angina inestable
  - \* Infarto de miocardio (IAM)

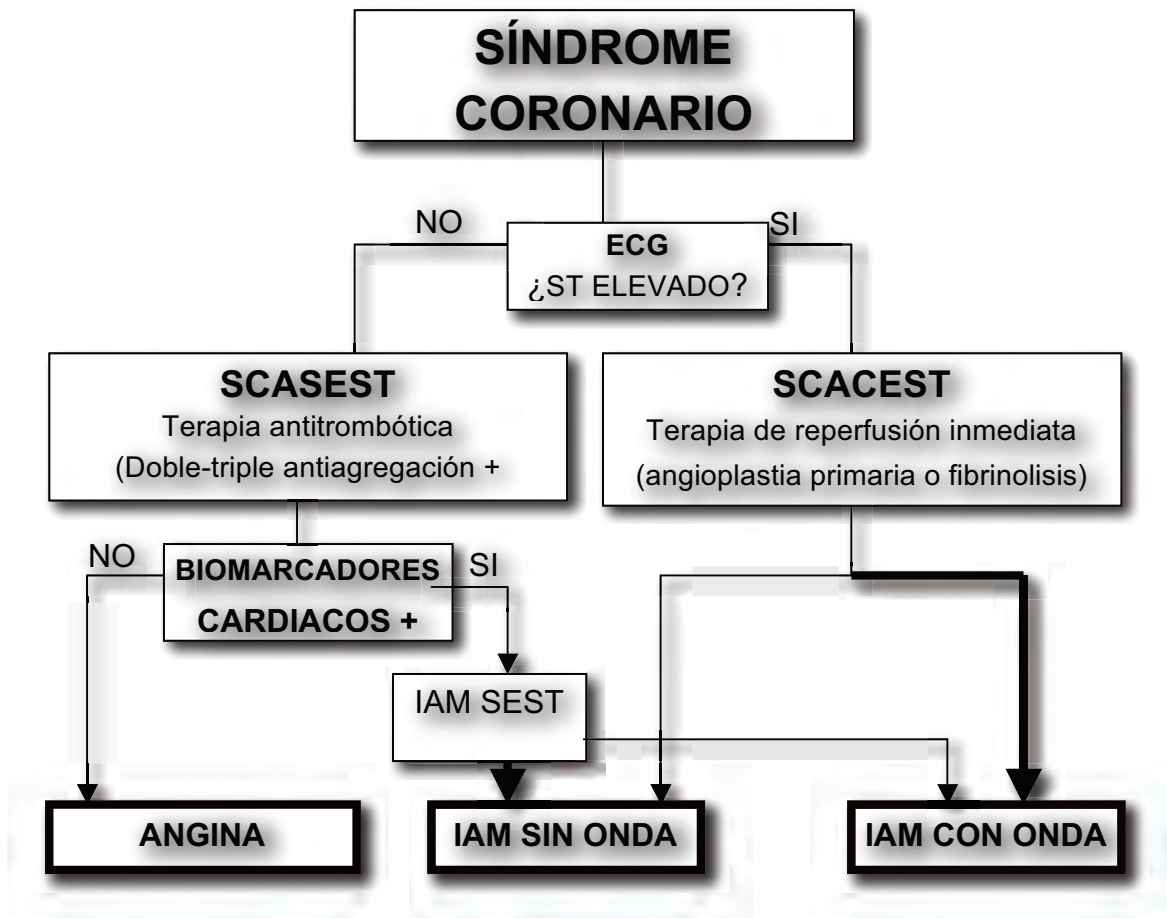
Relacionando dicha clasificación clínica con el proceso fisiopatológico de la enfermedad arterial coronaria podemos resumir que éste puede ocurrir de dos formas: la aterosclerosis produce un estrechamiento luminal progresivo y gradual (Angina crónica estable), o bien se produce una oclusión coronaria rápida (SCA), parcial (SCA sin elevación del segmento ST–SCASEST) o completa (SCA con elevación del segmento ST–SCACEST). Dicha oclusión se produce por rotura o erosión de la placa aterosclerótica, con distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal, que dan lugar a una infraperfusión miocárdica.

Las alteraciones del electrocardiograma y las concentraciones de troponina en presencia de isquemia sintomática nos ayudarán a la clasificación inicial del SCA, básico para la actuación inmediata en el proceso agudo y que podemos ver de forma esquemática en la figura 1<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup>. El tratamiento y seguimiento en AP de los tres últimos diagnósticos son el objetivo de esta guía.

En las ediciones anteriores de esta guía, el objetivo fundamental fue el manejo del paciente post IM en atención primaria. La clasificación actual del IM dentro de la entidad SCA, la nueva definición de IM (basada en cambios electrocardiográficos, marcadores biológicos de alta sensibilidad así como técnicas de imagen), los similares objetivos a conseguir en el paciente con CI y el papel fundamental del médico de familia en prevención secundaria en cualquiera de estas entidades, justifica integrar en la misma guía el manejo del paciente con CI y no sólo el del paciente post IM. La intención pues de esta guía es clarificar el papel del médico de atención primaria en la CI crónica especificando en su caso la evidencia del tratamiento y manejo diferenciador de entidades específicas de la CI.



FIGURA 1: Síndrome Coronario Agudo



*En líneas más gruesas las vías de evolución más frecuentes. SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST, SCACEST: SCA con elevación del segmento ST. IAM: Infarto agudo de miocardio. IAM SEST: IAM sin elevación del segmento ST.*



## **2 RESUMEN RECOMENDACIONES.**

### **2.1 ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES.**

#### **2.1.1 ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA).**

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un IM deben recibir de forma rutinaria e indefinidamente AAS a dosis entre 75 y 150 mg/día.
<b>A</b>	El clopidogrel a dosis de 75 mg/día es una alternativa efectiva y segura en aquellos pacientes que no toleran o está contraindicado el AAS.

#### **2.1.2 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST).**

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCASEST deben recibir 75 mg/día de clopidogrel durante 12 meses y AAS a dosis bajas (75-162 mg/día). A partir de entonces se debe continuar con el tratamiento estándar a menos que exista otra indicación para la terapia dual.
----------	---

#### **2.1.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST).**

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCACEST, y hayan iniciado la doble terapia en las primeras 24 horas después del SCA, deben continuar la misma al menos durante cuatro semanas. A partir de entonces se debe continuar con el tratamiento estándar a menos que exista otra indicación para la terapia dual.
----------	---

#### **2.1.4 DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP)**

<b>A</b>	En todos los pacientes sometidos a ICP debe administrarse AAS de manera indefinida a dosis de 75-162 mg./día combinado con clopidogrel a dosis de 75 mg./día durante 1 mes (e idealmente 1 año) si se implanta un stent metálico y al menos 12 meses si se implanta un stent recubierto (en pacientes que no presentan un riesgo elevado de hemorragia).
----------	--

#### **2.2 B-BLOQUEANTES**

<b>A</b>	Todas las personas que han sufrido un infarto deben recibir tratamiento con BB a menos que existan contraindicaciones
----------	---

#### **2.3 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAs) y ARA II**

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCA independientemente del estado de su función ventricular izquierda, deben recibir tratamiento con un IECA.
<b>A</b>	En pacientes con intolerancia o en los que están contraindicados los IECAs, los ARA II constituyen una alternativa eficaz y segura a estos.

#### **2.4 ESTATINAS**

<b>A</b>	Todas las personas que han sufrido un infarto deben recibir tratamiento con estatinas a menos que existan contraindicaciones.
<b>A</b>	El objetivo en pacientes que han sufrido un IAM debe ser alcanzar niveles de C-LDL por debajo de los 100 mg/dl
<b>A</b>	Reducciones de C-LDL por debajo de los 70 mg/dl pueden ser razonables.

## **2.5 OTROS FÁRMACOS**

### OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

<b>A</b>	Los otros fármacos hipolipemiantes distintos a las estatinas en monoterapia no son de primera elección para el tratamiento de la dislipemia
<b>B</b>	La asociación de los otros fármacos hipolipemiantes con estatinas podrían constituir una opción válida en caso de no alcanzar objetivos terapéuticos en monoterapia con estatinas

### EPLERENONA

<b>A</b>	Deberían recibir eplerenona a dosis inicial de 25 mg al día los pacientes con SCA sin disfunción renal significativa o hiperpotasemia, en adición a IIECA/ARA II y betabloqueantes, que tengan un FEVI < 40% y síntomas de IC (Insuficiencia cardiaca) o diabetes.
----------	--

### IVABRADINA

<b>B</b>	En pacientes con angina crónica estable en caso de intolerancia o contraindicación a los betabloqueantes podría ser útil el tratamiento con ivabradina
----------	--

### TRIMETAZIDINA

<b>B</b>	Podría utilizarse trimetazidina como terapia añadida o de sustitución en caso de intolerancia al tratamiento convencional antianginoso. La dosis recomendada es de 20 mg cada 8 horas
----------	---

TSH

<b>A</b>	La TSH NO debe ser utilizada para reducir el riesgo de coronariopatía en prevención secundaria.
----------	---

## **2.6 CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

### **2.6.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

<b>A</b>	Los betabloqueantes son los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA en el paciente con cardiopatía isquémica
<b>A</b>	Los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y padecen HTA, con o sin disfunción ventricular deben recibir tratamiento con inhibidores de la ECA. Si existe intolerancia a los mismos se utilizará un bloqueador de los receptores de la angiotensina II
<b>B</b>	Los calcioantagonistas se pueden utilizar en los pacientes que han sufrido un IM si son necesarios para el tratamiento de la HTA.
<b>B</b>	Como alternativa a los betabloqueantes, en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica, se pueden utilizar calcioantagonistas como: verapamilo, nifedipino GITS y amlodipino.
<b>B</b>	Los pacientes con angina estable, el tratamiento de elección son los betabloqueantes. Si es necesario, para el control de los síntomas o para alcanzar niveles objetivo de PA se asociará un calcioantagonista dihidropiridínico.
<b>C</b>	El tratamiento con diuréticos, es una alternativa válida, para asociar a otros fármacos para alcanzar objetivos de PA en la cardiopatía isquémica.
<b>C</b>	Las modificaciones de estilo de vida deben estar presentes desde el inicio como parte del tratamiento de los enfermos con cardiopatía isquémica e HTA.

### 2.6.2 TABAQUISMO

<b>A</b>	Los pacientes que han sufrido un IM deben abandonar el hábito tabáquico
<b>A</b>	Debe darse consejo antitabaco a todo paciente con IM.
<b>A</b>	Si el paciente es incapaz de dejar de fumar, se le ofrecerá apoyo farmacológico, siempre que no haya contraindicaciones y dentro de un programa de intervención global de abandono del tabaco.  La terapia sustitutiva con nicotina puede ser recomendada en los fumadores importantes (más de 15 cigarrillos/día) como estrategia para dejar de fumar.

### 2.6.3 DIABETES MELLITUS

<b>B</b>	En pacientes con ECV previa el objetivo de control de la DM debe ser una HbA1C < 7%
<b>B</b>	En pacientes con ECV la utilización de rosiglitazona está contraindicada, debiéndose utilizar con precaución la pioglitazona
<b>A</b>	Los pacientes con diabetes que han recibido terapia intensiva con insulina tras un IAM en el hospital, deben continuar con terapia intensiva a medio plazo.

### 2.6.4 OBESIDAD.

<b>B</b>	Debe recomendarse la reducción de peso en los pacientes obesos con CI.
----------	--

### 2.6.5 EJERCICIO FISICO.

<b>A</b>	El entrenamiento físico debe ofrecerse a todo paciente que ha sufrido un IAM.
----------	---

**2.7 ABORDAJE ASPECTOS PSICOLÓGICOS.**

<b>A</b>	Debe descartarse ansiedad y/o depresión utilizando los tests adecuados en todos los pacientes que han padecido un IAM.
<b>A</b>	Todos los pacientes que han padecido un IAM y han sido diagnosticados de depresión deben ser tratados.

### 3 METODOLOGÍA

V.Gosalbes, M. Franch, C. Fluixá.

Actualmente, la implantación de programas de control de los diversos FRCV en el ámbito de la Atención Primaria (AP) destinados a la prevención primaria de la ECV es amplia; sin embargo, no ocurre lo mismo en prevención secundaria.

El presente documento ha tratado de actualizar la anterior Guía y reunir las mejores evidencias disponibles hasta el momento.

Para ello se siguieron los siguientes pasos:

1.- Formulación de las preguntas clínicas que respondieran a las cuestiones planteadas en el manejo en AP de los pacientes que han sufrido un IM de bajo riesgo.

2.- Búsqueda de las evidencias existentes. Se ha realizado una búsqueda de nuevas evidencias desde Enero del 2005 hasta Enero 2010.

A.- Se identificaron aquellas guías de práctica clínica (GPC) nacionales e internacionales accesibles en Internet y que habían seguido una metodología explícita en su elaboración. Utilizándose las siguientes GPC:

- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598–1660 doi:10.1093/eurheartj/eh1m61
- Smith S, Allen J, Blair S, Bonow R, Brass L, Fonarow G, et al . AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-2372 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
- Antman E, Armstrong P, Halasyamani L. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration



With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:296-329 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209.

- Cooper A, Skinner J, Nherera L, Feder G, Ritchie G, Kathoria M, et al (2007) Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. EN URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48FullGuideline.pdf>.
  - HYPERTENSION. Management in adults in primary care: pharmacological update. This is a pharmacological update of NICE Clinical Guideline 18 (published August 2004, see [www.nice.org.uk/CG018](http://www.nice.org.uk/CG018)). En URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>.
  - National Collaborating Centre for Primary Care and the Centre for Public Health Excellence at NICE. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. En URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43NICEGuideline.pdf>.
  - Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005. Jun; 26 (11): 1115-40
  - 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105-1187
  - NICE public health guidance 10. Smoking cessation services. Issue date: February 2008
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A National Clinical Guideline. February 2007
- B.- Además se utilizaron los siguientes informes técnicos y fuentes de información:

- Lancaster T, Stead L, Sigaly C, Sowden A, West R. Cochrane Tobacco Addiction Group. In URL: [http://www.dphpc.ox.ac.uk/cochrane\\_tobacco/reviews.html](http://www.dphpc.ox.ac.uk/cochrane_tobacco/reviews.html) (visitada 9-02-2009).
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care January 2010 33:S11-S61; doi:10.2337/dc10-S011.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.

C.- Con el fin de actualizar la bibliografía y responder a aquellas cuestiones que faltaban se realizó una búsqueda bibliográfica primaria en Medline y la Cochrane Library y una búsqueda secundaria de las referencias de los documentos antes citados.

3.- Evaluación de las evidencias y elaboración de las recomendaciones.

En la versión anterior se utilizó los criterios SIGN para establecer la calidad de los estudios y la fuerza de recomendaciones.

En la actual edición hemos considerado, por su fácil interpretación y su orientación al paciente, utilizar las recomendaciones de los criterios SORT<sup>8</sup>.

Las recomendaciones fueron revisadas y evaluadas según los criterios del SORT.

<b>Fuerza de la recomendación</b>	<b>Definición</b>
A	Recomendación basada en evidencias consistentes y de buena calidad, orientadas al paciente*
B	Recomendación basada en evidencias inconsistentes o de limitada calidad, orientadas al paciente*
C	Recomendación basada en consensos, práctica habitual, opinión, evidencias orientada a la enfermedad*, o series de casos para estudios de diagnóstico, tratamiento, prevención o cribado

(\*) Evidencia de los resultados orientados al paciente que son de interés para los pacientes: morbilidad, mortalidad, mejora de la sintomatología, reducción de costes y calidad de vida. Evidencia de los resultados orientados a enfermedades, ya sean intermedias, fisiológicas o estados alternativos, que refleje, o no, mejoras en los resultados de los pacientes (p. ej., presión arterial, análisis bioquímico de la sangre, función fisiológica, hallazgos patológicos).

### Calidad de los estudios

<b>Calidad del estudio</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Tratamiento/ prevención/cribado</b>	<b>Pronóstico</b>
Nivel 1: evidencias de buena calidad, orientadas al paciente	Reglas de decisión clínica validadas. Revisión sistemática o metaanálisis de excelente calidad. Estudios de cohortes de excelente calidad+.	Revisión sistemática o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, con resultados consistentes. Ensayos clínicos aleatorizados de excelente calidad++. Estudio «todo o nada»\$.	Revisión sistemática o metaanálisis de estudios de cohortes de buena calidad. Estudio de cohortes prospectivo con un buen seguimiento.

Calidad del estudio	Diagnóstico	Tratamiento/ prevención/cribado	Pronóstico
Nivel 2: evidencias de calidad limitada, orientadas al paciente	Reglas de decisión clínica no validadas. Revisiones sistemáticas o metaanálisis de baja calidad, o estudios con resultados inconsistentes. Estudios de diagnóstico de cohortes de baja calidad o de casos y controles §.	Revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos de baja calidad o de estudios con resultados inconsistentes. Ensayos clínicos de baja calidad. Estudios de cohortes. Estudio de casos y controles.	Revisiones sistemáticas o metaanálisis de estudios de cohortes de baja calidad o con resultados inconsistentes. Estudio de cohortes retrospectivo o prospectivo con un seguimiento deficiente. Estudios de casos y controles. Serie de casos.
Nivel 3: otras evidencias	Guías de consenso, extrapolaciones de datos de otras poblaciones, práctica habitual, opinión, evidencias orientadas a enfermedades (sólo resultados intermedios o fisiológicos), o series de casos en estudios de diagnóstico, tratamiento, prevención o cribado.		

+*Estudios de cohortes de diagnóstico de excelente calidad: diseño de cohortes, tamaño muestral adecuado, rango adecuado de pacientes, con enmascaramiento y un estándar de referencia consistente y bien definido.*

++*Ensayo clínico aleatorizado de excelente calidad: ubicación oculta, con enmascaramiento si es posible, análisis por intención de tratar, poder estadístico adecuado, seguimiento adecuado (superior al 80%).*

§ *En un estudio «todo o nada», el tratamiento origina un cambio importante en los resultados, como los antibióticos para la meningitis o la intervención quirúrgica para la apendicitis, que concluyen prematuramente el ensayo clínico aleatorizado.*

### **Consistencia entre estudios**

#### Consistente:

La mayoría de estudios obtuvieron conclusiones similares o por lo menos coherentes (por coherencia se entiende que las diferencias pueden explicarse), existen revisiones sistemáticas de alta calidad o actualizadas, o metaanálisis, que apoyan la recomendación.

**Inconsistente:**

Variación considerable entre los resultados de los estudios y falta de coherencia o si hay revisiones sistemáticas de alta calidad o actualizadas, o metaanálisis, no tienen pruebas consistentes que apoyen la recomendación.

## **4 MANEJO FARMACOLÓGICO.**

### **4.1 ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES.**

D. Sanmiguel, A. Fornos, M. Vicente.

#### **4.1.1 ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA).**

<b>1<sup>++</sup></b>	La administración de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma inmediata en la fase aguda del IM y su mantenimiento diario consigue una reducción del número de reinfartos, mortalidad por causas cardiovasculares y mortalidad global <sup>9</sup> .
<b>1<sup>++</sup></b>	El clopidogrel reduce los eventos vasculares en un 10 % comparado con el AAS, y es una alternativa tan segura y efectiva como el AAS para aquellos pacientes que no toleran o está contraindicada la administración de AAS <sup>10</sup> .

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un IM deben recibir de forma rutinaria e indefinidamente AAS a dosis entre 75 y 150 mg/día.
<b>A</b>	El clopidogrel a dosis de 75 mg/día es una alternativa efectiva y segura en aquellos pacientes que no toleran o está contraindicado el AAS.

Se ha establecido que la administración de AAS de forma inmediata en la fase aguda del IM y su mantenimiento diario consigue una reducción del número de reinfartos, mortalidad por causas cardiovasculares y mortalidad global; la dosis óptima debe oscilar entre 75 y 150 mg/día<sup>9</sup>. Se estima que el tratamiento antiagregante previene 18 infartos no fatales, 5 ictus no mortales y 14 muertes vasculares por cada 1000 personas tratadas durante 2 años<sup>11</sup>.

El clopidogrel reduce los eventos vasculares en un 10 % comparado con el AAS, y es una alternativa tan segura y efectiva (a dosis de 75 mg/día) como el AAS para aquellos pacientes que no toleran o está contraindicado el AAS<sup>12</sup>. Estudios con otros antiagregantes (sulfinpirazona<sup>13, 14</sup>, asociación AAS-dipiridamol<sup>15</sup>, ticlopidina<sup>16</sup>,

<sup>17, 18)</sup> han demostrado beneficio en la prevención secundaria, aunque en ninguno de ellos se supera el del AAS.

La anticoagulación oral de baja intensidad; con Razón Internacional Normalizada (INR) < 1,5, añadida al AAS no produce ningún beneficio adicional<sup>19</sup>. Un metanálisis<sup>20</sup> en pacientes con enfermedad coronaria sugiere que la anticoagulación intensa o moderada con warfarina combinado con AAS parece ser superior a AAS en monoterapia pero con un incremento superior al doble en el riesgo de provocar hemorragias clínicamente significativas. Un EC<sup>21</sup> 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/día), fue superior a AAS en monoterapia (160 mg/día) en disminuir de forma significativa la incidencia de reinfarto no fatal y eventos tromboembólicos (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 del AAS en monoterapia) cuyos resultados no permiten concretar el beneficio de dicha asociación. Sin embargo, en aquellos pacientes con IAM establecido y con alto riesgo de embolismo sistémico o pulmonar secundario a grandes infartos anteriores, disfunción ventricular severa, insuficiencia cardiaca congestiva, historia de TEP previo o trombofilia, trombo mural demostrado por ecocardiografía, fibrilación auricular persistente, inmovilización prolongada u obesidad marcada deben de ser anticoagulados con heparina a dosis plenas seguida de anticoagulación oral (INR 2.0 a 3.0) durante tres meses al menos<sup>22</sup>.

#### RIESGOS

El principal riesgo de la terapia con AAS a largo plazo es la hemorragia gastrointestinal, la mayoría de las cuales no son mortales. La odds-ratio (OR) frente a placebo es de 1.68, con un número necesario de pacientes a tratar para presentar un efecto adverso (NNH) de 248 por año. Existe una mayor probabilidad de producir una hemorragia digestiva con dosis superiores a 325 mg/día, pero no existen diferencias por debajo de esta cantidad. No existen evidencias de que las formulaciones de liberación modificada reduzcan la incidencia de hemorragia digestiva<sup>23</sup>.



El efecto adverso mas importante por mortalidad e incapacidad que produce es la hemorragia intracraneal; sin embargo, el exceso de riesgo absoluto es igual o menor de uno por 1000 personas y año.

Las indicaciones para el empleo de gastroprotección en pacientes antiagregados son las siguientes:

- Mayores de 70 años
- Antecedentes de úlcera gastro-duodenal o Hemorragia digestiva alta
- Uso conmitante de AINEs o corticoides.
- Tratamiento con dos antiagregantes

En aquellos pacientes con una historia de hemorragia digestiva inducida por AAS, cuyas úlceras estén ya curadas y con test para la detección de Helicobacter Pilory negativos, deben ser tratados con dosis plenas de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dosis bajas de AAS. También debe emplearse un IBP junto con AAS en pacientes con historia de dispepsia<sup>24</sup>.

#### **4.1.2 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST).**

<b>1<sup>++</sup></b>	La administración de clopidogrel en la fase aguda del SCASEST y su mantenimiento diario durante 12 meses en combinación con AAS de forma indefinida, consigue una reducción en la mortalidad por causas cardiovasculares, IM no fatal e ictus <sup>25, 26,27</sup> .
-----------------------	--

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCASEST deben recibir 75 mg/día de clopidogrel durante 12 meses y AAS a dosis bajas (75-162 mg/día). A partir de entonces se debe continuar con el tratamiento estándar a menos que exista otra indicación para la terapia dual.
----------	---

En el estudio CURE<sup>25</sup>, ensayo clínico aleatorizado a doble ciego con 12562 pacientes con SCASEST, la combinación de AAS y clopidogrel comparado con la administración de AAS en monoterapia dio lugar a un descenso estadísticamente significativo de la incidencia en el objetivo primario de mortalidad combinada por causas cardiovasculares, IM no fatal e ictus de 9.3% y 11.4% respectivamente con

la consiguiente reducción del riesgo relativo del 20% (IC 95%,10-28,  $p<0.001$ ) en un seguimiento entre 3-12 meses (media de 9 meses).

### **RIESGOS**

La incidencia de hemorragias mayores y menores fue más elevada en el grupo de clopidogrel en combinación con AAS (3.7 %) comparado con AAS en monoterapia (2.7 %) (RR 1.3; IC 95 %, 1.13 -1.67).

No hubo diferencias en cuanto hemorragias fatales, hemorragias que precisaran intervención quirúrgica ni ictus hemorrágicos en ambos grupos comparados.

### **4.1.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST).**

<b>1<sup>++</sup></b>	La administración de clopidogrel en la fase aguda del SCACEST y su mantenimiento diario durante 4 semanas en combinación con AAS consigue una reducción en la mortalidad por causas cardiovasculares, IM no fatal y ictus <sup>28,29,30</sup> .
-----------------------	---

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCACEST, y hayan iniciado la doble terapia en las primeras 24 horas después del SCA, deben continuar la misma al menos durante cuatro semanas. A partir de entonces se debe continuar con el tratamiento estándar a menos que exista otra indicación para la terapia dual.
----------	---

En el estudio COMMIT-CCS-2<sup>29</sup> se incluyeron 45857 pacientes con SCACEST asignándose aleatoriamente a la administración de 75 mg/día de Clopidogrel o placebo, además de los 162 mg/día de AAS. El tratamiento farmacológico del estudio debía mantenerse hasta el alta hospitalaria o hasta llegar a las 4 semanas (la duración media del tratamiento fue de 14.9 días). La variable de valoración principal, formada por la combinación de muerte, reinfarto e ictus, se redujo del 10% existente en el grupo placebo al 9,2% en el grupo clopidogrel (OR 0,91 [IC del 95 % 0,86-0,97];  $p=0.02$ ).

En el estudio CLARITY-TIMI<sup>30</sup> se incluyeron 3491 pacientes con SCACEST y se les asignó aleatoriamente clopidogrel y placebo. La variable de valoración principal de la eficacia, formada por la combinación de la presencia de una oclusión del la

arteria responsable del infarto en la angiografía, muerte en el IM recurrente antes de la angiografía, se produjo en un 21.7% de los pacientes del grupo placebo y en el 15.0% de los del grupo de clopidogrel (OR 0,64 [IC del 95% 0,53 a 0,76];  $p < 0.01$ ).

Ambos estudios han aportado una evidencia indicativa del efecto beneficioso de la adición de clopidogrel al tratamiento con AAS. En Agosto de 2006, la FDA autorizó el uso de clopidogrel para el tratamiento de pacientes con SCACEST y las guías más recientes ya han actualizado dichas recomendaciones<sup>31</sup>.

#### **4.1.4 DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP)**

<b>1<sup>+</sup></b>	La administración AAS de forma indefinida tras ICP y combinado con clopidogrel durante un periodo determinado en función del tipo de stent utilizado, reduce la tasa de episodios isquémicos cardiovasculares <sup>32,33,34</sup> .
----------------------	---

<b>A</b>	En todos los pacientes sometidos a ICP debe administrarse AAS de manera indefinida a dosis de 75-162 mg./día combinado con clopidogrel a dosis de 75 mg./día durante 1 mes (e idealmente 1 año) si se implanta un stent metálico y al menos 12 meses si se implanta un stent recubierto (en pacientes que no presentan un riesgo elevado de hemorragia).
----------	--

Los procedimientos de revascularización coronaria mediante ICP han revolucionado el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Actualmente la mayor parte de los procedimientos de ICP se llevan a cabo con la implantación de stents. Uno de los potenciales y graves problemas de los stents es la posibilidad de trombosarse, siendo la causa más importante la discontinuación del tratamiento antiagregante. Todo paciente que ha sido sometido a procedimientos de ICP debe recibir de forma indefinida tratamiento con AAS a dosis antiagregantes. A pesar de ello el tratamiento sólo con AAS no es suficiente para prevenir la trombosis del stent y precisa combinar con clopidogrel. La duración de la doble antiagregación varía en función del tipo de stent implantado. Existen principalmente 2 tipos de stents, los llamados metálicos, convencionales o no recubiertos y los recubiertos de fármacos antiproliferativos o liberadores de fármacos. La recomendación general

sigue siendo mantener el clopidogrel durante 1 mes tras la implantación de un stent no recubierto y al menos 12 meses tras la implantación de stent recubierto. Esta última recomendación de prolongar la doble antiagregación está apoyada por el hecho de que la mayoría de trombosis descritas en los stents recubiertos suceden entre el primer mes tras el implante del stent y el año comparado con los stents no recubiertos.

En el estudio M-HEART II<sup>34</sup>, que comparó AAS con placebo en pacientes con angina estable tratados con ICP, demostró una reducción del 5,7 al 1,2 % en la incidencia de IM tras la ICP, y del 41 al 30 % de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

En el estudio PCI-CURE<sup>32</sup>, que incluyó a 2.658 pacientes con SCA sin elevación ST sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent, el clopidogrel añadido al tratamiento estándar con AAS antes del tratamiento y continuado 12 meses, mostró una disminución estadísticamente significativa de la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización), de 12,6% a 8,8%, comparado con aspirina en monoterapia.

El estudio CREDO<sup>33</sup>, que incluyó a 2.116 pacientes que requerían intervención coronaria percutánea, comparó el tratamiento con AAS, desde 2 horas antes de la intervención y mantenida de forma prolongada, combinado con clopidogrel desde 72 horas antes de la intervención y durante 12 meses, frente a AAS en monoterapia. Tras 12 meses de seguimiento se observó una reducción del 27% en la combinación de muerte, IAM o AVC (IC al 95% de 3.9 – 44.4).

En un estudio observacional<sup>35</sup> con 4.666 pacientes tratados con stent recubierto o con stent convencional, se evaluó el beneficio de prolongar el tratamiento con clopidogrel en ambos tipos de stent. Se observó que en los pacientes en los que se había implantado un stent no recubierto, el prolongar el tratamiento con clopidogrel no ejerció ninguna influencia sobre la incidencia de muerte o infarto entre los 6 y los 24 meses. Por el contrario, la prolongación de la doble antiagregación sí redujo la incidencia de muerte o infarto durante este tiempo en los pacientes tratados con stents recubiertos. No obstante se concluye que para determinar la duración más apropiada serán necesarios ensayos clínicos aleatorizados.

El debate acerca de la seguridad a largo plazo de los stents recubiertos en comparación con los stents convencionales persiste en la actualidad, lo que ha

abierto un foro de discusión en el que participan de forma importante las agencias reguladoras europea (EMA) y americana (FDA). Las guías recientes para la intervención coronaria percutánea recomiendan mantener un mínimo de un mes clopidogrel y de forma indefinida AAS para el stent convencional y un mínimo de 12 meses clopidogrel y de forma indefinida AAS para el stent recubierto. Dada la necesidad de mantener la doble antiagregación durante al menos 12 meses, las actuales guías también recomiendan que en caso de cirugía menor, limpieza bucal o extracciones dentales, éstas se realicen sin suspender el tratamiento antiagregante, ya que el riesgo de hemorragia es mínimo. También se deben retrasar los procedimientos invasivos no urgentes con posibilidad de hemorragia importante, un mes en los pacientes tratados con stents metálicos y de seis a doce meses en los pacientes tratados con stents farmacoactivos<sup>36, 37, 38</sup>

#### **4.1.5 INTERACCIÓN DEL CLOPIDOGREL E INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES.**

Diversos estudios recientemente publicados confirman que los IBP pueden reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y reducir su efecto antiagregante<sup>39,40</sup> incluso separando 12 h la administración de ambos fármacos. Estudios in vivo indican que la mayor inhibición de esta isoenzima se observa con omeprazol o esomeprazol, pudiendo incrementar los acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel<sup>41,42</sup>. Aunque los datos disponibles no apoyan una reducción clínicamente relevante de la eficacia del clopidogrel por su posible interacción con los IBP, actualmente se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. Estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP ya que la evidencia disponible no apoya esta precaución<sup>43</sup>.

## **4.2 B-BLOQUEANTES**

A. Ajenjo, V. Gosalbes, P. Botija

<b>1<sup>++</sup></b>	El uso de BB a largo plazo reduce la mortalidad total y el reinfarcto. Dicha mejora en el pronóstico global se obtiene fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo, y por ello se recomienda su empleo en el grupo de pacientes de alto y moderado riesgo, siendo su beneficio menor en el grupo de pacientes de bajo riesgo basándose en la baja mortalidad en estos casos <sup>44</sup> .
-----------------------	--

<b>A</b>	Todas las personas que han sufrido un infarcto deben recibir tratamiento con BB a menos que existan contraindicaciones.
----------	---

El uso de BB a largo plazo reduce la mortalidad total y el reinfarcto en pacientes no seleccionados. La mortalidad se reduce en un 23 % de los pacientes tratados con BB frente a placebo, con un número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento (NNT) de 84 en un año. No existen diferencias entre BB con o sin cardioselectividad. Los BB con actividad simpaticomimética intrínseca no muestran efectos positivos frente a los BB sin esta actividad<sup>44</sup>.

La evidencia no es concluyente sobre cual es el tiempo óptimo de iniciación del tratamiento con BB después del IAM, ni de que los pacientes después de un IAM deban suspender radicalmente el tratamiento con BB.

En pacientes post-infartados con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo el tratamiento con BB reduce la mortalidad cardiovascular y el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardiaca<sup>45</sup>.

En pacientes con disfunción sistólica del VI tras un IAM la asociación de carvedilol a los IECAs reduce la mortalidad por todas las causas, también la cardiovascular por IAM no fatal y la combinación de mortalidad global y IAM no fatal<sup>46</sup>.

En resumen, en aquellos pacientes sin contraindicaciones absolutas se recomienda el uso precoz de BB, preferiblemente cardioselectivos sin

actividad simpaticomimética intrínseca siendo la dosis a emplear individualizada en cada paciente, de forma que bloquee la taquicardización con ejercicio o por estrés sin provocar efectos adversos.

#### RIESGOS

Los efectos secundarios de los BB pueden aparecer hasta en un 24% de pacientes<sup>44</sup> e incluyen disnea, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión, disfunción eréctil, diarrea, astenia, manos y pies fríos, etc. Sin embargo, los efectos adversos importantes son infrecuentes y sólo una pequeña proporción de personas deben abandonar el tratamiento como consecuencia de los mismos<sup>47</sup>.

En pacientes en los que se consideraban clásicamente contraindicados los BB (IC, EPOC, ancianos ... ) tras sufrir un IAM se beneficiaron de su utilización en la mayoría de los casos<sup>48, 49</sup>



**4.3 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAs). Y ARA II**

M. Vicente, F.J. Valderrama, A. Fornos.

<b>1<sup>++</sup></b>	En pacientes tras un síndrome coronario con diversos grados de disfunción ventricular el tratamiento con IECAs disminuye la mortalidad en un 26%. <sup>50</sup>
<b>1<sup>++</sup></b>	En pacientes con cardiopatía isquémica estable con o sin síntomas o signos de insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular, el empleo de IECAs disminuye la mortalidad total un 14 %. <sup>51</sup>

<b>A</b>	Todos los pacientes que han sufrido un SCA independientemente del estado de su función ventricular izquierda, deben recibir tratamiento con un IECA.
<b>A</b>	En pacientes con intolerancia o en los que están contraindicados los IECAs, los ARA II constituyen una alternativa eficaz y segura a estos.

Una revisión sistemática y posterior metanálisis analizó de forma conjunta los datos de tres grandes estudios (SAVE, AIRE Y TRACE) que comparaban el empleo de IECAs frente a placebo en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario y presentaban diversos grados de disfunción ventricular<sup>50</sup>. El empleo de captopril, ramipril o trandolapril en estos pacientes reducía el riesgo de mortalidad en un 26 % (NNT 17 a 2 años), el de reingreso por insuficiencia cardíaca en un 27 % (NNT 28), y el de reinfarto en un 20 %, (NNT 43).

El estudio HOPE<sup>52</sup> publicado en el 2000 con 9541 pacientes con RCV elevado o ECV establecida mostró un beneficio significativo de 10 mg/día de ramipril frente a placebo, independientemente de las cifras de TA o de la FE del VI. El grupo de ramipril tuvo una menor incidencia de nuevos episodios de IAM, ictus y muerte y un número menor de casos de desarrollo de insuficiencia cardíaca.

El estudio Europa<sup>53</sup>, realizado con 13.655 pacientes, fue la primera evidencia de la eficacia del empleo de IECAs, en este caso perindopril, en pacientes con

enfermedad coronaria estable y fracciones de eyección ventricular conservadas.

Un posterior metanálisis<sup>51</sup> demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total del 14 % (95 % I.C 0.79 -0.93), de la mortalidad cardiovascular del 19 % (95 % I.C 0.73-0.90), de nuevos IAM en un 18% (95 % I.C 0.75 – 0.89) y de nuevos ictus en un 23 % (95 % I.C 0.66 – 0.88) con el empleo de IECAs en pacientes con cardiopatía isquémica estable sin síntomas o signos de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular.

Las dosis a utilizar deben ser las manejadas en los ensayos o las máximas toleradas por los pacientes, iniciando por dosis apropiadas e ir subiendo cada una o dos semanas hasta el máximo tolerado ó la dosis objetivo.

En prevención secundaria, los beneficios de los IECAS son aditivos a los de los BB.

Los resultados de los estudios realizados con Antagonistas de los receptores de la Angiotensina: losartán (estudio Optimaal<sup>54</sup>), valsartán (estudio Valiant<sup>55</sup>), no han conseguido mejorar los resultados de los IECAS por lo que, en prevención secundaria, sus indicaciones se limitan a la intolerancia a los IECAS.

El doble bloqueo del eje renina-angiotensina tampoco ha demostrado mejores resultados clínicos que los IECAs solos, y se asocia con una mayor tasa de efectos secundarios, especialmente si además el tratamiento incluye un betabloqueante.

#### **4.4 ESTATINAS.**

A. Fornos, A. Maiques, F.J. Valderrama,

<b>1<sup>++</sup></b>	En pacientes que han sufrido un IAM el empleo de estatinas reduce de forma significativa la mortalidad global ( OR 0,79, IC 95 % 0.73 – 0.86, p < 0.001), la mortalidad coronaria ( OR 0,75, IC 95 % 0.66 – 0.84, p < 0.001) y los eventos coronarios ( OR 0,75, IC 95 % 0.70 – 0.81, p < 0.001) <sup>56</sup>
<b>1<sup>++</sup></b>	La terapia intensiva con estatinas en pacientes que han sufrido un SCA reciente reduce de forma significativa la mortalidad global (OR 0,75, IC 95 % 0.61 – 0.93) <sup>57</sup>

<b>A</b>	Todas las personas que han sufrido un infarto deben recibir tratamiento con estatinas a menos que existan contraindicaciones.
<b>A</b>	El objetivo en pacientes que han sufrido un IAM debe ser alcanzar niveles de C-LDL por debajo de los 100 mg/dl.
<b>A</b>	Reducciones de C-LDL por debajo de los 70 mg/dl pueden ser razonables.

Diversos ensayos clínicos<sup>56,58,59,60</sup>, y una revisión sistemática<sup>61</sup> han demostrado que el descenso de las cifras de colesterol en pacientes que habían sufrido un IAM previo reduce significativamente la mortalidad coronaria (OR 0,71), mortalidad cardiovascular ( OR 0,73) y la mortalidad total (OR 0,79). El beneficio obtenido, en términos de morbi-mortalidad, es directamente proporcional al riesgo previo del paciente y al grado de descenso de las cifras de colesterol que se obtenga, y es independiente del sexo, edad, tratamiento concomitante o la presencia de otros factores de riesgo.

Otro ensayo clínico posterior, el Heart Protection Study (HPS)<sup>62</sup> confirmó la reducción de la mortalidad total y de los episodios cardiovasculares en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado (65,14% con enfermedad coronaria previa) tratados con 40 mg. de simvastatina durante 5 años. Las diferencias (reducción absoluta del riesgo) con el grupo placebo fueron del 1,2% (NNT de 83) para la mortalidad coronaria, del 1,8% (NNT, 55) para la

mortalidad total, del 3,1% (NNT, 32) para los episodios coronarios graves y del 5,4% (NNT, 17) para los episodios vasculares mayores.

Más recientemente una nueva revisión sistemática<sup>63</sup> confirmaba estos beneficios de la terapia con estatinas en pacientes que ya habían sufrido un evento coronario, con reducciones significativas de la mortalidad total, mortalidad cardio-vascular, eventos coronarios mayores y procedimientos de revascularización consistentes con estudios anteriores.

### **¿Cuales deben ser los objetivos a alcanzar?**

El objetivo a alcanzar en las personas que han padecido un IAM es situar los niveles de colesterol LDL (C-LDL) por debajo de los 100 mg/dl (grado de recomendación **A**), incluso es razonable intentar reducciones aún mayores con el objetivo de descender por debajo de los 70 mg/dl de C-LDL (grado de recomendación **A**)<sup>64</sup>.

Un EC realizado en pacientes a los que se les había realizado un by-pass coronario demostró que el tratamiento intensivo (objetivo terapéutico C-LDL entre 60 y 85 mg/dl) mediante el empleo de lovastatina más colestiramina en caso de ser necesario, reducía el riesgo de revascularización y muerte cardiovascular comparado con un tratamiento moderado (objetivo terapéutico C-LDL entre 130-140 mg/dl)<sup>65</sup>. El estudio PROVE IT<sup>66</sup> fue diseñado para determinar si un tratamiento hipolipemiante intensivo reducía los eventos coronarios mayores en pacientes que habían sufrido un SCA. 4162 pacientes fueron randomizados a recibir 80 mg/ día de atorvastatina o 40 mg día de pravastatina, durante un periodo medio de seguimiento de dos años. Al final de este periodo de seguimiento la variable principal de valoración (compuesta por mortalidad de cualquier causa, nuevo IAM, hospitalización por angina inestable, nueva revascularización, ictus) se redujo en un 16 % en el grupo tratado con atorvastatina comparado con el grupo tratado con pravastatina ( $p < 0.005$ ). El nivel medio de C-LDL alcanzado en el grupo de pravastatina fue de 95 mg/dl, frente a los 62 mg/dl que se alcanzaron los pacientes tratados con atorvastatina. Un posterior meta-análisis<sup>57</sup>, cuyo objetivo fue determinar si la terapia intensiva con estatinas (TIS) reducía la mortalidad global en pacientes que habían sufrido un SCA, puso de manifiesto una reducción de la mortalidad de un 25 % (OR = 0,75, CI 0,61 a 0,93, NNT 90) con la terapia intensiva frente

a la terapia convencional. También se redujeron de forma significativa los eventos cardio-vasculares mayores (OR = 0,6, CI 0,73 a 1,01, NNT 46), y los reingresos por insuficiencia cardíaca (OR = 0,63, CI 0,46 a 0,86, NNT 112). A cambio, se produjo un incremento tres veces superior del número de efectos adversos hepáticos, de un 0,4 % en el grupo de terapia moderada a un 1,4 % en el grupo de terapia intensiva (OR= 3.73, CI 2.11 a 6.68, NNH 96). No hubo incremento significativo en el número de eventos adversos musculares. Otro metanálisis posterior confirmó los beneficios de la terapia intensiva con estatinas en pacientes que habían sufrido un SCA<sup>67</sup>. En este metanálisis la TIS se asoció con un incremento en la tasa de abandonos (2,5 %), de elevación de transaminasas (1%) y miopatía (0,5 %).

Siguiendo las recomendaciones de la guía ACC/AHA<sup>68</sup>:

- Niveles basales de C-LDL  $\geq$  100 mg/dl, iniciar tratamiento con estatinas.
- Niveles basales de C-LDL entre 70 y 100 mg/dl, tratar con el objetivo de C-LDL  $\leq$  70 mg/dl.
- Si con tratamiento persisten cifras de C-LDL  $\geq$  100 mg/dl, intensificar tratamiento hipolipemiante (puede requerir tratamiento combinado).

### **¿Cuándo comenzar el tratamiento?**

Después de un IAM se debe comenzar el tratamiento con estatinas lo más pronto posible (grado de recomendación **A**)<sup>69</sup>

En un ensayo clínico de un año de duración, realizado sobre 19.599 pacientes<sup>70</sup>, en el que se realizó un tratamiento precoz con estatinas después de un IAM, se apreció un descenso significativo de la mortalidad en el primer año tras IAM en los pacientes tratados con estatinas (RR 0,75; IC95%: 0,63-0,89; p = 0,001). Reducción absoluta del riesgo de mortalidad de 5,3 %, reducción relativa del riesgo de mortalidad del 57 %. El NNT para evitar una muerte fue de 19. Otro EC (MYRACL)<sup>71</sup> compara el tratamiento temprano con atorvastatina (80 mg/24 h., iniciado en los primeros cuatro días después del ingreso) frente a placebo en pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q. A los tres meses el grupo tratado presentó una menor tasa de reingresos por angina recurrente comparado frente a placebo, aunque no se encontraron diferencias en la tasa de nuevos eventos coronarios.

## **4.5 OTROS FÁRMACOS**

A. Maiques, D. Sanmiguel, A. Fornos, V. Gosalbes

### **4.5.1 OTROS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES**

<b>1<sup>++</sup></b>	Gemfibrozil reduce el riesgo de nuevos eventos coronarios y la mortalidad coronaria en varones con cardiopatía isquémica <sup>72,73</sup> .
<b>1<sup>+</sup></b>	Las evidencias sobre el efecto beneficioso del empleo de ácidos grasos omega 3 en pacientes con cardiopatía isquémica no son concluyentes <sup>74,75</sup> .

<b>A</b>	Los otros fármacos hipolipemiantes distintos a las estatinas en monoterapia no son de primera elección para el tratamiento de la dislipemia
<b>B</b>	La asociación de los otros fármacos hipolipemiantes con estatinas podrían constituir una opción válida en caso de no alcanzar objetivos terapéuticos en monoterapia con estatinas

Dentro de otros fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas se incluyen a las resinas, los fibratos, los ácidos grasos omega 3, la ezetimiba y la niacina. Actualmente, se disponen de pocos estudios de la asociación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes que analicen todos estos parámetros.

#### **RESINAS.**

El metanálisis de Studer et al<sup>76</sup>, que incluye dos pequeños estudios (201 pacientes en total) de prevención secundaria, muestra una reducción de la mortalidad coronaria con resinas, pero sin conseguir una reducción de la mortalidad cardíaca o de causas no cardiovasculares.

Un ensayo clínico compara<sup>77</sup> los efectos del tratamiento intensivo (objetivo C-LDL entre 60 y 85 mg/dl) mediante lovastatina más colestiramina en pacientes a los que se había realizado un by-pass coronario frente a tratamiento

conservador con los mismos fármacos (objetivo C-LDL entre 130 y 140 mg/dl). A los 4 años el tratamiento intensivo redujo de forma significativa la necesidad de realizar nuevos procedimientos de revascularización (6,5 % frente a 9,2 %, RAR: 2,7 %,  $p = 0,03$ ). Una extensión de este estudio demostró también una reducción, a los 7 años, de la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (19 % en el grupo de tratamiento intensivo frente a un 27 % en el grupo control,  $p = 0,0006$ ), y de la mortalidad cardiovascular (7,4 % frente a 11,4 % respectivamente,  $p = 0,03$ )

### **Seguridad.**

Al no tener una acción sistémica, las reacciones adversas son leves pero muy molestas y afectan básicamente al sistema digestivo: flatulencia, diarrea, estreñimiento, mala palatabilidad. Inhiben la absorción de vitaminas liposolubles y de ciertos medicamentos: ácido fólico, hierro, bloqueadores beta, paracetamol, dicumarínicos, salicilatos, digoxina, estatinas, tiazidas, fenobarbital, tiroxina, furosemida. Este hecho obliga a administrar las resinas dos horas antes o 4 horas después de las comidas o de la administración de fármacos vía oral.

### **FIBRATOS**

Una revisión sistemática<sup>78</sup> y dos EC aparecidos posteriormente sugieren que gemfibrozilo pero no clofibrato o bezafibrato puede reducir los eventos cardiovasculares mayores en personas que han sufrido un evento coronario, pero los datos son escasos.

Un EC<sup>72</sup> llevado a cabo en varones con CI previa, niveles bajos de C-HDL ( $< 40$  mg/dl) y niveles bajos de C-LDL ( $< 140$  mg/dl) demostró una reducción de los eventos coronarios (IAM no mortal o no) del 22% (IC 95 % 7 -35 %,  $p = 0,006$ ) en el grupo tratado con gemfibrozilo.

Las evidencias disponibles sobre bezafibrato son discordantes: Un gran EC<sup>73</sup> (3090 pacientes) no encontró diferencias significativas entre bezafibrato y placebo en reducir la mortalidad y los eventos coronarios (13,6 % con bezafibrato, 15 % con placebo; RR 0,91,  $p = 0,26$ ) en pacientes con antecedentes de IM o angina estable. Otro EC<sup>79</sup> más pequeño (92 pacientes) encontró que bezafibrato reducía los eventos coronarios en varones con

antecedentes de IM y niveles elevados de colesterol sérico (RR 0,26, IC 95 % 0,08 – 0,88). De forma similar tres EC encontraron diferentes resultados en cuanto al efecto del clofibrato sobre la mortalidad global o coronaria en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

### **Seguridad.**

Los fibratos pueden causar rabdomiolisis cuando se administran en monoterapia, aumentando el riesgo cuando se asocian a las estatinas. El gemfibrozilo, que es el fibrato que causa la mayor parte de los casos, tiene una incidencia de rabdomiolisis superior al de las estatinas. En un metanálisis de ensayos clínicos con fibratos, la hipertransaminemia aumentó discretamente en el grupo tratado con fibratos.

### **ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3**

El estudio GISSI<sup>80</sup> de prevención secundaria comparaba la toma de una capsula al día conteniendo 850 – 882 mg de EPA (ácido eicosapentanóico etil éster) y DHD (ácido docosahexanóico etil éster) (relación 1:2) frente a placebo y encontró una reducción de la mortalidad por cualquier causa a 3,5 años (RR 0.86, CI 95 % 0,76 a 0,97). El estudio JELIS<sup>81</sup> los suplementos de EPA (1800 mg/día) en pacientes tratados con estatinas frente a los tratados con estatinas solas, obtiene una reducción de los episodios coronarios totales (episodios coronarios mayores, y procedimientos de revascularización) con un HR de 0,81 (0,66 – 1,00).

Contrariamente, en el estudio de Burr et al<sup>82</sup> realizado en pacientes con angina de pecho se comparaban tres grupos: consejo dietético para ingerir dos o más porciones diarias de pescado azul o tomar tres cápsulas diarias de ácidos grasos omega-3, consejo dietético para incrementar la ingesta de fruta, vegetales y cereales y un tercer grupo al que no se dio consejo dietético. Este EC no pudo demostrar reducciones de la mortalidad en el grupo al que se aconsejó una alta ingesta de ácidos grasos omega-3 frente a los que no se dio ningún consejo después de un periodo de seguimiento entre 3 y 9 años. Aún más en este grupo se halló un incremento de la mortalidad cardíaca (Hazard Ratio: 1,26; IC 95%: 1;00 - 1;58) y de la muerte súbita cardíaca (Hazard Ratio: 1,54; 1.06 - 2,23).



Los resultados de los metanálisis depende o no de la inclusión o no del estudio de Burr et al. Así, cuando no se incluye este trabajo<sup>74</sup> los resultados muestran una protección significativa para la muerte súbita cardíaca (RR = 0,7; 0,6 - 0,9) y una reducción de la mortalidad total (RR = 0,8; 0,7 - 0,9) y cuando se incorpora<sup>75</sup> no se demuestra este beneficio (RR mortalidad total de 0,87 con un IC entre 0,73 - 1,03; o de episodios cardiovasculares combinados de 0,95 con un IC entre 0,82 - 1,12). En otro metanálisis tampoco se encontró diferencias significativas en el riesgo de restenosis después de una angioplastia (RR = 0,87; 0,73 - 1,05).

### **Seguridad.**

En cuanto a la seguridad, mencionar los datos del estudio de Burr et al, aunque no sean consistentes con otros trabajos, en el que se aprecia un aumento de la mortalidad cardíaca y de la muerte súbita y comentar que el efecto adverso más frecuente son las náuseas y que es necesario tener precaución en los pacientes que llevan tratamiento anticoagulante por el aumento del tiempo de hemorragia, sobre todo cuando se trata con dosis elevadas.

### **EZETIMIBA**

No existen evidencias sobre su empleo en prevención secundaria.

### **Seguridad.**

La ezetimiba es un fármaco bien tolerado. Comparado con la estatina sola, se ha documentado un ligero aumento de la frecuencia de hipertransaminemia (GOT o GPT > 3 veces el límite superior de la normalidad) reversible al suspender el tratamiento. Con respecto a la miopatía, hay que tener las mismas precauciones que cuando se utiliza la estatina<sup>83</sup>. No se dispone de la experiencia suficiente para su combinación con fibratos.

### **NIACINA.**

El estudio Coronary Drug Project realizado con niacina de liberación rápida frente a placebo en pacientes con cardiopatía isquémica demostró a los 6 años de seguimiento una reducción significativa de los episodios coronarios mayores (RR de 0,85 con un IC al 95% de 0,76 - 0,96), de la enfermedad cerebrovascular, incluyendo accidente isquémico transitorio (RR de 0,76 con un IC al 95% de 0,61 - 0,95), y no afecta a la mortalidad total (0,67; RR = 0,96;

IC = 0,85 – 1,08). Este es el único ensayo clínico a largo plazo de la niacina. La mortalidad total, cardíaca o por causas no cardiovasculares no se modifica en un metanálisis de varios fármacos hipolipemiantes<sup>76</sup> aunque la prolongación a los 15 años del Coronary Drug Project sí que muestra un efecto beneficioso sobre la mortalidad total: 11% más baja que en el grupo placebo (52 frente 58%;  $p= 0,0004$ )<sup>84</sup>.

En estudios cuyo objetivo principal fue la evaluación de la progresión de la arteriosclerosis se observa una llamativa reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular entre un 52 y un 80% en el grupo tratado con niacina asociada a diferentes fármacos hipolipemiantes<sup>85,86,87,88,89</sup>. Estos estudios tienen una duración entre 1 y 2,5 años y están realizados en pacientes con enfermedad coronaria. El metanálisis de los ensayos realizados con combinaciones que incluyen la niacina obtiene una reducción del 66% con respecto al grupo placebo<sup>90</sup>. Estas reducciones del riesgo de enfermedad cardiovascular, así como la regresión de la arteriosclerosis coronaria, se han relacionado con la reducción del LDL y el simultáneo aumento del HDL.

### **Seguridad.**

La niacina de liberación extendida tiene un riesgo de efectos adversos graves y toxicidad hepática inferior al de las estatinas y fibratos (también el riesgo de rabdomiolisis). El uso combinado de niacina y estatinas presenta una frecuencia de efectos adversos (efectos adversos graves, toxicidad hepática y rabdomiolisis) semejante al que presentan los fármacos por separado<sup>91</sup>.

Los acaloramientos constituyen el efecto adverso cutáneo más frecuente. La incidencia y severidad de este efecto adverso, leve pero incómodo, puede disminuirse de diversas maneras: utilizando formas farmacéuticas que enlentecen la liberación (niacina de liberación extendida), aumentando la dosis progresivamente, administrando aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos 30 minutos antes de tomar la niacina, tomando el fármaco al acostarse o con las comidas o, finalmente, combinando la niacina con antagonistas de los receptores de la prostaglandina D<sub>2</sub> (laropiprant).

Aunque las mialgias se citan entre los potenciales efectos adversos de la niacina, no se encuentra esta asociación en los ensayos clínicos; así como tampoco la posible potenciación de la toxicidad muscular de las estatinas.

La elevación marcada de las transaminasas hepáticas y la toxicidad hepática ocurre rara vez con la niacina cuando se usa a dosis no superiores de 2000 mgr/día; la niacina de liberación lenta sí que presenta un riesgo de toxicidad hepática mayor<sup>92</sup>.

La niacina aumenta la glucemia plasmática en aproximadamente un 5%. Sin embargo, en el Coronary Drug Project, los beneficios en la reducción del número de infartos de miocardio y la mortalidad total a los 15 años conseguidos con la niacina no se modifican en los distintos niveles de glucemia basal o de intolerancia a la prueba de la sobrecarga oral a la glucemia<sup>93</sup>. La niacina aumenta el ácido úrico y puede desencadenar ataques de gota<sup>94</sup>.

#### **4.5.2 EPLERENONA**

<b>1<sup>++</sup></b>	Se ha establecido que la administración de eplerenona de forma inmediata en la fase aguda del SCA con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca clínica o diabetes, añadido al tratamiento óptimo*, reduce la mortalidad, morbilidad y reingresos hospitalarios <sup>95,96</sup> .
-----------------------	--

*IECA/ARA II, betabloqueantes, diuréticos del asa, estatinas, antiagregantes y reperfusión coronaria si precisa*

<b>A</b>	Deberían recibir eplerenona a dosis inicial de 25 mg al día los pacientes con SCA sin disfunción renal significativa o hiperpotasemia, en adición a IECA/ARA II y betabloqueantes, que tengan un FEVI < 40% y síntomas de IC (Insuficiencia cardiaca) o diabetes'.
----------	--

La eplerenona es un antagonista selectivo del receptor de la aldosterona. En el estudio EPHESUS se comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 6.632 pacientes con IM y disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq$  40%) con síntomas de insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica aislada en diabéticos. La mortalidad en el grupo asignado a eplerenona fue en el primer año del 11,8%, frente al 13,6% en el grupo asignado a placebo, y al final del estudio (seguimiento medio de 16 meses) del 14,4 y el 16,7% respectivamente, lo que correspondió a una reducción de la mortalidad global del 15% (RR = 0,85; p = 0,008) .La reducción de la mortalidad se produjo exclusivamente a expensas de una disminución del 17%

en la mortalidad cardiovascular (RR = 0,83; p = 0,005). El beneficio de la administración de eplerenona fue independiente de que el paciente estuviese tratado con IECA/ ARA-II o betabloqueantes.

En el año 2003 la FDA autorizó el uso de eplerenona y las guías de práctica clínica han actualizado dichas recomendaciones<sup>97, 98</sup>.

### **Riesgos**

A lo largo del estudio se observó una incidencia aumentada de hiperpotasemia (5,5 % en el grupo tratado con eplerenona y 3.9% en el grupo placebo; p = 0,002), aumentando ese riesgo en aquellos con aclaramiento de creatinina basales más bajos. También se produjo un incremento de los valores de creatinina que fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (0,02 mg/dl en el grupo de placebo y 0,06 mg/dl en el de eplerenona; p < 0,001).

El bloqueo de los receptores de aldosterona es seguro, pero deben realizarse controles frecuentes de las concentraciones de potasio plasmático. Su uso debe contraindicarse en pacientes con creatininas séricas basales > 2,5 mg/dl y/o niveles de potasio sérico basal > 5 mmol/L.

### **4.5.3 IVABRADINA**

<b>2</b>	Se ha demostrado que el tratamiento con ivabradina es superior a placebo y tan eficaz en cuanto a efecto antianginoso comparado con amlodipino y atenolol en pacientes con angina crónica estable <sup>99,100,101,102</sup>
----------	---

<b>B</b>	En pacientes con angina crónica estable en caso de intolerancia o contraindicación a los betabloqueantes podría ser útil el tratamiento con ivabradina.
----------	---

La ivabradina es un antianginoso que pertenece a una nueva clase de fármacos que inhibe de manera selectiva y específica la corriente  $I_f$  del nódulo sinoauricular. Por consiguiente reduce la frecuencia cardíaca en pacientes con ritmo sinusal, el consumo miocárdico de oxígeno y, en consecuencia, los

síntomas anginosos. No tiene efecto sobre la contractilidad miocárdica, la conducción intracardíaca o la repolarización ventricular.

La eficacia de ivabradina se ha demostrado en cuatro ensayos clínicos a doble ciego en los que participaron un total de 3.222 pacientes, controlados con placebo o comparativos con amlodipino y atenolol, con angina crónica estable. Fue significativamente superior que placebo y tan eficaz como atenolol y amlodipino en cuanto a efecto bradicardizante, antianginoso y antiisquémico valorado mediante el test de ejercicio.

Se ha publicado recientemente los resultados del estudio BEAUTIFUL<sup>103</sup> con la participación de un total de 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda. El tratamiento con ivabradina no consiguió una reducción significativa del objetivo principal compuesto (mortalidad cardiovascular, ingreso hospitalario por IM e insuficiencia cardiaca).

La Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA) y las recientes guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>104</sup> han aprobado la ivabradina como tratamiento de segunda línea en pacientes con angina crónica estable con función sinusal normal en caso de contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.

### **Riesgos**

Los acontecimientos adversos más frecuentes obtenidos de los ensayos clínicos fueron los síntomas visuales. Aproximadamente el 15 % presentaron fosfenos, siendo transitorios y motivando con poca frecuencia una interrupción del tratamiento.

#### **4.5.4 TRIMETAZIDINA**

<b>2</b>	Se ha establecido que la administración de trimetazidina es efectiva para el tratamiento de la angina crónica estable comparada con placebo, sola o combinada con fármacos antianginosos convencionales (Betabloqueantes, nitratos y calcioantagonistas) <sup>105,106,107</sup>
----------	---

<b>B</b>	Podría utilizarse trimetazidina como terapia añadida o de sustitución en caso de intolerancia al tratamiento convencional antianginoso. La dosis recomendada es de 20 mg cada 8 horas.
----------	--

La trimetazidina es un fármaco de acción metabólica a nivel mitocondrial que protege de la isquemia miocárdica aumentando el metabolismo de la glucosa respecto al de los ácidos grasos. En una revisión sistemática Cochrane<sup>107</sup> se evaluó el uso de trimetazidina en la angina crónica estable incluyendo 23 estudios (1378 pacientes). La trimetazidina comparada con placebo disminuyó el número de episodios semanales de angina (diferencia de medias -1,44; IC del 95%: -2,1 a -0,79;  $p < 0,0001$ ), el consumo de comprimidos de nitroglicerina (-0,73; IC del 95%: -1,47 a -2,20;  $p < 0,0001$ ) y mejoró el tiempo de ejercicio para la depresión del segmento ST en 1 minuto ( $p = 0.0002$ ). En la revisión no se obtuvieron datos respecto eventos cardiovasculares mayores ni mortalidad

La trimetazidina fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 1996 para el uso en pacientes con cardiopatía isquémica. En las recientes Guías de la ACC/AHA<sup>108</sup> para angina crónica estable se han establecido sus indicaciones.

### **Riesgos**

En el análisis de los ensayos clínicos comparados con placebo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a incidencia de efectos secundarios. El tratamiento tuvo que ser interrumpido (<1%) a causa de efectos secundarios como náuseas, epigastralgias, prurito y cefalea.

Se han descrito algunos casos de síntomas extrapiramidales que revierten tras suspender el medicamento<sup>109</sup>

#### **4.5.5 OTROS**

<b>1+</b>	El diltiazem no ha demostrado beneficio con su empleo a largo plazo en pacientes con un IM. El análisis de subgrupo en pacientes con función ventricular conservada indica un pequeño beneficio <sup>110</sup> .
<b>1+</b>	El verapamilo ha demostrado una tendencia a reducir la mortalidad y el reinfarcto en pacientes sin insuficiencia cardíaca y en infartos anteriores con buena contractilidad miocárdica <sup>111,112</sup> .

<b>1++</b>	No se ha demostrado la utilidad de los nitratos en la prevención secundaria del IM , reduciéndose su uso al control de la angina post-IAM en el caso de que esta se presente <sup>113,114</sup> .
<b>1++</b>	En el estudio CAST <sup>115,116</sup> se observa que los antiarrítmicos de clase I (encainida, flecainida, moricidina), a pesar de reducir las arritmias potencialmente malignas, aumentan la mortalidad de los pacientes postinfarto con arritmias ventriculares asintomáticas y por lo tanto están contraindicados.
<b>1+</b>	La evidencia disponible muestra que la amiodarona tiene un efecto moderado en reducir la mortalidad global en pacientes de alto riesgo de muerte tras un IM <sup>117,118</sup> .
<b>1++</b>	El empleo de terapia hormonal sustitutiva (THS) de estrógenos-progestágenos no reduce el riesgo de nuevos eventos coronarios ni la mortalidad por CI <sup>119,120</sup>

<b>A</b>	La THS NO debe ser utilizada para reducir el riesgo de coronariopatía en prevención secundaria.
----------	---

Los CALCIO-ANTAGONISTAS resultan en general poco eficaces en la prevención secundaria del IM <sup>121,122</sup>. El nifedipino ha demostrado un más que probable aumento de la mortalidad global<sup>123</sup> y el diltiazem no ha mostrado beneficio alguno con su empleo, aunque algunos estudios sugieren un posible papel beneficioso en los infartos no-Q <sup>110,124</sup>. El verapamilo ha demostrado una tendencia a reducir la mortalidad y el reinfarto en pacientes sin insuficiencia cardíaca y en infartos anteriores con buena contractilidad miocárdica<sup>111,112</sup>.

No se ha demostrado la utilidad de los NITRATOS en la prevención secundaria del IM<sup>114</sup> reduciéndose su uso al control de la angina post-IAM en el caso de que esta se presente.

Las arritmias ventriculares son un factor pronóstico importante en el postinfarto. Se ha demostrado (estudio CAST<sup>115,116</sup>) que los fármacos de clase I (encainida, flecainida, moricidina), a pesar de reducir las arritmias potencialmente

malignas, aumentan la mortalidad de los pacientes postinfarto con arritmias ventriculares asintomáticas y por lo tanto están contraindicados.

Dos revisiones sistemáticas sobre ensayos clínicos han encontrado que la amiodarona reduce el riesgo de muerte súbita y secundariamente la mortalidad global en pacientes de alto riesgo de muerte tras un IM<sup>114,115</sup>

Una de ellas<sup>117</sup> (1997) analiza los datos individuales de los pacientes de alto riesgo de 13 ensayos clínicos controlados (8 en post-infarto y 5 en insuficiencia cardiaca) con amiodarona. Se incluyeron 6553 pacientes (78% post-infarto y 22% con insuficiencia cardiaca). Los pacientes incluidos por CI presentaban antecedentes recientes de IM y riesgo de muerte por arritmias, los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron incluidos si estaban sintomáticos, compensados y no habían presentado recientemente IM. Puso de manifiesto una reducción de la mortalidad total en los pacientes tratados con este fármaco, siendo necesario tratar 71 pacientes durante un año para evitar una muerte, también se observó disminución de la mortalidad por arritmias/muerte súbita siendo el número necesario de pacientes a tratar de 59. El principal efecto secundario observado fue la disfunción tiroidea. Similares resultados fueron obtenidos en el otro metanálisis<sup>118</sup> en el que se incluían 5864 pacientes con CI, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda o antecedentes de parada cardiaca.

Aunque en prevención primaria, la THS con estrógenos ha demostrado mejorar algunos FRCV<sup>125</sup>, en prevención secundaria no hay evidencia disponible sobre el uso de estrógenos solos en mujeres postmenopáusicas. Existe evidencia de que el empleo de THS de estrógenos-progestágenos (0,625 mg. de estrógenos conjugados y 2,5 mg. de acetato de medroxyprogesterona diaria) no reduce el riesgo de nuevos eventos coronarios ni la mortalidad por CI, incluso el riesgo se incrementa en prevención primaria<sup>119,120,126</sup>.

### **Riesgos**

Se produjeron más eventos cardiovasculares durante el primer año en el grupo con THS que en el grupo placebo<sup>119</sup>.

El tratamiento durante 6.8 años con estrógeno y progesterona en mujeres mayores con enfermedad coronaria incrementa el ratio de enfermedad



## **Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en Atención Primaria**

tromboembólica y cirugía de tracto biliar, y no produce resultados favorables en los resultados de enfermedad cardiovascular, fractura o muerte<sup>120</sup>.

En el estudio WHI, realizado en prevención primaria con 16.608 pacientes seguidas una media de 5,2 años, el riesgo relativo (RR) de cardiopatía coronaria fue 1,29 y de ictus de 1,41. Los malos resultados obtenidos obligaron a parar el estudio. Los efectos acumulados de enfermedad coronaria se observaron desde el inicio del estudio<sup>126</sup>.

## 5 CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

### 5.1 HIPERTENSION ARTERIAL.

C. Sanchis, A. Bonet

<b>1<sup>+</sup></b>	En pacientes hipertensos que han sufrido un IAM el empleo de betabloqueantes reduce la aparición de nuevos eventos coronarios un 29% ( OR 0.71 IC 95 % 0.66-0.78) comparado con un 15% con otros tratamientos ( OR 0.85 IC 95% 0.79- 0.91) <sup>127</sup>
<b>1<sup>+</sup></b>	El efecto beneficioso del inicio del tratamiento con betabloqueantes respecto a otros fármacos se produce en pacientes que han sufrido un SCA recientemente (OR 0.69 IC 95 % 0.62-0.76 en SCA reciente frente a OR 0.87 IC 95 % 0.71-1.06 en SCA antiguo) <sup>127</sup>

<b>A</b>	Los betabloqueantes son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en el paciente con cardiopatía isquémica.
<b>A</b>	Los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y padecen HTA, con o sin disfunción ventricular deben recibir tratamiento con inhibidores de la ECA. Si existe intolerancia a los mismos se utilizará un bloqueador de los receptores de la angiotensina II.
<b>B</b>	Los calcioantagonistas se pueden utilizar en los pacientes que han sufrido un IM si son necesarios para el tratamiento de la HTA.
<b>B</b>	Como alternativa a los betabloqueantes, en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica, se pueden utilizar calcioantagonistas como: verapamilo, nifedipino GITS y amlodipino.

<b>B</b>	Los pacientes con angina estable, el tratamiento de elección son los betabloqueantes. Si es necesario, para el control de los síntomas o para alcanzar niveles objetivo de PA se asociará un calcioantagonista dihidropiridínico.
<b>C</b>	El tratamiento con diuréticos, es una alternativa válida, para asociar a otros fármacos y alcanzar objetivos de PA en la cardiopatía isquémica.
<b>C</b>	Las modificaciones de estilo de vida deben estar presentes desde el inicio como parte del tratamiento de los enfermos con cardiopatía isquémica e HTA.

Los pacientes que han sufrido un IM o padecen una angina inestable, tienen un riesgo de un 5% o más al año, de padecer un nuevo infarto o de muerte por cardiopatía isquémica. Entre los factores de riesgo relacionados con la probabilidad de sufrir un nuevo evento se encuentra la HTA <sup>128,129</sup>. Los estudios epidemiológicos prospectivos demuestran que la presión arterial (PA) alta es un factor de riesgo de un segundo evento coronario o cardiovascular. Cuando la PA está elevada, al alta hospitalaria después de un infarto, el riesgo de eventos coronarios mortales o no mortales está aumentado <sup>130, 131</sup>. No existen evidencias directas de que el tratamiento específico de la PA alta, en pacientes con cardiopatía isquémica, produzca un aumento de la supervivencia y disminución de la morbimortalidad cardiovascular; pero los múltiples estudios prospectivos así lo demuestran, y es una recomendación prácticamente unánime de todas las guías de práctica clínica <sup>132, 133, 134</sup>. Por todo ello, se recomienda el tratamiento de la HTA en la cardiopatía isquémica.

No hay prácticamente ensayos clínicos aleatorios con objetivo específico de descenso de la PA, en pacientes con angina de pecho o infarto de miocardio. Sí existen múltiples ensayos con fármacos antihipertensivos para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. En los ensayos donde se ha monitorizado la PA, ésta ha sido inferior en el grupo de tratamiento activo, y no se ha podido diferenciar el efecto órgano protector del fármaco del descenso de la PA.

No se dispone de información suficiente de cuál es el nivel óptimo de PA a alcanzar en prevención secundaria, los estudios observacionales, asocian una menor mortalidad a los enfermos que presentan unas cifras de PA inferiores al

límite de las consideradas como normales. En general la recomendación de la mayoría de los consensos es alcanzar cifras de PA inferiores a 140 mmHg de PA sistólica y 90 de PA diastólica y los comités de expertos recomiendan alcanzar niveles inferiores de 130 mmHg de sistólica y 80 de diastólica en caso de diabetes o enfermedad renal<sup>131,132</sup>. La SEH-SEC 2009, ha modificado su recomendación anterior del 2007; concluye que es razonable bajar la PA sistólica entre 130 y 139 mmHg en los pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que de momento no recomienda en el contexto de prevención secundaria, tratar con cifras de PA normal-alta<sup>135</sup>. En varios estudios observacionales, se ha detectado un aumento de los eventos cardiovasculares asociados PA bajas, lo que se conoce como curva en “J” de morbimortalidad relacionada con las cifras de PA. No se ha podido establecer cuál es el nivel inferior de PA, para disminuir los efectos adversos. Estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica, como el ACTION<sup>136</sup> y INVEST<sup>137</sup> parecen confirmar un aumento del riesgo ligado a la hipotensión.

Actualmente los estudios, evidencian que en nuestro país, más de la mitad de los pacientes con cardiopatía coronaria presenta HTA<sup>138</sup>. El grado de control de este factor de riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica, está muy lejos de alcanzar niveles óptimos de control de la PA<sup>139</sup>

### **5.1.1 BETABLOQUEANTES.**

Los betabloqueantes son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA en la cardiopatía isquémica, son los fármacos que mejor supervivencia han demostrado. Hay una disminución evidente de la morbilidad y mortalidad en pacientes que han sufrido un IM en el tratamiento en su fase aguda con betabloqueantes<sup>127</sup>.

Todas las guías de practica clínica establecen que los betabloqueantes son el pilar del tratamiento del paciente hipertenso con cardiopatía isquémica, en cualquiera de sus manifestaciones, por lo que se deben de administrar en todos los casos, salvo contraindicación explícita.

### **5.1.2 BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.**

Los inhibidores de la ECA (IECA) han aportado pruebas en la reducción en una quinta parte del riesgo de reinfarto o muerte súbita, en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda<sup>140</sup>.

Actualmente disponemos de varios ensayos clínicos que compara la eficacia de los IECA con Antagonista de los Receptores de la Angiotensina-II (ARA-II) en prevención secundaria; éstos no han demostrado ser más eficaces que los IECA, en la reducción de las tasas de muerte y otros eventos cardiovasculares adversos, entre los pacientes que habían tenido un IAM. Pueden considerarse una alternativa a los IECA en caso de intolerancia a estos<sup>141, 142</sup>. Recientemente el estudio ONTARGET, con un diseño similar al estudio HOPE, no ha demostrado superioridad de telmisartan frente a ramipril<sup>143</sup>. En el mismo estudio se confirman las evidencias de otros estudios<sup>141</sup>, en los cuales la asociación IECA+ARA-II, no aporta beneficios y si un aumento de los riesgos.

Todos los pacientes que han sufrido un episodio coronario deben ser tratados con IECAS de forma progresiva desde el inicio, presenten o no disfunción ventricular asociada a betabloqueantes. En caso de intolerancia los ARA-II, son una alternativa eficaz y segura.

### **5.1.3 ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO.**

En prevención primaria se ha demostrado que aportan los beneficios similares a otros fármacos antihipertensivos como los IECA y diuréticos<sup>144</sup>. Algunos estudios en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica demostraron que los antagonistas del calcio de vida media corta aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares<sup>145</sup>. Posteriormente se han realizado estudios en formulación retardada que se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del enfermo coronario estable. El estudio ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) se incluyó a pacientes con angina crónica estable aleatorizados con nifedipino GITS o placebo, asociados a su tratamiento habitual. No se observaron diferencias significativas en el objetivo primario (muerte, infarto agudo, angina refractaria, nueva insuficiencia

cardíaca, ictus incapacitante y necesidad de revascularización arterial periférica)<sup>136</sup>

En los pacientes con angina crónica estable los calcioantagonistas, pueden ser una alternativa a los betabloqueantes cuando estos últimos están contraindicados o son insuficientes para el tratamiento de los síntomas y la tolerancia al ejercicio en estos pacientes<sup>144</sup>. Los calcioantagonista no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) han demostrado reducir los eventos cardíacos y la mortalidad en los infartados sin insuficiencia cardíaca<sup>146</sup>. En el estudio INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), realizado en hipertensos con cardiopatía isquémica crónica, el verapamilo demuestra ser una buena alternativa terapéutica a los bloqueadores beta, aunque debe tenerse en cuenta que el grupo de antagonistas del calcio recibió una mayor proporción de IECA, lo que podría influir en los resultados<sup>137</sup>. Más reciente, la publicación de los resultados del estudio CAMELOT<sup>147</sup>, demuestra que amlodipino es más eficaz que enalapril, en enfermos normotensos con enfermedad coronaria estable a expensas de la reducción de la hospitalización por angina y la necesidad de técnicas de revascularización.

Actualmente la recomendación es utilizar verapamilo o diltiazem en la cardiopatía crónica estable cuando hay contraindicación de los betabloqueantes. Los calcionatagonistas de vida media larga o de formulación retardada se recomiendan asociados a IECA o betabloqueantes cuando no se consigue el control de las cifras de PA.

#### **5.1.4 DIURÉTICOS**

La espirolactona a dosis bajas ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad y el ingreso hospitalario en los pacientes con IAM complicado con disminución de la función ventricular o insuficiencia cardíaca, asociado al tratamiento con betabloqueantes y IECA<sup>148</sup>.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos es de primera elección en la mayoría de los hipertensos. En los pacientes con cardiopatía isquémica en los que a pesar del tratamiento con betabloqueantes y IECAS, no se consigue un control de la PA o de los síntomas de insuficiencia cardíaca se puede asociar un diurético dosis bajas de tiazidas en el primer caso o diuréticos de asa en el segundo.

### **5.1.5 LAS MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA.**

Todas las guías de práctica clínica recomiendan las modificaciones de estilo de vida como parte esencial del tratamiento antihipertensivo, desde el inicio y junto con el tratamiento farmacológico. Se recomienda: bajar de peso si se padece sobrepeso u obesidad; baja ingesta de sal, menos de 6 gr al día; ejercicio físico regular aeróbico, caminar media hora la mayor parte de los días de la semana; y realizar un consumo de alcohol moderado menos de 24 gramos día en los varones y 16 en las mujeres.

### **5.1.6 RIESGOS**

Se ha encontrado un aumento de la mortalidad entre aquellas personas con una PA diastólica baja<sup>149</sup>. Por otra parte en los ensayos clínicos en personas mayores donde se trata la HTA o la insuficiencia cardiaca, no se ha observado evidencia de una asociación en J de la PA diastólica y la mortalidad<sup>150</sup>.

El tratamiento con beta-bloqueantes, puede producir principalmente dificultad respiratoria, broncoespasmo, bradicardia y disfunción sexual.

Los inhibidores de la ECA pueden producir tos, hipotensión y mareo.

El uso de calcioantagonistas de vida media corta se ha asociado a una mayor mortalidad y recidivas cardiopatía isquémica<sup>151</sup>. Si bien los ensayos con la formulación GITS en angina estable, no han demostrado estos efectos perniciosos<sup>136</sup>. Diltiazem y Verapamilo pueden producir reaparición de la insuficiencia cardiaca, y/o bloqueo AV.

## **5.2 TABAQUISMO.**

P. Botija, A. Ajenjo, R. Sánchez

<b>1</b>	El abandono del hábito tabáquico, en pacientes con IM, produce una reducción significativa de la mortalidad (RR=0,64;IC 95%: 0,58 a 0,71) <sup>152,153</sup> .
<b>1</b>	El consejo médico resulta efectivo para dejar de fumar <sup>154</sup> .
<b>1</b>	La terapia sustitutiva con nicotina es efectiva como estrategia para dejar de fumar, sobretodo en los que fuman más de 15 cigarrillos al día. No se ha observado que la sustitución nicotínica mediante parches transdérmicos en personas con cardiopatía isquémica estable incremente la incidencia de eventos cardiovasculares <sup>155,156,157,158</sup>

<b>A</b>	Los pacientes que han sufrido un IM deben abandonar el hábito tabáquico <sup>159</sup> .
<b>A</b>	Debe darse consejo antitabaco a todo paciente con IM <sup>159, 160</sup>
<b>A</b>	Si el paciente es incapaz de dejar de fumar, se le ofrecerá apoyo farmacológico, siempre que no haya contraindicaciones y dentro de un programa de intervención global de abandono del tabaco <sup>160</sup> .  La terapia sustitutiva con nicotina puede ser recomendada en los fumadores importantes (más de 15 cigarros/día) como estrategia para dejar de fumar <sup>157,159,160</sup> .

En una revisión sistemática sobre la reducción de la mortalidad asociada al abandono del hábito tabáquico en pacientes con enfermedad coronaria se ha observado una reducción del RR de muerte (RRR) del 36% en pacientes con IM, tras el abandono del hábito tabáquico (RR=0,64;IC 95%: 0,58 a 0,71)<sup>152,153</sup>.

Los estudios observacionales encontrados demuestran que la mitad de los beneficios se obtienen en el primer año de haber dejado de fumar siguiéndose de una disminución más gradual del riesgo, alcanzando el mismo nivel de



riesgo que los no fumadores al cabo de varios años de abstinencia<sup>161</sup>. El riesgo a los 2-3 años de los pacientes que dejan de fumar se iguala con el de los que nunca han fumado manteniéndose este beneficio en el tiempo<sup>162</sup>. Los beneficios obtenidos por el abandono del hábito tabáquico, son similares a los que se obtendrían del tratamiento con betabloqueantes en pacientes postinfartados<sup>163,164,165</sup>.

El Grupo Cochrane de Tabaquismo ha realizado diferentes revisiones sistemáticas sobre la efectividad de las diversas intervenciones en el abandono del hábito tabáquico<sup>166</sup>. Existe una revisión sistemática en la que se encuentra evidencia de que el abandono del tabaco tras un IM puede disminuir el riesgo de muerte al menos en un tercio, el impacto de este beneficio puede ser tan grande o incluso mayor que el que se obtiene con otras intervenciones, como el uso de fármacos para disminuir las cifras de colesterol<sup>152</sup>.

### **5.2.1 CONSEJO ANTITABACO.**

Existe evidencia de que el consejo dado por los médicos<sup>154</sup>, las intervenciones estructuradas de enfermería, así como el consejo (counselling) individual o en grupo resultan intervenciones efectivas para dejar de fumar.

El consejo sencillo y breve de un médico para dejar de fumar puede aumentar la probabilidad de abandono del hábito tabáquico (RR =1,66 ;IC 95%:1,42 a 1,94), en comparación con la no intervención.

A todo paciente que fume se le debe aconsejar que lo abandone y se le ofrecerá asistencia para dejar de fumar con intervenciones breves y programas de abandono del tabaco en atención primaria y otros servicios de salud<sup>160</sup>.

A todo paciente que fume y que haya expresado su deseo de abandonar el consumo de tabaco se le debe ofrecer consejo y apoyo intensivo e incluir en un programa de abandono de tabaco. Si el paciente no es capaz de seguir los consejos se le ofrecerá apoyo farmacológico<sup>160</sup>, teniendo en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente, las contraindicaciones y el ámbito de trabajo del médico.

El consejo antitabaco adquiere especial importancia tras el diagnóstico de la enfermedad coronaria o previamente a la práctica de una prueba diagnóstica invasiva. La propia hospitalización se convierte en un estímulo para el paciente.

En fumadores con enfermedad coronaria el mejor momento para intervenir es durante el tiempo de hospitalización<sup>167</sup>. El consejo deberá ser dado durante el programa de rehabilitación cardíaca y posteriormente deberemos reforzarlo desde el equipo de AP, aprovechando las sucesivas consultas<sup>168,169</sup>.

Aconsejaremos enérgicamente al paciente que deje de fumar, insistiendo en que también lo haga el resto de la familia. Reforzaremos positivamente a aquellos que ya han abandonado el hábito tabáquico y ofreceremos nuestro apoyo, informando de los efectos perjudiciales del mismo a los que manifiesten su deseo de no dejarlo.

### **5.2.2 INTERVENCIONES PSICOSOCIALES PARA EL ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR.**

En una revisión de Cochrane publicada recientemente<sup>170</sup>, se encontraron pruebas que apoyan la eficacia de las intervenciones psicosociales de más de un mes de duración, aunque no fue posible determinar el número de contactos mínimos necesarios. El efecto de las intervenciones psicosociales en el abandono del tabaco en pacientes con cardiopatía coronaria es de un NNT de 9,7, para que una persona logre la abstinencia después de un año. Las intervenciones de apoyo telefónico, terapias conductuales y autoayuda fueron todas eficaces. Las intervenciones más intensivas mostraron mayores tasas de abandono del hábito de fumar (OR 1,98; IC del 95%:1,59 a 2,65). Según estos autores faltarían estudios que comparen las diferentes estrategias de intervención psicosocial o la combinación de una estrategia psicosocial y un tratamiento farmacológico o el tratamiento farmacológico sólo.

### **5.2.3 TERAPIA SUSTITUTIVA CON NICOTINA.**

La terapia sustitutiva con nicotina, se utiliza como estrategia terapéutica para dejar de fumar<sup>171</sup>. Un metaanálisis<sup>155</sup> ha mostrado que esta terapia es efectiva como estrategia para dejar de fumar, sobretodo en los que fuman más de 15 cigarrillos al día. Comparando el grupo control con el grupo de terapia sustitutiva con nicotina para el grado de abstinencia se obtuvo un RR de 1,58; IC 95%:(1,50-1,66). Los RR para cada forma de administración de nicotina fueron: 1,43 para el chicle, 1,66 para los parches, 1,90 para el spray nasal, 2 para las tabletas y 2,02 para el spray nasal. En el caso de los fumadores con

mayor dependencia hubo un beneficio significativo con 4 mg de chicle en comparación con los 2 mg (OR= 2,67, IC 95%=1,69-4,22). En este metaanálisis se encontró un solo estudio en el que se comparaba la terapia sustitutiva con nicotina con otros fármacos, encontrándose que el bupropion fue significativamente más efectivo que los parches de nicotina o el placebo.

En dos ensayos clínicos no se encontró ninguna evidencia de que la sustitución nicotínica mediante parches transdérmicos en personas con cardiopatía isquémica estable incremente la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>156,157</sup>, por lo que el uso de parches de nicotina en personas con cardiopatía isquémica parece seguro<sup>11</sup>.

En fumadores menores de 18 años, embarazadas, mujeres con lactancia o enfermedad cardiovascular inestable, la utilización de la terapia sustitutiva con nicotina se valorará con un profesional experto antes de ser prescrita, teniendo en cuenta siempre la relación riesgo – beneficio<sup>171</sup>.

Las contraindicaciones<sup>172</sup> relativas del uso de la terapia sustitutiva con nicotina son: hipersensibilidad a la nicotina, cardiopatía isquémica reciente (menos de 3 meses), angina inestable, angina variante Prinzmetal, arritmias cardíacas severas, ictus en fase aguda, insuficiencia cardíaca avanzada. Debe utilizarse con precaución en hipertensión no controlada, úlcera péptica activa, feocromocitoma, hipertiroidismo, y daño hepático o renal grave.

En los pacientes con cardiopatía isquémica se debe empezar la terapia sustitutiva con nicotina a dosis bajas. Esta dosis puede ir aumentándose bajo una vigilancia estrecha, si no aparecen síntomas<sup>173</sup>.

Los síntomas por sobredosis de nicotina que pueden aparecer son: dolor abdominal, epigastralgia, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, alteraciones auditivas o visuales, dolor de cabeza, enrojecimiento, confusión e hipotensión. En caso de estar utilizando una infradosis pueden aparecer: irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, dificultad para la concentración, hambre, aumento de peso o depresión.

#### **5.2.4 OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS PARA DEJAR DE FUMAR.**

El bupropion y la vareniclina son opciones terapéuticas para ayudar a dejar de fumar<sup>174, 175</sup>, dentro de un programa de abandono del tabaco.

No hemos encontrado revisiones sistemáticas de bupropion ni de vareniclina utilizados en atención primaria para el abandono del tabaco en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

En dos revisiones realizadas por Hughes et al<sup>176,177</sup>, sobre la evidencia de las diferentes medidas farmacológicas para dejar de fumar en población general, no se encontró evidencia consistente para los ansiolíticos, y respecto a los antidepresivos, el bupropion demostró efectividad en varios ensayos clínicos<sup>20,28</sup> con una OR de 1,94, IC 95%:(1,72-2,19). La nortripilina también demostró efectividad en el abandono del consumo con una OR de 2.34, 95%:(1,61-3,41), pero con importantes efectos secundarios (nauseas, sedación, sequedad de boca) y puede ser peligrosa en sobredosis. La eficacia de bupropion y nortriptilina parece similar a la de la terapia sustitutiva con nicotina. No se encontró suficiente evidencia de que la asociación de bupropion o nortriptilina a la terapia sustitutiva con nicotina aporte beneficios adicionales a largo plazo. En esta revisión se encontraron tres ensayos que comparaban bupropion con vareniclina mostrando menores tasas de abandono con bupropion (OR 0,60%, IC 95%( 0.46-0.78). No se ha mostrado evidencia consistente de los inhibidores de la recaptación de serotonina (p.e fluoxetina) para ayudar a dejar de fumar. Se encontró un ensayo realizado con moclobemida y otro con venlafaxina, en ninguno se encontraron diferencias significativas en el abandono del tabaco a los 12 meses.

En un ensayo clínico doble ciego<sup>178</sup> realizado en 5 hospitales con 248 fumadores ingresados por cardiopatía aguda, se obtuvo una mejoría en el abandono del tabaco a corto plazo con 300mg de bupropion respecto a placebo, pero a largo plazo no fueron unas tasas de abandono mayores que con el counselling intensivo. Todos los pacientes recibieron counselling en el hospital y durante 12 semanas después del evento cardiológico. No se encontró diferencias en la mortalidad cardiovascular al cabo de un año entre el grupo de bupropion y el de placebo. Parece seguro el uso de bupropion en pacientes hospitalizados con enfermedad aguda cardiovascular.

El bupropion está contraindicado en fumadores menores de 18 años, y tampoco debe utilizarse en embarazadas y lactantes<sup>171</sup>. Otras contraindicaciones son: trastorno convulsivo actual o antecedentes, cirrosis hepática grave, tumor sistema nervioso central, deshabituación brusca de alcohol o benzodiacepinas, diagnóstico actual o previo de anorexia-bulimia, uso de IMAO en los 14 días previos, antecedentes de trastorno bipolar<sup>172</sup>. Se ha descrito insomnio, dolores de cabeza y sequedad de boca en personas que utilizaron bupropion. También hay que destacar que los beta bloqueantes y los antiarrítmicos del grupo 1c (propafenona y flecainida) aumentarían los niveles plasmáticos del bupropion.

No podemos establecer una recomendación del uso del bupropion, la vareniclina o antidepresivos para dejar de fumar en pacientes post-infartados, al no disponer de estudios al respecto en Atención Primaria. Aunque en fumadores con enfermedad coronaria y depresión se recomienda realizar tratamiento de la patología depresiva para aliviar los síntomas depresivos e incrementar así la probabilidad del tiempo que el paciente está sin fumar<sup>179</sup>.

En una revisión sistemática realizada para la utilización de un antihipertensivo (la clonidina)<sup>180</sup>, se encontraron 6 ensayos clínicos en los que había evidencia de su eficacia pero con importantes efectos adversos como sedación e hipotensión.

### **5.2.5 RIESGOS**

En dos ensayos clínicos recientes no se encontró ninguna evidencia de que la sustitución nicotínica mediante parches transdérmicos en personas con cardiopatía isquémica estable incrementara la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>156,157</sup> por lo que su uso en pacientes con cardiopatía isquémica parece seguro.

No se dispone de estudios en atención primaria sobre la utilización de bupropion ni de vareniclina en paciente postinfartado, por lo que aunque no aparece como contraindicación. No podemos recomendarlo al no disponer de estudios de seguridad en este ámbito. El bupropion parece seguro en pacientes hospitalizados

### **5.3 DIABETES MELLITUS.**

V. Gosalbes, A. Ajenjo, A. Bonet,

<b>2</b>	Los estudios actuales sobre el control intensivo de la glucemia en pacientes con ECV en comparación con el tratamiento estándar presentan resultados inconsistentes <sup>181,182,183</sup>
<b>2</b>	La utilización de rosiglitazona presenta un aumento de los ECV, mientras que los resultados con pioglitazona no son concluyentes <sup>184,185,186,187</sup>
<b>1</b>	El tratamiento intensivo de la diabetes en los primeros momentos tras el infarto y durante un periodo de al menos 3 meses, disminuye la mortalidad al año y a los 3,4 años. El NNT a los 3,4 años fue de 9. Esta mejora de la supervivencia fue más evidente en pacientes que no recibían insulina previamente y pertenecían al grupo de bajo riesgo (para ellos el NNT fue de 7 a los 3.4 años) <sup>188,189</sup> .

<b>B</b>	En pacientes con ECV previa el objetivo de control de la DM debe ser una HbA1C < 7%
<b>B</b>	En pacientes con ECV la utilización de rosiglitazona está contraindicada, debiéndose utilizar con precaución la pioglitazona
<b>A</b>	Los pacientes con diabetes que han recibido terapia intensiva con insulina tras un IAM en el hospital, deben continuar con terapia intensiva a medio plazo.

#### **5.3.1 OBJETIVOS DE CONTROL**

Existe un aumento de la prevalencia de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos de ambos tipos, siendo dos veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética. Además de ser más frecuente el IM, las complicaciones del mismo también lo son y la mortalidad es significativamente mayor, sobre todo en mujeres<sup>190</sup>. El estudio MILIS<sup>191</sup> puso de manifiesto que los pacientes diabéticos presentan una mayor mortalidad

después del evento agudo que los pacientes no diabéticos (25,9 % frente a 14,5%). Este aumento en la incidencia de efectos adversos persiste a pesar de la corrección de los FRCV. En el estudio se sugiere que este pronóstico adverso puede estar en relación con la presencia de una disfunción diastólica secundaria a una miocardiopatía diabética. Una revisión sistemática<sup>192</sup> que incluyó quince estudios de cohortes confirmó el aumento del riesgo que la hiperglucemia suponía para los pacientes con IAM. En el estudio se observó mayor mortalidad hospitalaria entre los diabéticos respecto de los no diabéticos y dentro de los diabéticos entre los que tenían hiperglucemia respecto de los que no la presentaban (RR 1,7; IC 95% 1,2-2,4).

Aunque estudios epidemiológicos hayan demostrado una relación directa entre la HbA1C y ECV, los beneficios del control intensivo de la glucemia en la reducción de eventos cardiovasculares no se ha podido establecer de manera concluyente, ya que EC de larga duración realizados en la última década que comparan los efectos del tratamiento intensivo versus estándar en el control de la glucemia sobre los eventos CV, no han podido establecer beneficios en pacientes de alto riesgo CV.

Por lo cual, aunque la evidencia actual pone de manifiesto que si bien en algunos pacientes seleccionados puede ser razonable establecer objetivos de control de la HbA1C cercanos a los niveles normales, en los pacientes con antecedentes de ECV el objetivo de control debe ser una HbA1C < 7%.<sup>193</sup>

### **5.3.2 FÁRMACOS**

Diversos estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto un aumento del riesgo de CI en pacientes tratados con rosiglitazona<sup>184,185</sup>. Por otra parte en estudios realizados con pioglitazona<sup>186,187</sup>, ésta parece asociarse con una reducción del riesgo de CI. Sin embargo teniendo en cuenta los efectos secundarios de ambos fármacos sobre la retención de líquidos y la posibilidad de precipitar una insuficiencia cardiaca el consenso<sup>194</sup> contraindica la utilización de la rosiglitazona en pacientes de riesgo y advierten de los riesgos de IC de la pioglitazona

En el estudio DIGAMI<sup>188,189</sup> se demostró una disminución de la mortalidad en el grupo que recibió tratamiento intensivo con insulina (una infusión de glucosa

insulina durante 24 horas seguida de insulina subcutánea cuatro veces al día durante al menos 3 meses) respecto al grupo con tratamiento estándar (insulina sólo cuando estaba clínicamente indicada); RA 19% vs 26 % a 1 año y 33% vs 44% a una media de 3,4 años; RR 0,72, IC95% 0,55 a 0,92; El NNT a los 3,4 años fue de 9. Esta mejora de la supervivencia fue más evidente en pacientes que no recibían insulina previamente y pertenecían al grupo de bajo riesgo (para ellos el NNT fue de 7 a los 3,4 años).

Sin embargo, no queda claro en este estudio si el determinante más importante en la mejoría de la supervivencia de estos pacientes es la infusión precoz de insulina o el tratamiento intensivo de insulina subcutánea. Por otro lado, el estudio está realizado con población hospitalizada en las primeras 24 horas tras un IAM aunque posteriormente se realizó un tratamiento y seguimiento ambulatorio de al menos varios meses.

### **Riesgos**

El tratamiento con insulina aumenta el riesgo de hipoglucemia<sup>195</sup>, sin embargo este riesgo fue más bajo que el observado con el tratamiento intensivo en personas con diabetes tipo 1 del DCCT en prevención primaria<sup>191,192</sup>.

En el estudio UKPDS no se encontró evidencia de que algún tratamiento específico (insulina, sulfonilureas o metformina) aumentara el riesgo global de enfermedad cardiovascular<sup>194,195</sup>.



## **5.4 OBESIDAD.**

M. Vicente, R. Sanchez

<b>1<sup>+</sup></b>	Algunos estudios han demostrado el beneficio de la intervención sobre los cambios dietéticos en AP <sup>196,197,198</sup>
----------------------	---

<b>B</b>	Debe recomendarse la reducción de peso en los pacientes obesos con CI.
----------	--

La obesidad, expresada en términos de índice de masa corporal (IMC, peso (kg) / talla (m<sup>2</sup>)), se define como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Sobrepeso queda definido como un IMC entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>199</sup>.

Existen dos patrones de obesidad en función de la distribución de la grasa, de forma que la obesidad central de predominio abdominal comporta un mayor riesgo cardiovascular que la obesidad periférica (SEEDO, ATP III).

El perímetro de la cintura (ATPIII<sup>200</sup>: 102 cm en varones y 88 cm en mujeres; IDF<sup>201</sup>: 94 cm en varones y 80 cm en mujeres) es un mejor indicador de la grasa visceral y de sus cambios con la pérdida de peso, así como del riesgo cardiovascular que la relación cintura/cadera <sup>202</sup>.

Al parecer la obesidad (es un factor de riesgo aterogénico) independiente para la CI, en los estudios a largo plazo <sup>203</sup>. Sin embargo en los estudios realizados en un corto espacio de tiempo, el aumento de riesgo de la CI parece estar mediatizado por la influencia de la obesidad sobre otros factores de riesgo.

La obesidad se asocia a un número importante de factores de riesgo cardiovascular sobre los que también tiene una influencia negativa: PA alta, nivel elevado de cLDL sanguíneo, triglicéridos elevados, intolerancia a la glucosa y bajos niveles de cHDL en sangre. La obesidad central se asocia también a la resistencia a la insulina.

Por tanto, la reducción de peso si existe sobrepeso u obesidad es un método para reducir otros factores de riesgo y juega un papel importante en la prevención secundaria cuando existen problemas cardíacos<sup>204</sup>. Existen pocos estudios randomizados del efecto de la reducción de peso tras un evento coronario, los pacientes con sobrepeso probablemente se beneficiarán de un

programa para su reducción. Cumpliendo una dieta y recomendaciones para el estilo de vida, los pacientes pueden reducir su riesgo de enfermedad cardiovascular de forma sustancial<sup>205</sup>

Dada la influencia de la obesidad sobre el resto de factores de riesgo, el consejo dietético, aunque de efecto moderado, por su carácter multifactorial puede tener una repercusión importante sobre el riesgo cardiovascular global. Algunos estudios como el OSLO<sup>196</sup>, el OXCHECK<sup>197</sup> y el British Family Heart Study<sup>198</sup> han demostrado el beneficio de la intervención sobre los cambios dietéticos en AP.

Actualmente ningún fármaco o intervención quirúrgica ha demostrado tener un efecto beneficioso sobre la obesidad en pacientes con CI.

En una revisión que halló que la cirugía es más efectiva que el tratamiento convencional. Ciertos procedimientos parece que producen mayor pérdida de peso que otros, pero este resultado se basa en un número muy pequeño de ensayos. Las pruebas sobre la seguridad de estos procedimientos comparados entre sí son aún menos claras. La información debe examinarse con cuidado debido a la deficiente calidad y al pequeño número de ensayos que comparan cada par de procedimientos<sup>206</sup>.

El 21 enero 2010 el MHRA (medicines and Healthcare products Regulatory Agency) anunció la retirada de la Sibutramina. La evidencia a raíz de los resultados obtenidos en el ensayo clínico SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome trial) sugería el aumento de infartos de miocardio e ictus. Se recomienda realizar controles en aquellos pacientes que hayan tomado este fármaco<sup>207</sup>.

#### **5.4.1 OBJETIVO**

Mantener un balance energético, indicado por un IMC < 25 y >18.5<sup>208</sup>.

#### **5.4.2 INTERVENCIÓN:**

**El consejo dietético** es una parte esencial en la prevención secundaria de la CI. Los fundamentos del mismo son la información sobre la dieta habitual del paciente y la identificación de errores en la misma. Recalcar en especial la necesidad de que pierdan peso los pacientes con hipertensión,

hipertrigliceridemia o hiperglucemia<sup>209</sup>. Suele ser necesario intentar el cambio dietético en toda la familia.

Los cambios dietéticos se basarán en<sup>201,210,211,212</sup>:

- Una reducción en la ingesta de grasas al 30% o menos del total de energía ingerida.
- Los pacientes que toman grasas <15% del total de energía ingerida y que aumentan la toma de carbohidratos deben ser controlados por posibles aumentos en triglicéridos y reducciones en la HDL colesterol.
- Reducción de la ingesta de ácidos grasos saturados a no más del tercio del total de la ingesta de grasas (<7% de calorías)
- Ingesta de colesterol menor de 300mg/día.
- Aumento de la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados.
- Aumento en la ingesta de fibra: frutas , verduras y alimentos integrales (grano entero).
- Comer pescado azul al menos dos veces por semana.
- Restricción calórica por debajo de las necesidades de mantenimiento.
- Restricción de alcohol sobre todo en hipertensos.
- Abandono del tabaco.
- Limitar el consumo de sal <6g/d.

Como segunda medida se recomendará el **ejercicio regular** adaptado a cada paciente: a ser posible un mínimo de 30 minutos de ejercicio aeróbico cada día.

Se considera aceptable hasta conseguir el objetivo propuesto, la reducción de 0,5-1 kg. por semana.

## **6 REHABILITACION CARDIACA INTEGRAL.**

F.J. Valderrama, P. Botija, A. Fornós

La deambulacion precoz y los programas de ejercicio físico en pacientes que habían sufrido un IAM, fue utilizada por primera vez por William Stokes en 1854. Sin embargo diversos estudios realizados a principios del siglo XX, impusieron la necesidad del reposo en los pacientes con un IAM. De nuevo en 1952 S.A. Levine y B. Lown, modifican las pautas de tratamiento y permiten sentarse en un sillón a los pacientes el primer día de un episodio agudo de trombosis coronaria. Posteriormente en el año 1957 Hellerstein y Ford hablaron ya de la rehabilitación en los pacientes cardiacos en términos, que aún se conservan en la actualidad. Es en los años setenta, tras la publicación de diversos boletines de la OMS (Organización Mundial de la Salud) donde se aconseja el desarrollo de programas de ejercicio en el tratamiento de los pacientes cardiopatas, cuando se produce el asentamiento definitivo de estos programas. En la siguiente década son innumerables los centros europeos y americanos que incluyen este tipo de actuación terapéutica. Sin embargo, su desarrollo en España ha sido muy lento, y el número de centros públicos o privados con implantación de estos programas es muy bajo, rehabilitándose sólo el 2% de los pacientes posibles, según datos del Grupo de Trabajo de Rehabilitación Cardiaca de las Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología.

La rehabilitación coronaria o cardiaca puede definirse como el ejercicio y asesoramiento que disminuirá los síntomas y mejorará la función cardiaca<sup>213</sup>. En un sentido más amplio la OMS la definió en 1964 como *“El conjunto de actividades necesarias para asegurar a los cardiopatas una condición física, mental y social óptimas que les permita ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como les sea posible en la sociedad”*<sup>214</sup>.

Así pues los programas de rehabilitación cardiaca comprenden diversos tipos de actuaciones en el ámbito físico, psicológico, educativo y de control de los factores de riesgo<sup>215</sup>.

Sus objetivos abarcarían una doble vertiente:

<b>Calidad de vida:</b>	<b>Prevención secundaria</b>
Mejorar la capacidad funcional	Facilitar el control de los F.R.
Corregir los deterioros psicológicos	Disminuir incidencia de complicaciones
Mejorar las relaciones sociales y sexuales	Evitar la muerte súbita
Conseguir un retorno precoz al trabajo	Aumentar la supervivencia

### **6.1 FASES DE LA REHABILITACION CARDIACA<sup>216</sup>**

**Fase 1:** Comprende el periodo de ingreso hospitalario. Durante esta fase las actividades prioritarias son: evaluación médica, la movilización precoz y la planificación del alta.

**Fase 2:** Corresponde al periodo inmediato tras el alta hospitalaria. Es conveniente el seguimiento mediante visita domiciliaria o telefónica.

**Fase 3:** Comprende la fase de inicio del programa de entrenamiento físico, junto con intervenciones educativas, psicológicas y valoración de factores de riesgo. Tradicionalmente esta fase se realizaba en el hospital, sin embargo actualmente se acepta que en pacientes de bajo riesgo puede ser seguido de manera segura en AP<sup>217,218</sup>

**Fase 4:** Comprende los cambios de estilo de vida y la realización de ejercicio a largo plazo.

**6.2 EJERCICIO FÍSICO. BENEFICIOS Y EFECTOS PERJUDICIALES.**

<b>1<sup>++</sup></b>	El ejercicio físico regular protege frente a nuevos eventos cardiovasculares <sup>219</sup> .
-----------------------	---

<b>A</b>	El entrenamiento físico debe ofrecerse a todo paciente que ha sufrido un IAM.
----------	---

El ejercicio físico es una faceta fundamental en los Programas de Rehabilitación Cardíaca Integral, no sólo como recuperación del deterioro producido tras un IAM, sino porque el ejercicio regular protege frente a nuevos eventos cardiovasculares<sup>220, 221</sup>.

Una revisión Cochrane<sup>219</sup> en la que se incluyeron hombres y mujeres de todas las edades que habían padecido un IAM, revascularización, angina o enfermedad coronaria diagnosticada por angiografía, que analizaba el efecto del ejercicio físico sólo y de la rehabilitación cardíaca integral frente a la atención clínica habitual, demostró una reducción de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular, morbilidad cardiovascular y resultados combinados (mortalidad, IAM no mortales y revascularizaciones) (Tabla 1).

**Tabla 1: Resultados principales ejercicio físico aislado y rehabilitación cardíaca**

	<b>Ejercicio físico</b>	<b>Rehabilitación integral</b>
Mortalidad total	RAR: 2,7% OR: 0,73 (0,54 a 0,98)	RAR: 1,3% OR: 0,87 (0,71 a 1,05)
Mortalidad cardiovascular	RAR: 3,1% OR: 0,69 (0,51 a 0,94)	RAR: 2,6% OR: 0,74 (0,57 a 0,96)
Resultados combinados	OR: 0,81 (0,65 a 1,01)	OR: 0,81 (0,69 a 0,96)

RAR: Reducción absoluta del riesgo. OR: Odds Ratio (IC 95%)

La incidencia de eventos coronarios en los programas de rehabilitación cardiaca es baja, así la incidencia de parada cardiaca se estima en 1/112.000 pacientes-hora, la de IAM no fatal en 1/294.000 pacientes-hora y la mortalidad en 1/784.000 pacientes-hora<sup>222</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS.**

La rehabilitación cardiaca realizada en el hogar o en la comunidad puede ser tan efectiva como la rehabilitación cardiaca realizada en el hospital. Esto se fundamenta en ensayos clínicos realizados con pacientes de bajo y medio riesgo<sup>22</sup>. La rehabilitación realizada a nivel domiciliario puede tener una relación coste-efectividad tan favorable como la realizada en el hospital<sup>223</sup>. Se recomiendan ejercicios aeróbicos: paseos, bicicleta y jogging<sup>220,224</sup>.

Antes de iniciar los ejercicios es conveniente efectuar estiramientos y algunos movimientos (Tabla 2), así como un “enfriamiento” de diez minutos al finalizar los ejercicios.

La frecuencia cardiaca del paciente durante el primer mes de entrenamiento, no deberá alcanzar el 50-75% de la alcanzada en la prueba de esfuerzo. La intensidad de las actividades deberá ser prescrita teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca alcanzada después de 5 a 10 minutos de dicho ejercicio. Este puede ser expresado en METs (1 MET equivale a 3,2 mL/Kg de oxígeno consumido)<sup>225</sup>.

Cuando no es posible valorar la intensidad del ejercicio, actualmente se recomienda utilizar la escala del esfuerzo percibido de Borg<sup>226</sup> (Tabla 3), la cual es una escala de 15 categorías, desde el 6 al 20, con una descripción del esfuerzo desde muy, muy ligero (7) al muy, muy duro (19), correspondiéndose con la intensidad del ejercicio y el % de frecuencia cardiaca máxima. (Se calcula restando a 220 la edad del paciente).

**Tabla 2: Ejercicios de estiramiento y calentamiento**



Tomado de: *Alegría Ezquerro E, Grau Sepulveda A, Prujá Artiaga E, Alins Rami I. Actuación ante el paciente que ha sufrido un infarto de miocardio. En: Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica por el médico general. Ed. Ergon. Madrid 1995. ISBN 84-86754-51-8*<sup>227</sup>



**Tabla 3: Correlación de la escala de Borg con la intensidad del ejercicio.**

<b>Intensidad del ejercicio</b>	<b>Esfuerzo percibido</b>	<b>% frecuencia cardiaca en prueba de esfuerzo</b>	<b>Incremento sobre frecuencia cardiaca en reposo</b>	
BAJO	Muy, muy ligero	6	50-65	10-25
		7		
		8		
	Muy ligero	9		
	10			
Ligero	11			
MODERADO	Algo duro	12	60-75	20-35
		13		
		14		
ALTO	Duro	15	70-85	30-55
		16		
	Muy duro	17		
		18		
	Muy, muy duro	19		
		20		

Según las características del paciente puede regularse el mismo la progresión y tipo del ejercicio o bien podemos entregarles programas pautados, como el de la Tabla 4 y 5.

**Tabla 4: Programa de paseos en la rehabilitación domiciliaria.**

<b>Semanas después del alta</b>	<b>Distancia</b>	<b>Tiempo permitido</b>
Semana 1	400m/día en dos veces	5 min. a paso tranquilo
Semana 2	800m/día en dos veces	10 min. a paso tranquilo
Semana 3	1200m/día	15 min. a paso tranquilo
Semana 4-5	1600m/día	20 min. a paso tranquilo
Semana 6	2400 m/día	20 min. a paso moderado
Semana 7	2400 m/día	30 min. a paso tranquilo
Semana 8	3200 m/día	30 min. a paso moderado
Semana 9-10	4800 m/día	45 min. a paso moderado
Semana 11	6400 m/día	60 min. a paso moderado
Semana 12 y resto	6400 m/día	45 min. a paso tranquilo

*Controle la frecuencia de su pulso inmediatamente después de cada paseo. No avance a la próxima etapa a menos que la frecuencia final del ejercicio sea menor de ..... latidos por minuto.*

*Tomado de Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica por el Médico General. Programa Andreu de Actualización en Cardiología.*

**Tabla 5: Criterios para actividad gradual después del alta hospitalaria.**

<b>Primera semana (2-3 Mets)</b>	<b>Segunda semana ( 4 mets)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividades ligeras a realizar sentado.</li> <li>- Andar 1-3 Km/h. en terreno llano.</li> <li>- Bicicleta estática a velocidad lenta, sin resistencia.</li> <li>- Trabajo de casa ligero.</li> <li>- Higiene personal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento de la actividad social.</li> <li>- Andar 3-5 Km/h. en terreno llano.</li> <li>- Bicicleta estática a velocidad moderada, sin resistencia.</li> <li>- Incremento del trabajo doméstico.</li> </ul>
<b>Tercera semana (5 Mets)</b>	<b>Cuarta semana (6 mets)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conducir acompañado de otro conductor</li> <li>- Incremento del trabajo doméstico.</li> <li>- Relaciones sexuales.</li> <li>- Incremento de las relaciones sociales</li> <li>- Andar 5 Km/h.</li> <li>- Bicicleta estática, velocidad moderada con resistencia leve.</li> <li>- Levantar pesos (hasta 4-5 Kg.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conducir solo</li> <li>- Jardinería ligera</li> <li>- Incremento de la actividad social y del hogar.</li> <li>- Andar 6 Km/h.</li> <li>- Bicicleta estática a velocidad moderada con resistencia moderada.</li> <li>- Jugar al golf, tenis (dobles).</li> </ul>

*Tomado de Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica por el Médico General. Programa Andreu de Actualización en Cardiología.*

Este tipo de programa es especialmente recomendado en pacientes con experiencia previa y con apoyo de familiares. Sin embargo el gran inconveniente de los programas domiciliarios es que un alto porcentaje de enfermos abandona las pautas de ejercicios, por lo que los pacientes poco motivados, sin apoyo familiar, así como los obesos, fumadores y aquellos que se sientan psicológicamente muy afectados sería conveniente que acudieran a un programa de rehabilitación supervisado, pues es poco probable que por si solos realicen el programa.

**6.3 ABORDAJE ASPECTOS PSICOLÓGICOS.**

<b>1</b>	Tanto la presencia de ansiedad como depresión mayor tras un IAM constituye un factor de riesgo importante de muerte en los siguientes meses tras un infarto <sup>228</sup> .
<b>1</b>	Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, parecen ser seguros, sin embargo hay que tener en cuenta sus interacciones farmacológicas, y que no existen ensayos sobre su efectividad en el pronóstico a largo plazo, en los pacientes con IAM. Los resultados del estudio SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial), a pesar de las limitaciones del estudio derivadas principalmente de la duración y del bajo poder para detectar eventos raros, ofrece evidencias de que la utilización de la sertralina, durante las 24 semanas iniciales, tras un IAM es segura <sup>229</sup> .

<b>A</b>	Debe descartarse ansiedad y/o depresión utilizando los tests adecuados en todos los pacientes que han padecido un IAM.
<b>A</b>	Todos los pacientes que han padecido un IAM y han sido diagnosticados de depresión deben ser tratados.

El abordaje de los aspectos psicológicos del paciente que ha sufrido un episodio coronario agudo es de gran importancia, ya que frecuentemente estos pacientes presentan trastornos depresivos de diversos grados. Se ha estimado que hasta un 50% de los pacientes ingresados en una Unidad coronaria presentan ansiedad y que la mayoría no son diagnosticados, hasta un 25% de los pacientes presentan depresión mayor, y hasta el 65% síntomas compatibles con síndromes depresivos<sup>228, 230</sup>.

Por otra parte tanto la presencia de ansiedad como depresión mayor tras un IAM, constituye un factor de riesgo importante de muerte en los siguientes meses tras un infarto<sup>228</sup>, por lo cual se recomienda en los pacientes que han sufrido un IAM la realización de un test de cribado de depresión e incluir,

durante las entrevistas con estos pacientes, las preguntas necesarias que nos permitan detectar la presencia de estos trastornos, y si se presentan tratarlos sin demora.

Respecto al tratamiento de estos trastornos el uso de benzodicepinas se considera seguro y efectivo en el tratamiento de la ansiedad, especialmente en las fases agudas, ya que su utilización a largo plazo puede dar lugar a dependencia. Así mismo no están indicadas en monoterapia en el tratamiento de la depresión, en la cual habrá que añadir un antidepresivo.

Sin embargo, a pesar de la prevalencia de síntomas depresivos tras un IAM, la proporción de pacientes que reciben tratamiento antidepresivo es baja, lo cual puede explicarse por los efectos secundarios cardiológicos de los antidepresivos tricíclicos. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, parecen ser más seguros, sin embargo hay que tener en cuenta sus interacciones farmacológicas, y que no existen ensayos sobre su efectividad en el pronóstico a largo plazo, en los pacientes con IAM. Los resultados del estudio SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial), a pesar de las limitaciones del estudio derivadas principalmente de la duración y del bajo poder para detectar eventos raros, ofrecen evidencias de que la utilización de la setralina, durante las 24 semanas iniciales, tras un IAM es segura<sup>229, 231</sup>.

Finalmente aunque los datos del Western Collaborative Study y del estudio Framingham sugerían una asociación entre personalidad tipo A e IAM, en una revisión sistemática realizada no se ha demostrado que la personalidad tipo A sea un factor de riesgo para el IAM ni que influya en su pronóstico<sup>232</sup>.

## **6.4 OTROS ASPECTOS.**

### **6.4.1 REINCORPORACIÓN LABORAL.**

La reincorporación laboral debería producirse en la mayoría de los pacientes considerados de bajo riesgo. En estudios observacionales realizados en Australia y EEUU, donde tradicionalmente la vuelta al trabajo se ha considerado como uno de los objetivos de los programas de rehabilitación cardiaca, se alcanzan tasas de reincorporación al trabajo al año del 87%, en contraste con Inglaterra donde la tasa de reincorporación laboral a los seis

meses era del 41%. En España este porcentaje no alcanza el 40% por lo cual es importante insistir y animar al paciente en este sentido, para que excepto aquellos pacientes que realicen trabajos físicos muy pesados o actividades con riesgo para terceros, se reincorporen a su trabajo habitual entre los 3 y los 6 meses del episodio agudo, teniendo en cuenta los requerimientos energéticos de cada profesión (Tabla 6). Idealmente en los casos en los que el trabajo del paciente suponga una sobrecarga física o psíquica se recomienda un cambio en el puesto de trabajo; cuestión en la que la empresa, sindicatos y Administración juegan un papel fundamental.

**Tabla 6: Requerimientos energéticos según profesiones.**

PROFESIÓN	METs	PROFESIÓN	METs	PROFESIÓN	METs
Recepcionista	1.0-2.5	Administrativo	1.5-3.0	Profesional sedentario	1.5-3.5
Profesional activo	1.5-4.0	Ama de casa	1.5-4.5	Cartero	2.5-5.0
Operario de fábrica	3.5-5.5	Granjero	3.5-7.5	Albañil	4.0-8.5
Minero	4.0-9.0	Trabajador de fundición	4.0-9.0		

#### **6.4.2 RELACIONES SEXUALES.**

Con respecto a las relaciones sexuales, se ha estimado que la incidencia de alteraciones sexuales en pacientes que han padecido un IAM es del 50-75%<sup>233</sup> y a menudo estos no son explicitados por el paciente, por lo cual el médico si el paciente no lo hace, debe abordar el tema e indicar que puede reiniciar la actividad sexual después de la 4ª semana del evento coronario, aconsejando que se realice con su pareja habitual y nunca después de una comida copiosa. En muchas ocasiones la demostración objetiva de que, durante el entrenamiento, son capaces de realizar ejercicios con gastos energéticos superiores al acto sexual, facilita recuperar la vida sexual al sentirse el paciente más seguro. Es importante ofrecer esta información también a la pareja, que

con frecuencia es quien más miedo tiene a que se desencadene una nueva crisis durante la actividad sexual. A este respecto, la presencia de la pareja, durante el entrenamiento, puede eliminar los temores que pudiera tener a que ocurra algún accidente durante el acto sexual.

También se debe informar de los posibles efectos secundarios de los fármacos sobre la actividad sexual (BB y diuréticos).

Finalmente debe descartarse una disfunción eréctil y ofrecer tratamiento adecuado si se diagnostica<sup>234</sup>. Respecto al uso del sildenafil en pacientes con IAM el American College of Cardiology/American Heart Association<sup>235</sup> ha realizado las siguientes recomendaciones respecto a su prescripción:

1. El sildenafil está completamente contraindicado en pacientes en tratamiento con nitratos de acción lenta o utilización de nitratos de acción corta debido al riesgo de desarrollar hipotensiones graves.
2. En pacientes con enfermedad coronaria estable, cuya única contraindicación sea el posible uso de nitratos de acción corta y cuyo uso no sea previsible, el médico y el paciente deben valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con sildenafil. En aquellos pacientes que requieran nitratos de acción corta para la realización de ejercicios de moderada intensidad, el sildenafil no debería utilizarse.
3. Todos los pacientes en tratamiento con nitratos deberán ser informados sobre las interacciones con sildenafil.
4. Los pacientes deben ser advertidos de la contraindicación de tomas de sildenafil en las 24h tras la toma de un nitrato, incluida la nitroglicerina sublingual.
5. Los pacientes con tratamiento múltiple antihipertensivo, deberán ser advertidos de la posible hipotensión inducida por el sildenafil. La monitorización de la TA previa al uso del sildenafil podría identificar a aquellos pacientes susceptibles de reacciones hipotensivas.

## **Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en Atención Primaria**

En las guías NICE del 2007 se puede considerar el uso de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa en pacientes que han tenido un IM 6 meses después del evento y siempre que se encuentren estables<sup>236</sup>.



## **BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Banegas JR, Villar F, Graciano A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev. Esp Cardiol. Supl. 2006; 6: 3G-12G.
- <sup>2</sup> Castro-Beiras A, Bohigas L, De la Mata I, Infante A, Soria P, Brotons C, et al. Plan integral de cardiopatía isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
- <sup>3</sup> The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
- <sup>4</sup> Van de werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003; 24: 28-66.
- <sup>5</sup> Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol.2007; 60 (10): 1070.e1-e80.
- <sup>6</sup> Bueno H. Introducción: puntos clave en el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2005; 5: 1-7.
- <sup>7</sup> Thygesen K, Alpert S, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation.2007;116: 2634-53.
- <sup>8</sup> Ebell MH, Siwek BD, Weiss BD, Wolff SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician. 2004;69:548-56.

- <sup>9</sup> Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86
- <sup>10</sup> Caprie steering comitee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39
- <sup>11</sup> Pignone M, Rihal C, Ltd B. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *En: Clin Evid* 2003; 10: 188-230.
- <sup>12</sup> Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long-term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- <sup>13</sup> The Anturane Reinfarction Trial Research group. Sulfipyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction: The Anturane Reinfarction Trial. *N Engl J Med* 1978; 289-300.
- <sup>14</sup> Report from the The Anturane Reinfarction Italian Study. Sulfipirazine in post myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1: 237-48.
- <sup>15</sup> Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II: Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251-69.
- <sup>16</sup> Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboemlic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-20.
- <sup>17</sup> Hass WK, Easton JD, Adams HP, Prysephillips W, Molony BA, Anderson S et al. Randomized trial comparing ticlopidine hydrichloride with aspirin for the presentation of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321- 501-7.
- <sup>18</sup> Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermitent claudication; effects of ticlopidine: Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-8.
- <sup>19</sup> Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P et al, for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (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. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105-: 557-63.

<sup>20</sup> Annad SS, Yusuf S. Oral anticoagulation therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282: 2058-67.

<sup>21</sup> Hurlen M, Abdelnoor M, Smith, P, Erikssen J, Arnesen, H. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. *N. Engl J. Med*, Vol 347 (13). September 26, 2002. 969-74.

<sup>22</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburg: SIGN; 2002. (SIGN publication nº 62).

<sup>23</sup> Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long-term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.

<sup>24</sup> Dyspepsia: Management of dyspepsia in adults in primary care. NICE clinical guidance 17 (2004). [www.nice.org.uk/CG017](http://www.nice.org.uk/CG017).

<sup>25</sup> The CURE Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494–502

<sup>26</sup> Anderson J, Adams C, Antman E, Bridges C, Califf R, Casey D et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 50 (7): e1 - e157

<sup>27</sup> Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jul; 28(13):1598-660.

- <sup>28</sup> Keller TT, Squizzato A, Middeldop S. Clopidogrel plus Aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005158
- <sup>29</sup> Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JC, Pan HC, Peto R et al. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21
- <sup>30</sup> Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sedón JL, Montalescot G, Thepux P, et al. CLARITY-TIMI Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* Mar 2005; 352 (12): 1179–89
- <sup>31</sup> Antman E, Hand M, Armstrong P, Bates E, Green L, Halasyamani L, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 51(2): 210 – 247
- <sup>32</sup> Mehta SR, Yusuf S, Peters R, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. 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
- <sup>33</sup> Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer Ch, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20
- <sup>34</sup> Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, McDonald RG, et al. Effect of thromboxane A<sub>2</sub> blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995; 92: 3194-200.
- <sup>35</sup> Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB et al. Clopidogrel Use and Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation. *JAMA*. 2007;297:159-168.
- <sup>36</sup> King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams D, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2008;51;172-209.

- <sup>37</sup> Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, et al. AHA/ACC Guidelines for de secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372
- <sup>38</sup> Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734 –9.
- <sup>39</sup> Juurlink D, Gomes T, Ko D, Szmitko P, Austin P, Tu J, et al. A population based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and Clopidogrel. *Can. Med. Assoc. J.*, Jan 2009; doi:10.1503/cmaj.082001
- <sup>40</sup> Ho PM, Maddox T, Wang L, Fihn, SD, Jesse RL Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9): 937-944
- <sup>41</sup> Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented al SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas Nevada, 2009.
- <sup>42</sup> Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K Asano F et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *Intern Medicine* 2009; 48: 1725-1730
- <sup>43</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/04 de 26 de abril de 2010: "Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso". Disponible en:

[http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI\\_2010-04\\_clopidogrel.pdf](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-04_clopidogrel.pdf)

<sup>44</sup> Freemantle J, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. B-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.

<sup>45</sup> Houghton T, Freemantle N, Cleland JG. Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(3):333-340.

<sup>46</sup> Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266):1385-1390.

<sup>47</sup> Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288(3):351-357.

<sup>48</sup> Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489-98.

<sup>49</sup> Gottlieb SS, McCarter RJ. Comparative effects of three beta blockers (atenolol, metoprolol, and propranolol) on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87(7):823-826.

<sup>50</sup> Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000 ; 335 (6):1575-81.

<sup>51</sup> Danchin N, Cuchera MT, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg Ph G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular dysfunction. An overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 787-96.

<sup>52</sup> The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.

<sup>53</sup> The European Trial On Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease investigators. 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.

<sup>54</sup> Dickstein K, Kjekshus J. and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360, 752-760 .

<sup>55</sup> Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J, Kober L, Magioni AP et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med* 2003; 349 (20), 1893-1906.

<sup>56</sup> Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Presse Med* 2000; 29: 965-976

<sup>57</sup> Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-921. doi: 10.1136/hrt.2006.112508

<sup>58</sup> The Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomized trial of Cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease :The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994 ;344 :1383-9.

<sup>59</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335 (14): 1001-1009.



<sup>60</sup> Long-term intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Program. 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: 1349-17.

<sup>61</sup> La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-2346.

<sup>62</sup> Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

<sup>63</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278

<sup>64</sup> Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:2363-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.17451

<sup>65</sup> Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller N, Hunninghake D, Forman S et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG investigators. *Circulation* 2000;102:157-67.

<sup>66</sup> Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Pravastatin and Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-1504

<sup>67</sup> Josan K, Majumdar SR, McAllister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008; 178(5): 576-84

<sup>68</sup> Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary Prevention for Patients with Coronary and



Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372

<sup>69</sup> MI: secondary prevention. NICE clinical guideline 48. [www.nice.org.uk/CG048](http://www.nice.org.uk/CG048)

<sup>70</sup> Stenestrand U, Wallentin L. Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.

<sup>71</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.

<sup>72</sup> Rubins HB, Robins SJ., Collins D, Fye CL., Anderson JW., Elam MB et al. The 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

<sup>73</sup> Schlesinger Z, Vered Z, Friedenson A et al. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102:21-27

<sup>74</sup> Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332(7544):752-760

<sup>75</sup> Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112(4):298-304.

<sup>76</sup> Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165(7):725-730.

<sup>77</sup> Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller N, Hunninghake D, Forman S et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation in the post

coronary artery bypass graft trial. Post CABG investigators. *Circulation* 2000;102:157-67.

<sup>78</sup> Montagne O, Vedel I, Durand-Zaleski I. Assessment of the impact of fibrates and diet on survival and their cost-effectiveness: evidence from randomized, controlled trials in coronary heart disease and health economic evaluation. *Clin Ther* 1999; 21:2027-2035.

<sup>79</sup> Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *The Lancet* 1996; 347: 849-853.

<sup>80</sup> GISSI\_Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI\_Prevenzione. *Lancet* 199; 354:447-445

<sup>81</sup> Yokoyama M, Origasa H. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J.* 2003;146:613-20.

<sup>82</sup> Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2):193-200

<sup>83</sup> Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28(6):849-859

<sup>84</sup> Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6):1245-1255

<sup>85</sup> Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering

therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323(19):1289-1298.

<sup>86</sup> Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345(22):1583-1592

<sup>87</sup> Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110(23):3512-3517

<sup>88</sup> Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005; 142(2):95-104

<sup>89</sup> Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group. *Lancet* 1994; 344(8931):1182-1186.

<sup>90</sup> Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(6):631-636

<sup>91</sup> Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004; 94(7):935-938.

<sup>92</sup> Bays H. Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 2008; 101(8A):3B-8B

<sup>93</sup> Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95(2):254-257

- <sup>94</sup> Goldberg A, Alagona P, Jr., Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 85(9):1100-1105.
- <sup>95</sup> Pitt B, White H, Nicolau J, Martínez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
- <sup>96</sup> Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1309-21
- <sup>97</sup> Antman E, Anbe DT, Armstrong P, Bates E, Green L, Hand M, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 51(2): 210 – 247
- <sup>98</sup> Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komaida M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005. Jun; 26 (11): 1115-40
- <sup>99</sup> Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107(6):817-23
- <sup>100</sup> Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26(23):2482-3.
- <sup>101</sup> Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007; 67(3):393-405
- <sup>102</sup> López-Bescós L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology*. 2007; 108(4):387-96.
- <sup>103</sup> Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction

(BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16.

<sup>104</sup> Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(11):1341-81

<sup>105</sup> Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis*. 2003;14:171-9

<sup>106</sup> Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, et al. Trimetazidine in Angina Combination Fox K. Therapy –the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 2005;12:35-42.

<sup>107</sup> Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19; (4): CD003614.

<sup>108</sup> Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341-81

<sup>109</sup> Martí Massó JF, Msrtí I, Carrera N, Pozza J, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005; 60 (4) 419-22.

<sup>110</sup> The Multicenter Diltiazem post Infarction Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.

<sup>111</sup> Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonist in myocardial infarction or angina in light of the second Danish verapamil Infarction trial (DAVIT II) and other recent studies. *Am. J. Cardiol*. 1991; 67: 1295-7.

<sup>112</sup> The Danish verapamil infarctation trial II- (DAVIT II). Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarctation. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 779-85.

<sup>113</sup> GISSI-3. Effects of Lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.

<sup>114</sup> ISIS-4 Collaborative Group. *AM J Cardiol* 1991; 68: 87D-100D.

<sup>115</sup> Echt Ds, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324: 781-8.

<sup>116</sup> Effect of the antiarhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:227-33.

<sup>117</sup> Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarones on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24

<sup>118</sup> Sim I, Mc Donald KM, Lavori PW, Norbutas Cm, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-29.

<sup>119</sup> Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Hemington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.

<sup>120</sup> Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6,8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study Follow up (HERS II). *JAMA* 2002, 288 (1): 49-57.

<sup>121</sup> Yussuf S, Whites J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trial in heart disease. I Treatment following myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 1088-93.

<sup>122</sup> Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: An Overview. Br Med J 1989; 299: 1187-92.

<sup>123</sup> Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, Zion M, Mandelzweig L, Kaplinsky E, for the SPRINT Study Group. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. Arch Int Med 1993; 153: 345-53.

<sup>124</sup> Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Stass HD, Pratt CM, Coheorghide M et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. N Eng J Med 1986; 315:423-9.

<sup>125</sup> The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273 (3), 199-208.

<sup>126</sup> Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (WHI). Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 2002; 288: 321-33.

<sup>127</sup> Law R, Morris JK. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665

<sup>128</sup> The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure (JNC VII). JAMA 2003; 289: 2560.

<sup>129</sup> Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S-10S.

<sup>130</sup> Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Køber L, et al. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. Lancet. 2002 Sep 7;360(9335):752-60.



<sup>131</sup> Flack J, Neaton J, Grimm R, Shih J, Culter J, Ensrud K, et al for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:2437-2445.

<sup>132</sup> 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.

<sup>133</sup> NICE Clinical Guideline 34. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence 2006.

<sup>134</sup> Rotaecche R, Aguirrezabala J, Balagué L, Gorroñoigoitia A, Idarreta I, Mariñelarena E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.

<sup>135</sup> Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-58.

<sup>136</sup> Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.

<sup>137</sup> Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.. 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.

<sup>138</sup> González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García JM, González I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. *Estudio Cardiotens* 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.

<sup>139</sup> Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart



Survey Programme. EUROASPIRE II Study Group. Eur Heart J. 2001 Apr;22(7):554-72.

<sup>140</sup> Flather M, Kober L, Pfeffer MA. Metaanalysis of individual patient data from trials of long-term ACE-inhibitor treatment after acute myocardial infarction (SAVE, AIRE, and TRACE studies). Circulation 1997;96(suppl 1;abs 3957):I-706.

<sup>141</sup> Dickstein K, Kjeldhus J, and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002; 360:752-60.

<sup>142</sup> Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.

<sup>143</sup> ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.

<sup>144</sup> 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). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.

<sup>145</sup> Furberg CD, Psaty Bm, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92:1326-1331.

<sup>146</sup> Gibson RS, Boden WE. Calcium channel antagonists: friend or foe in postinfarction patients? Am J Hypertens 1996; 172S-176S.

<sup>147</sup> Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular

events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217-25.

<sup>148</sup> Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.

<sup>149</sup> D'Agostini RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relationship of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: The Framingham study. *BMJ* 1991; 303:385-389.

<sup>150</sup> Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.

<sup>151</sup> Furberg CD, Psaty Bm, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-1331.

<sup>152</sup> Critchley J, Simon C. Mortality Risk Reduction Associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003; 290 (1): 86-97.

<sup>153</sup> Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary Herat disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. N°.:CD00341.DOI:10.1002/14651858.CD003041.pub2.

<sup>154</sup> Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub3.

<sup>155</sup> Stead L, Perera R, Bullen C, Mant . Nicotine replacement therapy for smoking cessation .*The Cochrane Database of System Reviews* 2008, Issue 1. Art. N° : CD000146.DOI:10.1002, 14651858.CD000146.pub3.

<sup>156</sup> Working Group for de Study of Transdermal Nicotine in Patiens with coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 1994;154:989-95.

<sup>157</sup> Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patiens with cardiac disease. N Engl J Med 1996; 335:1792-8.

<sup>158</sup> Fiore MC et al. Treating tobacco use Dependencia. Clinicial Practice Guideline. 2008 Update. Disponible en : [www.ahrq.gov/patth/tobacco.htm](http://www.ahrq.gov/patth/tobacco.htm).

<sup>159</sup> Cooper A , Skinner J, Nherera L, Feder G, Ritchie G, Kathoria M et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction London. National Collaborating Centre por Primar Care and Royal College of General Practitioners 2007.

<sup>160</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 48. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. 2007.

<sup>161</sup> US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. Bethesda, Maryland :US DHSS; 1990.

<sup>162</sup> Daly E, Mulcahy R. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina or myocardial infarction. BMJ 1983;286-324.

<sup>163</sup> Mulcahy R. Influence of cigarette smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction. Brit Heart J 1983;49: 410.

<sup>164</sup> Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulcenstom G, Vedin A, Wedel H et al. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. Brit Heart J 1983;49:416-422.

<sup>165</sup> Salonen J. Smoking and long term mortality after acute myocardial infarction. Brit Heart J 1980; 43:463.

<sup>166</sup> Lancaster T, Stead L, Sigaly C, Sowden A, West R. Cochrane Tobacco Addiction Group.

In URL: [http://www.dphpc.ox.ac.uk/cochrane\\_tobacco/reviews.html](http://www.dphpc.ox.ac.uk/cochrane_tobacco/reviews.html) (visitada 9-02-2009).

<sup>167</sup> Reid RD, Quinlan B, Riley DL, Pipe AL. Smoking cessation: lessons learned from clinical trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2007 ; 22(4):280-5.

<sup>168</sup> Kottke TE, Battista RN, DeFriesse GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.

<sup>169</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Lifestyle modification following MI. Guideline 41 section 3. Edinburg SIGN; 2000. [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/41/section3.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/41/section3.html).

<sup>170</sup> Barth J, Critchley J, Bengel J. Intervenciones psicosociales para el abandono del hábito de fumar en los pacientes con cardiopatía coronaria (Revisión Cochrane traducida). En : La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en : <http://www.update-software.com>

<sup>171</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE) Technology Appraisal Guidance-Nº 39. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. Issue date: March 2002. Review date: March 2005.

<sup>172</sup> Mataix J, Cabezas C, Lozano J, Camaralles F, Ortega G. Grupo de abordaje del Tabaquismo de semFYC y de Educación para la Salud del PAPPS-semFYC. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria 2008.

<sup>173</sup> National Advisory Committee on Health and Disability (National Health Committee) Wellington (New Zealand). Guidelines for smoking cessation 2002 May. En URL: [http://www.nzgg.org.nz/library/gl\\_complete/smoking/index.cfm#contents](http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/smoking/index.cfm#contents) (visitada el 9-02-2009)).

<sup>174</sup> NICE public health guidance 10. Smoking cessation services. Issue date: February 2008

<sup>175</sup> NICE technology appraisal guidance 123. Varenicline for smoking cessation. Issue date: July 2007.

<sup>176</sup> Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002849. DOI: 10.1002/14651858.CD002849.

<sup>177</sup> Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3.

<sup>178</sup> Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. The American Journal of Medicine 2006; 119(12):1080-7

<sup>179</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A National Clinical Guideline . February 2007

<sup>180</sup> Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NI. Clonidine for smoking cessation. In: The Cochrane Library. Oxford. Issue: 3; 2000.

<sup>181</sup> Gertin HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559 .

<sup>182</sup> Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.

<sup>183</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129-39.

<sup>184</sup> Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457–2471.

<sup>185</sup> Singh S, Loke YK, Furberg CD: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone:a meta-analysis. JAMA 2007; 298:1189–1195.

<sup>186</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules LK, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial

in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279–1289.

<sup>187</sup> Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007 298:1180–1188.

<sup>188</sup> Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) study: effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.

<sup>189</sup> Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insuline treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI study Group. *British Medical Journal* 1997 ;314: 1512– 5.

<sup>190</sup> Drury, M Y. *Diabetes Mellitus* (2ª edición). Editorial Panamericana. 1990.

<sup>191</sup> The MILIS study group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.

<sup>192</sup> Capes SE. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic review. *Lancet* 2000;355:773-8.

<sup>193</sup> ADA. Standards of Medical care in diabetes- 2009. *Diabetes Care* 2009; 32: S13-S61

<sup>194</sup> Nathan D, Buse J, Davidson, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 1-11

<sup>195</sup> Malcom J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid*; 10:690-714.

<sup>196</sup> Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effects of Diet and Smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981;2: 1303-10.

<sup>197</sup> Imperial Cancer Research Fund Oxcheck Study Group. Effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care: final results of the OXCHECK study. *BMJ* 1995; 310; 1099-1104.

<sup>198</sup> Wood D A, Kinmonth A L, Davies G A, Yarwood J, Thomson SG, Pyke SDM, et al. Family Heart Study group. Randomised controlled trial evaluating cardiovascular screening and intervention in general practice: Principal results of British Family Heart Study. *BMJ* 1994; 308; 312-20.

<sup>199</sup> Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report: National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6 (suppl 2): 51S–209S.

<sup>200</sup> 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97

<sup>201</sup> The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: <http://www.idf.org>.

<sup>202</sup> Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1018-25.

<sup>203</sup> Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983; 67: 968–977.

<sup>204</sup> Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy J, Chaitman B, Fletcher G, Froelicher V, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina—Summary Article *Circulation.* 2002; 106:1883-92.

<sup>205</sup> Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement



from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96.

<sup>206</sup> Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ.. Cirugía para la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en :<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no.CD003641. Chichester, Uk: John Wiley & Sons, Ltd).

<sup>207</sup> Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children . NICE clinical guideline 43

Issue date: December 2006 .[www.nice.org.uk/CG043](http://www.nice.org.uk/CG043)

<sup>208</sup> Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cergueira MD, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:

2130 –9.

<sup>209</sup> Prevención del ataque cardiaco y de la muerte en pacientes con cardiopatía isquémica. *Circulation* (Ed.Esp.)1995 ;2 :1-3.

<sup>210</sup> Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102: 2284-99.

<sup>211</sup> Kromhout D, MenottiA, Kesteloot H, Sans S. Prevention of Coronary Heart Disease by Diet and Lifestyle: Evidence From Prospective Cross-Cultural, Cohort, and Intervention Studies. *Circulation*. 2002;105: 893-98

<sup>212</sup> Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM et al. AHA/AACVPR Scientific Statement Core Components of Cardiac Rehabilitation/ Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *Circulation*. 2007; 115: 2675-82

<sup>213</sup> Miller NH, Haskell WL, Berna K, DeBusk RF. Home versus group exercise training for increasing functional capacity after MAI. *Circulation* 1984; 70: 645-49.



- <sup>214</sup> World Health Organisation Expert Committee. Rehabilitation after cardiovascular disease with special emphasis on developing countries. Technical Report Series 831. Ginebra: WHO; 1993
- <sup>215</sup> Fallen E, Cairns J, Dafoe W, Frasure-Smith N, Genest J, Massel DP et al. Management of the postmyocardial infarction patient: A consensus report-Revision of 1991 CCS Guideline. Can J Cardiol 1995; 11: 477-86
- <sup>216</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. Guideline nº 57. Edinburgo: Sign 2002
- <sup>217</sup> Bethell HJ, Mullee MA. A controlled trial of community based coronary rehabilitation. Br Heart J 1990; 64: 370-75
- <sup>218</sup> Hamalainen H, Kallio V, Knuts LR, Arstila M, Aaito-Setälä L, Härmälä V, et al. Community approach in rehabilitation and secondary prevention after acute myocardial infarction: results of a randomised clinical trial. J Cardiopulm Rehabil 1991; 11: 221-26.
- <sup>219</sup> Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2008 Issue 4. Oxford: Update Software. [acceso 10 de enero de 2009]. Disponible en: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001800/frame.html>.
- <sup>220</sup> Physical activity an cardiovascular health. National Institute of Health. Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. JAMA 1996; 276: 241-46.
- <sup>221</sup> Sesso HD, Paffenbager RS, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study. Circulation 2000: 975-80.
- <sup>222</sup> Ades PhA. Medical progress: cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2001; 345: 892-902.
- <sup>223</sup> García Pérez L, Pedrosa Guerra AI, Linertová R, Serrano Aguilar P. Efectividad y coste-efectividad de la rehabilitación cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica en el ámbito extra-hospitalario. Madrid: Plan Nacional

para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/12.

<sup>224</sup> Fletcher GF, Baldy G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercises standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing group. *Circulation* 1995; 91: 580-615.

<sup>225</sup> Fletcher GF. How to implement physical activity in primary and secondary prevention. A Statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction, American Heart Association. *Circulation* 1997; 97: 355-57.

<sup>226</sup> Goble AJ, Worcester MU. Best practice guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention. Melbourne: The Heart Research Centre, on behalf of Department of Human Services Victoria; 1999. [acceso 10 de enero de 2009]. Disponible en: <http://www.health.vic.gov.au/nhpa/downloads/bestpracticecardiacrehab.pdf>.

<sup>227</sup> Alegría E, Grau A, Prujá E, Alins I. Actuación ante el paciente que ha sufrido un infarto de miocardio. En: Alegría E. Tratamiento de la cardiopatía isquémica por el médico general. Madrid: Ergon; 1995.

<sup>228</sup> Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, De Sanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1913-21.

<sup>229</sup> Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al. Sertraline Treatment of mayor depression in patients with acute MI or unestable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.

<sup>230</sup> Ziegelstein RC. Depresión in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1621-7.

<sup>231</sup> Carney RM, Jaffe AS. Treatment of depression following acute myocardial infraction. *JAMA* 2002; 288: 750-1.

<sup>232</sup> Hemingway H, Marmot M. Psycosocial factors in the etiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-7.

<sup>233</sup> Friedman S. Cardiac disease, anxiety, and sexual functioning. *Am J Cardiol* 2000; 86 (suppl): 46F-50F.

<sup>234</sup> NZGG and the National Heart Foundation of New Zealand. Best practice evidence based guideline: cardiac rehabilitation. New Zealand Guideline Group 2002. [acceso 10 de enero de 2009]. Disponible en: [http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0001/cardiac\\_rehabilitation.pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0001/cardiac_rehabilitation.pdf).

<sup>235</sup> Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Rusell RO, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 273-82.

<sup>236</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. MI: secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline. 2007; 48. [acceso 21 de enero de 2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf>.