

Esta publicación presenta datos de la eficacia de las intervenciones para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular, así como para la prevención de la vasculopatía periférica y la diabetes. También se incluyen en ella recomendaciones clínicas y se identifican las áreas en las cuales se necesita mayor investigación.

El libro está destinado a los profesionales médicos con la responsabilidad de atención de pacientes con ECV en poblaciones y países de ingresos bajos y medianos. Su objetivo es proporcionar orientación general acerca de la eficacia de intervenciones específicas, tanto farmacológicas como sobre comportamientos y hábitos de vida. Además, la información que contiene ayudará a una amplia gama de profesionales de la salud responsables de la atención individual y de las comunidades, y servirá de guía a las autoridades de salud en la formulación de políticas públicas saludables.

ATAQUE CARDÍACO Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: PREVENCIÓN

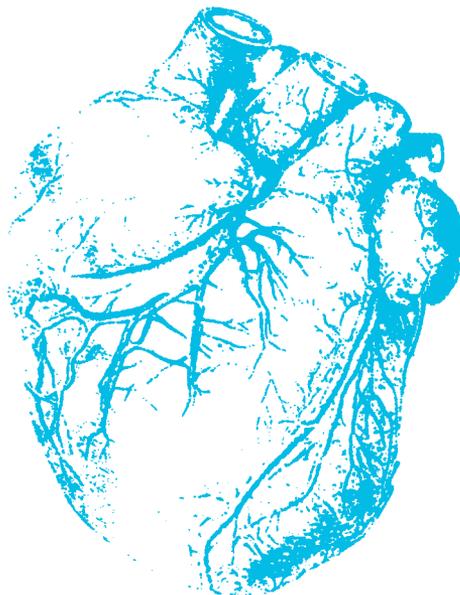
ATAQUE CARDÍACO Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVENCIÓN



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*



**ATAQUE CARDÍACO Y
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
PREVENCIÓN**

Edición original en inglés:
*Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations:
evidence-based recommendations for policy-makers and health professionals*

ISBN 92 4 156258 7

© Organización Mundial de la Salud, 2003

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Ataque cardíaco y accidente cerebrovascular: prevención.

Washington, DC: OPS, © 2005.

(Publicación Científica y Técnica N° 610)

ISBN 92 75 31610 4

I. Título II. Serie

1. ISQUEMIA MIOCÁRDICA - prevención y control
2. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR - prevención y control
3. RECURRENCIA - prevención y control
4. CARDIOPATÍAS - prevención y control
5. FORMULACIÓN DE POLÍTICAS

NLM WG 300

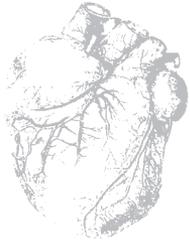
La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2005

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.



Contenido

Abreviaturas y glosario	iv
Prólogo a la edición en español	vii
Resumen	ix
1. Antecedentes	1
2. Alcance y propósito de las directrices para la prevención secundaria de la ECV	5
3. Método de formulación de las recomendaciones	7
4. Eficacia de las intervenciones en la prevención secundaria de la ECV	9
5. Resumen de las intervenciones eficaces en la prevención secundaria de la ECV	57
6. Repercusiones para las políticas de salud	65
7. Repercusiones para la investigación	73
8. Cuadros	77
9. Figuras	85
10. Referencias	89
11. Grupo de expertos: participantes en la consulta de la OMS	105

Abreviaturas y glosario

ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea: procedimiento en que se emplea un catéter intravascular para dilatar el estrechamiento aterosclerótico de la(s) arteria(s) coronaria(s); a veces recibe el nombre de intervención coronaria percutánea (ICP)
ACV	Accidente cerebrovascular
AIT	Ataque isquémico transitorio
BARI	Ensayo de investigación sobre revascularización mediante angioplastia y derivación coronaria
BHF	Fundación Británica del Corazón [British Heart Foundation]
CAPRIE	Ensayo sobre el uso de clopidogrel comparado con aspirina en pacientes en riesgo de episodios isquémicos
CC	Cardiopatía coronaria: afección caracterizada por isquemia miocárdica como resultado de aterosclerosis en una o más arterias coronarias; las manifestaciones clínicas comprenden muerte cardíaca súbita, infarto agudo de miocardio (IM), angina de pecho e insuficiencia cardíaca debida a isquemia miocárdica subyacente
COMET	Ensayo europeo sobre el uso de carvedilol comparado con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica: reparación quirúrgica de la(s) arteria(s) coronaria(s), realizada generalmente por causa de aterosclerosis
CURE	Ensayo sobre el uso de clopidogrel en casos de angina de pecho inestable para prevenir episodios recurrentes
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
ECeV	Enfermedad cerebrovascular: grupo de afecciones en que ocurre una lesión temporal o permanente del cerebro como resultado de una enfermedad que afecta a la circulación cerebral
ECV	Enfermedad cardiovascular: enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos o de ambos, que comprende cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular
EIP	Enfermedad infecciosa y parasitaria

EPHESUS	Ensayo sobre la eficacia de la eplerenona para tratar la insuficiencia cardíaca posterior al infarto agudo de miocardio y para prolongar la supervivencia
GISSI	Grupo italiano para el estudio de la supervivencia después del infarto de miocardio
HOPE	Evaluación de la prevención de episodios cardiovasculares
IM	Infarto de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice normalizado internacional: un marcador de referencia de aceptación internacional empleado para indicar el grado de anticoagulación logrado con warfarina o con otros anticoagulantes a base de cumarina
ISH	Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial [International Society of Hypertension]
ISIS-4	Cuarto estudio internacional de la supervivencia al infarto
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MRC	Consejo de Investigaciones Médicas [Medical Research Council]
NNT	Número de pacientes que es necesario tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	Organización no gubernamental
PATS	Estudio sobre la administración prehospitalaria del activador tisular del plasminógeno (APT)
PROGRESS	Estudio de la protección con perindopril contra los accidentes cerebrovasculares recurrentes
PROSPER	Ensayo sobre la intervención quirúrgica perineal o la rectopexia para corregir el prolapso rectal
SOLVD	Estudios sobre disfunción ventricular izquierda
TAC	Tomografía axial computadorizada
THS	Tratamiento hormonal sustitutivo
UKPDS	Estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido



Prólogo a la edición en español

En 2002, las cardiopatías isquémicas y los accidentes cerebrovasculares fueron las dos primeras causas de muerte en el mundo: las cardiopatías con un número estimado de defunciones de 7,2 millones (12,6% del total) y los accidentes cerebrovasculares con 5,5 millones (9,7% del total). Del total de 57 millones de defunciones en ese año, las enfermedades cardiovasculares (ECV) en general representaron 29%.

En la Región de las Américas, este grupo de enfermedades fue la principal causa de muerte en el año 2000 entre las mujeres de 15 a 69 años y la segunda en los hombres del mismo grupo de edad, después de las causas externas. De continuar esa tendencia, para el año 2010 morirán de trastornos del sistema circulatorio más de 11 millones de personas en América Latina y el Caribe. Entre 70 y 80% de estas defunciones se deberán a enfermedades coronarias y cerebrovasculares y casi 23% serán en menores de 60 años.

Aunque las ECV no tienen límites geográficos, socioeconómicos o de género, la mayoría son prevenibles y controlables. Más de 50% de las defunciones por cardiopatía y accidentes cerebrovasculares, así como la discapacidad, pueden prevenirse mediante acciones colectivas e individuales, sencillas y costo-efectivas, dirigidas a disminuir los principales factores de riesgo como la hipertensión, el colesterol alto, la obesidad y el tabaquismo.

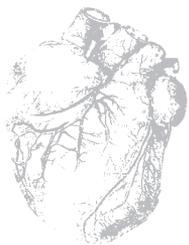
Con el propósito de reducir estos factores de riesgo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha generado varias iniciativas en colaboración con los Estados Miembros, basadas en un modelo de promoción de la salud y de prevención de enfermedades en la comunidad y en los servicios comunitarios de salud. Este modelo incluye la identificación de los principales factores de riesgo, la detección temprana de casos, la prestación de servicios de atención integral y a largo plazo, y la participación más activa de todos los miembros del equipo de salud y de la comunidad. También se promueve la formación de alianzas y coaliciones entre las partes interesadas y se recomienda un sistema de vigilancia regional para los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles.

Al mismo tiempo, el Programa de Enfermedades Cardiovasculares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lleva a cabo un proyecto para ayudar a los Estados Miembros a fortalecer la atención de salud para las personas con ECV establecida. El proyecto respalda la prevención secundaria eficaz en función de los costos, facilita la formulación de políticas y promueve la capacidad nacional para establecer programas de prevención secundaria acordes con el contexto y los recursos, que podrían integrarse en los sistemas de salud de los países. El abordaje preventivo se enfoca en las intervenciones económicas comprobadas: medicación y cambios en el modo de vida, tales como cesación del tabaquismo, adopción de un régimen alimentario saludable, control del peso y práctica regular de actividad física moderada.

Ataque cardíaco y accidente cerebrovascular: prevención es la traducción del original en inglés publicado por la OMS. El libro presenta datos de la eficacia de las intervenciones para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular, así como para la prevención de la vasculopatía periférica y la diabetes. También se incluyen en él recomendaciones clínicas y se identifican las áreas en las cuales se necesita mayor investigación.

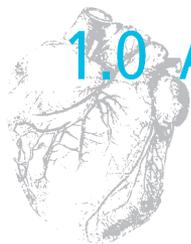
Esta publicación está destinada a los profesionales médicos con la responsabilidad de atención de pacientes con ECV en poblaciones y países de ingresos bajos y medianos. Su objetivo es proporcionar orientación general acerca de la eficacia de intervenciones específicas, tanto farmacológicas como sobre comportamientos y hábitos de vida. Además, la información que contiene ayudará a una amplia gama de profesionales de la salud responsables de la atención individual y de las comunidades, y servirá de guía a las autoridades de salud en la formulación de políticas públicas saludables.

Mirta Roses Periago
Directora, Organización Panamericana de la Salud



Resumen

La enfermedad cardiovascular (ECV), en particular, la cardiopatía coronaria (CC) y la enfermedad cerebrovascular (ECeV), es un problema grave y creciente en las poblaciones de bajos y medianos ingresos. Los pacientes con ECV establecida están expuestos a un riesgo muy alto de sufrir otros episodios de enfermedad potencialmente mortales. La prevención secundaria (las medidas que se toman para reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes en los pacientes con ECV) es un elemento importante y de costo asequible de la estrategia de control de la ECV en las poblaciones de bajos y medianos ingresos. Varios elementos de la prevención secundaria, incluidos los cambios del modo de vida, el tratamiento farmacológico y los procedimientos quirúrgicos, pueden reducir mucho el riesgo de ECV recurrente.



1.0 Antecedentes

1.1 LA CRECIENTE IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES, EN PARTICULAR DE LA ECV, EN LAS POBLACIONES DE BAJOS Y MEDIANOS INGRESOS

Las enfermedades no transmisibles representan una grande y creciente carga de morbilidad a nivel mundial. En la actualidad se estima que son causa de cerca de 59% de las defunciones y 43% de la carga de morbilidad en todo el mundo; se proyecta que esa proporción aumentará a 73 y 60%, respectivamente, en el año 2020 (1). En comparación, las enfermedades no transmisibles en las poblaciones de bajos y medianos ingresos representan 78% de la carga mundial de estas enfermedades y 85% de la carga mundial de ECV (2). La ECV es la causa más importante de enfermedad no transmisible y en 2001 representó 29% de todas las defunciones y 10% de la carga mundial de morbilidad (3). La CC y la ECeV son los principales factores contribuyentes a la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el mundo (3).

La incidencia de la ECV, pese a haber disminuido en los últimos 25 años en muchas poblaciones de ingresos elevados, presenta un aumento sostenido en las de bajos y medianos ingresos, de manera que alrededor de tres cuartas partes de las defunciones acaecidas en el mundo por ECV ocurren ahora en estas poblaciones (4). Está en marcha una transición epidemiológica que va del predominio de la mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias (EIP) al de la mortalidad por ECV en todas las regiones —con excepción de África subsahariana—, ya que se producen casi tres defunciones a causa de ECV por cada defunción por EIP en las personas de edad mediana (cuadro 1). Se proyecta que la carga de ECV en las poblaciones de bajos y medianos ingresos crecerá más en los decenios venideros, en parte, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida debido a la reducción de la mortalidad de lactantes, niños y adolescentes y, en parte, por las tendencias desfavorables en cuanto a los factores determinantes de la ECV en esas poblaciones (5).

En los cuadros 2 y 3 se presentan las estimaciones del aumento pronosticado de la incidencia de CC y ECeV entre 1990 y 2020 en diferentes regiones del mundo. En las poblaciones de las economías de mercado establecidas y en las antiguas economías socialistas se pronostican aumentos en los episodios de CC de 48% en los hombres y 29% en las mujeres, en tanto que en las poblaciones de ingreso bajo y medio se prevén aumentos correspondientes de 137% en los

hombres y 120% en las mujeres (2). Los aumentos porcentuales pronosticados de episodios de accidente cerebrovascular (ACV) son del mismo orden de magnitud. En muchas poblaciones de bajos y medianos ingresos el grado medio de adiposidad, la concentración de colesterol sanguíneo y la tensión arterial son altos y van en aumento (6, 7, 8), y se observan patrones mucho menos favorables en los habitantes de las zonas urbanas (6). El consumo de tabaco y de grasa también ha aumentado en estas poblaciones, debido a la intensa propaganda de los productos del tabaco y a la creciente disponibilidad, a bajo costo, de aceites vegetales, grasas y carnes rojas poco saludables (7, 8). Se ha indicado asimismo al alto consumo de azúcar como causa de obesidad y de diabetes del tipo 2, que también son factores de riesgo de ECV (9).

También es importante la edad relativamente temprana en que se manifiesta la ECV en las poblaciones de bajos y medianos ingresos. Aunque solo alrededor de una cuarta parte de las defunciones por ECV en las poblaciones de ingresos elevados ocurre antes de los 70 años, casi la mitad de las muertes por esa causa en las poblaciones de ingreso bajo y medio se produce antes de esa edad (5). Cuando se tiene en cuenta la discapacidad relacionada con episodios no mortales, la carga de la ECV en las poblaciones de bajos y medianos ingresos es casi el triple al compararla con la observada en las de ingresos elevados (5). En el caso de las poblaciones de ingreso bajo y medio, la creación y el mantenimiento de programas de prevención de la ECV, junto con los programas establecidos de control de las enfermedades infecciosas, constituyen hoy en día una prioridad.

1.2 LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ECV

La prevención secundaria se refiere a las medidas tomadas para reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes en las personas con antecedentes de ECV, en particular de CC y ECeV. Esto es especialmente pertinente porque los pacientes con ECV establecida están expuestos a un riesgo mucho mayor de enfermedad vascular recurrente y porque hay varias medidas que se pueden tomar para reducir el riesgo. Los sobrevivientes al infarto de miocardio (IM) tienen tasas de IM recurrente por lo menos cinco veces mayores que las de una persona de la misma edad sin antecedentes de CC (13, 14), y tienen muchas más posibilidades de morir en un episodio posterior (10, 11). Asimismo, las personas con antecedentes de ACV tienen un alto riesgo de sufrir un episodio recurrente y de presentar CC (12, 13), mientras que los individuos con arteriopatía periférica también están expuestos a un riesgo mucho mayor de ACV y de CC. Por lo tanto, la adopción de medidas para reducir el riesgo de cualquier tipo de episodios vasculares en personas con antecedentes de enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, tiene gran valor potencial.

Las intervenciones que reducen en forma apreciable los altos riesgos de ECV recurrente incluyen los cambios del modo de vida, los tratamientos farma-

cológicos y los procedimientos de revascularización. Aunque algunas de estas intervenciones son eficaces para reducir el riesgo de episodios vasculares en personas expuestas a un riesgo elevado pero sin enfermedad vascular previa, los beneficios absolutos son particularmente grandes cuando se realizan en pacientes con enfermedad vascular establecida. Además, la medicación apropiada y el cambio del modo de vida también pueden reducir la necesidad de administrar tratamientos más costosos e invasores (por ejemplo, revascularización coronaria) en el futuro.

Las pruebas que respaldan el uso de intervenciones farmacológicas para la prevención secundaria son, por fuerza de las circunstancias, particularmente convincentes pues provienen de ensayos aleatorizados controlados de gran escala y de metanálisis de esos ensayos. Además, las pruebas de eficacia de las intervenciones farmacológicas deben poder trasladarse sin dificultad a diversas poblaciones y culturas. En comparación, las pruebas de los beneficios de un cambio en el modo de vida (por ejemplo, el abandono del hábito de fumar) dependen mucho más de los estudios epidemiológicos de observación, que pueden proporcionar una base racional para la formulación de políticas y para su puesta en práctica, en particular cuando se consideran en conjunto. Los ensayos aleatorizados controlados sobre las intervenciones que fomentan cambios en el modo de vida a menudo son difíciles de realizar. Y, aun cuando tienen éxito, las pruebas de eficacia de intervenciones particulares para cambiar el modo de vida suelen ser más difíciles de extrapolar a los diferentes grupos de la población.

1.3 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA PUESTA EN PRÁCTICA DE MEDIDAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ECV

El número de individuos con ECV establecida en las poblaciones de bajos y medianos ingresos es grande y creciente, y hay limitaciones en lo que respecta a los recursos de atención de salud, la asequibilidad del costo y la accesibilidad de las intervenciones, ya sea para las personas o para las naciones. Por lo tanto, es particularmente importante asegurar que las intervenciones realizadas para la prevención secundaria de la ECV sean eficaces tanto desde el punto de vista clínico como en función del costo. La disponibilidad de intervenciones y la asequibilidad de su costo son igualmente indispensables. Es preciso considerar la eficacia en dos niveles: el paciente y la comunidad. Si solamente una pequeña proporción de pacientes con ECV recibe y accede a las intervenciones eficaces, el valor de la intervención para la comunidad es relativamente pequeño (14). La experiencia reciente de las poblaciones de ingresos elevados muestra que hay subutilización de las intervenciones más eficaces para la prevención secundaria (15, 16) y, además, una distribución desigual de la cobertura entre los hombres y las mujeres, los diferentes grupos de edad y las distintas clases sociales (17, 18, 19).

1.4 FUNCIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) EN LA PREVENCIÓN DE LA ECV

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha intensificado recientemente sus actividades de prevención y control de la ECV y de otras enfermedades no transmisibles de importancia (1). En el Informe sobre la salud en el mundo 2002 se ofrece información científica y económica que respalda la toma de decisiones audaces en cuanto a las políticas para el control de la ECV por parte de los gobiernos (3). La OMS se concentra en los principales factores de riesgo de ECV por medio de la acción mundial, que incluye iniciativas como el Convenio Marco para la Lucha Antitabáquica (20) y la formulación de una estrategia mundial sobre el régimen de alimentación y la actividad física (21). Los sistemas nacionales de vigilancia de factores de riesgo clave se han consolidado por medio de métodos normalizados (22). Además, se han establecido redes regionales con objeto de fortalecer la capacidad y la promoción de la causa de la salud en los países para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles y, en particular, la prevención de la ECV (23).

En la estrategia mundial de la OMS para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles reviste alta prioridad la aplicación amplia de medidas de prevención secundaria de la ECV eficaces en función del costo y equitativas en los países de bajos y medianos ingresos (1). La OMS ha iniciado un programa en varios de estos países con el propósito de intensificar la prevención secundaria (24), dentro del Perfil de la Atención Innovadora para las Condiciones Crónicas (25), y también se encuentra en vías de introducir un conjunto de medidas para el manejo del riesgo destinado a las personas expuestas a alto riesgo de enfermedades cardiovasculares, de una manera eficaz en función del costo y eficiente en lugares de escasos recursos (26).



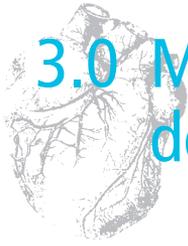
2.0 Alcance y propósito de las directrices para la prevención secundaria de la ECV

La prevención secundaria de la ECV se refiere a las medidas tomadas para reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con ECV establecida. Estas recomendaciones se destinan a los médicos en ejercicio encargados de la atención de los pacientes con ECV, en particular con CC y ECeV, en poblaciones y países de ingreso bajo y medio. La finalidad es proporcionar una orientación general sobre la eficacia o la ineficacia de intervenciones específicas, tanto farmacológicas como de otra índole. Además, este documento tiene por fin brindar información a una amplia gama de profesionales de salud dedicados a la atención individual y comunitaria, y ofrecer orientación a los responsables de las políticas de los servicios de salud sobre cuestiones de mayor alcance que surgen en la ejecución de intervenciones de prevención secundaria de la ECV en poblaciones de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, estas recomendaciones no se plantean con la intención de competir con las que ya se han realizado de forma detallada en determinados países de ingresos elevados o de suplantadas (27, 28, 29).

En este documento se resumen las pruebas de la eficacia de las intervenciones de prevención secundaria. Este proceso se realizó por separado para la CC y la ECeV porque las pruebas de eficacia de las intervenciones particulares difieren entre esas afecciones. También se incluye un comentario sobre las pruebas de prevención cardiovascular en casos de vasculopatía periférica y diabetes. Cada análisis de las pruebas va seguido de un breve resumen de recomendaciones clínicas para la prevención secundaria. Luego se hace un análisis de otras consideraciones relevantes para los responsables políticos a efectos de la puesta en práctica de estrategias de prevención secundaria, como la economía de la salud. Por último, el documento señala los campos en que es necesario llevar a cabo investigaciones para mejorar la prevención secundaria de la ECV en las poblaciones de bajos y medianos ingresos.

No se hace ningún intento particular por estratificar el riesgo dentro de las clasificaciones de CC y ECeV más allá de categorías clínicas amplias (infarto

de miocardio y angina de pecho en casos de CC; ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular en casos de ECeV). Tal método sería complejo e inapropiado, dado que todos los pacientes con ECV establecida están expuestos a un riesgo mucho mayor de enfermedad recurrente. En el documento no se aborda la identificación ni el manejo de la ECV no diagnosticada, su tratamiento a corto plazo ni el de las complicaciones. Se excluyen además la hemorragia subaracnoidea relacionada con aneurismas intracraneanos, las malformaciones arteriovenosas y los accidentes cerebrovasculares relacionados con trombosis venosa intracraneana, y la ECeV relacionada con cardiopatía reumática y con la infección por el VIH/SIDA.



3.0 Método de formulación de las recomendaciones

Este documento se preparó en un período de 18 meses, de abril de 2002 a octubre de 2003. Las autoridades que trabajan sobre el terreno realizaron análisis basados en pruebas científicas sobre diferentes aspectos de la prevención secundaria de la CC y la ECeV. Las recomendaciones de prevención secundaria se basaron en esos análisis y fueron preparadas por un grupo de expertos en una consulta de la OMS celebrada en Ginebra en octubre y noviembre de 2002. Las pruebas proporcionadas en los análisis se verificaron con otras fuentes, particularmente, las evaluaciones de eficacia clínica de la Biblioteca Cochrane y del *British Medical Journal* (30). Las escalas de clasificación de las pruebas y la validez de las recomendaciones se basan en los criterios descritos en el cuadro 4.



4.0 Eficacia de las intervenciones en la prevención secundaria de la ECV

Hay pruebas referentes a la eficacia de tres tipos de intervenciones para la prevención secundaria de la enfermedad vascular: modificación del modo de vida, intervenciones farmacológicas y procedimientos de revascularización. La mayoría de los estudios, tanto experimentales como de observación, en los que se basan las pruebas de eficacia de estas intervenciones, se ha realizado en países de ingresos elevados. Para definir el punto hasta el cual se pueden extrapolar los resultados de los estudios, además del estudio original de las poblaciones de bajos y medianos ingresos, es preciso tener en cuenta varios factores.

TIPO DE INTERVENCIÓN

Las pruebas de eficacia de las intervenciones farmacológicas, basadas por lo general en ensayos aleatorizados controlados y en metanálisis de ensayos, tienen posibilidades de trasladarse con facilidad a las poblaciones de bajos y medianos ingresos. En cambio, los resultados en cuanto a la eficacia de las intervenciones complejas para modificar el modo de vida tal vez no puedan trasladarse directamente a otras poblaciones sin una modificación apropiada en la que se tengan en cuenta las influencias culturales de cada localidad. Algunos aspectos de las pruebas de prevención secundaria son más difíciles o imposibles de extrapolar de las poblaciones de ingresos elevados a las de ingreso bajo y medio. Es posible que las pruebas de eficacia de las intervenciones quirúrgicas complejas tampoco puedan trasladarse directamente de un país a otro.

TIPO Y DOSIS DE MEDICAMENTOS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se necesita determinar acertadamente hasta qué punto se pueden extrapolar los resultados de los ensayos sobre un medicamento en particular administrado por un período determinado a otros productos de la misma clase y a otras dosis. Lo ideal sería que las recomendaciones para el tratamiento farmacológico se basaran en medicamentos y dosis validados por medio de ensayos. Sin embargo, cuando las pruebas revelen con claridad que los beneficios son comunes a diferentes medicamentos de una clase (por ejemplo, estatinas) o a medicamentos

que ejercen un efecto similar por medio de diferentes mecanismos (por ejemplo, agentes hipotensores), quizá sea posible generalizar las conclusiones sobre la eficacia de los medicamentos de manera más amplia (31). La duración del tratamiento en los ensayos es inevitablemente limitada; muchos de los estudios examinados para este documento se realizaron durante un período de tres a cinco años y, por lo tanto, es difícil cuantificar los beneficios complementarios de la continuación del tratamiento más allá de ese plazo. Sin embargo, en su mayoría, las autoridades han llegado a la conclusión de que las intervenciones farmacológicas pueden seguir influyendo en la historia natural de la enfermedad vascular si se realizan a largo plazo, tal vez durante toda la vida (32).

ESTIMACIONES DEL EFECTO

Los datos sobre la eficacia de las intervenciones en los ensayos clínicos se pueden basar en estimaciones de la reducción del riesgo relativo o del riesgo absoluto que, por lo general, se citan como el número de pacientes que es necesario tratar (NNT). Las reducciones del riesgo relativo de muchas de las intervenciones examinadas (por ejemplo, la administración de aspirina o de estatinas) son a menudo razonablemente notables, cambian poco entre las diferentes categorías de pacientes y pueden extrapolarse a poblaciones distintas de las participantes en el ensayo. Sin embargo, la reducción del riesgo absoluto depende mucho del grado absoluto de riesgo en el grupo testigo del ensayo. Por varias razones, esto puede proporcionar estimaciones equívocas de los efectos en la práctica. Primero, los participantes en los ensayos a menudo forman un grupo sumamente selectivo, con riesgos de enfermedad que no son representativos de los de la población general de pacientes, lo que hace que las estimaciones del NNT sean imprecisas (33). Segundo, la distribución por edad y sexo de la población del estudio puede ser diferente de la observada en la población tratada en la práctica. Tercero, las tasas de incidencia de enfermedad difieren en distintas poblaciones. La mejor guía para determinar la reducción del riesgo absoluto en un medio en particular, por lo tanto, puede proporcionarse aplicando las estimaciones de la reducción del riesgo relativo del ensayo o del metanálisis a las tasas de incidencia de episodios sobre la base de estudios de cohorte representativos de la situación local. Con el advenimiento del método progresivo de vigilancia (PASOS) de la OMS, es probable que se disponga de más información local sobre el pronóstico de los pacientes con ECV establecida (22). Por esa razón, en los análisis siguientes se presentan las reducciones del riesgo relativo y sus intervalos de confianza de 95% (IC de 95%). Además, las ilustraciones de la proporción de las reducciones del riesgo atribuible a las intervenciones farmacológicas y el NNT se muestran en los cuadros 5 y 6.

EFICACIA EN FUNCIÓN DEL COSTO

La eficacia en función del costo de los cambios en el comportamiento relacionado con la salud, los tratamientos farmacológicos y las intervenciones quirúrgicas puede diferir mucho entre las naciones. Sin embargo, el conocimiento de los costos de la atención de salud local permite determinar la eficacia en función del costo y es un importante punto de enfoque de la investigación.

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA EFICAZ EN PACIENTES CON CC ESTABLECIDA

La expresión “cardiopatía coronaria establecida” se refiere a los pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio (IM) o ambas cosas. Esto puede basarse en el informe que da el paciente de síntomas compatibles con este tipo de diagnóstico o en el recuerdo de un diagnóstico médico de CC. Cuando existen estos criterios, tal vez no sean necesarias otras pruebas documentales del episodio. A menos que se indique lo contrario, las recomendaciones no varían para los pacientes con antecedentes de revascularización coronaria o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, puesto que el riesgo absoluto de episodios vasculares recurrentes y de muerte por insuficiencia cardíaca es particularmente alto, los beneficios absolutos del tratamiento en ese grupo también pueden ser particularmente numerosos. En la sección 4.3 se analiza la prevención secundaria en personas diabéticas con CC.

4.1.1 MODIFICACIÓN DEL MODO DE VIDA

Se ha comprobado que las modificaciones del modo de vida, en particular el abandono del hábito de fumar, el cambio del régimen de alimentación y el aumento del grado de actividad física, en pacientes con CC, pueden reducir los riesgos de CC recurrente y quizá la manifestación de otros episodios vasculares, en particular de accidente cerebrovascular (ACV). Estos cambios también pueden tener otros efectos positivos, tales como la reducción del riesgo de otras enfermedades no cardiovasculares y de la necesidad de medicación o de la dosis requerida. Aunque los beneficios de los cambios específicos del modo de vida son claros y sus costos suelen ser bajos o limitados, no se ha hecho una investigación extensa sobre la forma de lograrlos con máxima eficacia clínica y en función del costo. Además, casi todos los estudios realizados hasta la fecha se han centrado en poblaciones de ingresos elevados; por lo tanto, queda por establecerse el punto hasta el cual pueden generalizarse sus resultados a las poblaciones de bajos y medianos ingresos.

4.1.1.1 Abandono del consumo de productos del tabaco

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿El abandono del hábito de fumar después de un IM reduce el riesgo de episodios vasculares recurrentes?

PRUEBAS

Hay pruebas fehacientes de que el abandono del hábito de fumar después de un IM guarda relación con una marcada reducción del riesgo de episodios vasculares recurrentes, la mortalidad y la necesidad de revascularización. Varios meta-análisis recientes de estudios observacionales de cohortes han demostrado que el abandono del hábito de fumar después de un IM se relaciona con una reducción sustancial en la mortalidad, de 46% (IC de 95%, 38-54%) en un informe (34) y de 51% (IC de 95%, 42-60%) en un análisis reciente de Cochrane (35) (figura 1). Alrededor de la mitad del beneficio se logra en el primer año en que se deja de fumar y la otra mitad en los años subsiguientes (36). Puesto que el tabaquismo es un potente factor de predicción del desenlace clínico de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, la abstención de fumar tiene efectos tempranos y sustanciales en este grupo (37). También se observan grandes beneficios del abandono del hábito de fumar después de una cirugía de revascularización miocárdica (38). No se han determinado directamente los beneficios de abandonar otras formas de consumo del tabaco en pacientes con CC establecida; por lo tanto, una recomendación general se basa en las pruebas sobre el consumo de cigarrillos.

Aunque los beneficios del abandono del hábito de fumar son evidentes, no se ha establecido claramente la estrategia más eficaz para promover este cambio en el modo de vida. El consejo médico parece ser sumamente eficaz para los individuos con antecedentes de IM y puede aumentar la tasa de abandono del hábito a más del doble (39). Es posible que con un plan de atención más intensiva basada en las indicaciones y seguimiento médicos después del egreso hospitalario se reduzcan aún más las tasas de incidencia de tabaquismo (40). En cambio, la formación especial de los profesionales de salud no parece mejorar las tasas de abandono del tabaquismo (41). Sin embargo, el tratamiento sustitutivo con nicotina mejora estas tasas en 71% en los pacientes que fuman por lo menos 10 cigarrillos diarios (IC de 95%, 60-82%) (48, 49) y no parece ser nocivo en pacientes con CC (42). Las pruebas de que una vía particular de administración de nicotina, que puede ser un aerosol nasal, un parche cutáneo o goma de mascar, es superior a otras no son convincentes, aunque las dosis más altas de goma de nicotina son más eficaces para los fumadores muy adictos (43). No se ha comprobado que la prolongación del tratamiento por más de ocho semanas mejore el resultado que, en la mayoría de los casos, no se ha evaluado después de 12 meses (43). Los medicamentos antidepressivos, en particular el bupropión, aumentan las tasas de

abandono del tabaquismo a los 12 meses (razón de posibilidades, 2,73; IC de 95%, 1,90-3,94) (44). El bupropión administrado junto con parches cutáneos de nicotina puede ser más eficaz que la nicotina sola, aunque esa combinación no es necesariamente más eficaz que el bupropión solo (45). También se ha demostrado que la nortriptilina mejora las tasas de abstinencia a los 12 meses en comparación con un placebo. Ambos agentes tienen tasas de discontinuación apreciables por causa de sus efectos secundarios, como cefalea e insomnio en el caso del bupropión, que también puede provocar convulsiones en personas afectadas, y sedación y retención urinaria en el caso de la nortriptilina (44).

Según datos de estudios de observación, la exposición pasiva al tabaquismo parece producir un modesto aumento del riesgo de CC. En los no fumadores expuestos al humo del cigarrillo de su pareja, el aumento del riesgo, después de tener en cuenta los posibles factores de confusión, es del orden de 25 a 30% (46, 47). La reducción de la exposición pasiva al humo del cigarrillo puede ser beneficiosa en pacientes con CC establecida, que están expuestos a un riesgo elevado de episodios vasculares recurrentes.

RESUMEN

Aunque los beneficios que se logran al dejar de fumar después de un IM son claros, todavía no se ha formulado la estrategia de máxima eficacia clínica y en función del costo para fomentar el abandono del hábito. Los consejos de los profesionales de salud son eficaces. El tratamiento sustitutivo con nicotina y los medicamentos antidepresivos tienen beneficios a corto plazo en cuanto al abandono del hábito de fumar, pero su eficacia a largo plazo no está clara y el uso generalizado sería costoso para muchos países de ingreso bajo y medio. Es de máxima prioridad llevar adelante, en las poblaciones de ingreso bajo y medio, nuevas investigaciones sobre las estrategias óptimas, en particular no farmacológicas, para animar a los pacientes con CC, sobre todo después de un IM, a dejar de fumar.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Un profesional de salud debe instar encarecidamente a todos los pacientes con CC establecida a dejar de fumar y apoyarlos en ese empeño.	IIa	B
Se recomienda abandonar otras formas de consumo del tabaco a los pacientes con CC establecida.	IIa	C
Se debe ofrecer el tratamiento sustitutivo con nicotina a los pacientes con CC que sigan fumando por lo menos 10 cigarrillos diarios o más, que pueden ser muy adictos a la nicotina. Por lo general, no se recomienda el uso de antidepresivos para abandonar el hábito de fumar.	Ia	B
Se debe aconsejar a los pacientes no fumadores con CC que, en lo posible, eviten la exposición al humo ambiental del tabaco.	IIa	C

4.1.1.2 Modificación del régimen de alimentación

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Hay modificaciones específicas del régimen de alimentación para los pacientes con CC establecida que reduzcan el riesgo de episodios vasculares recurrentes?

PRUEBAS

Hay un gran número de pruebas sobre los antecedentes nutricionales de la aterosclerosis en general y de la CC en particular: la "hipótesis de la relación del régimen de alimentación con la salud cardíaca". Muchos investigadores consideran que los antecedentes nutricionales y su relación con las concentraciones sanguíneas de colesterol total elevadas son un elemento indispensable para la manifestación de la aterosclerosis.

REDUCCIÓN DEL CONSUMO DE GRASA SATURADA

Las pruebas obtenidas por observación (48) y los resultados de los ensayos con estatinas, tanto en casos de prevención primaria como secundaria de la CC, apoyan la teoría de una relación causal entre la concentración de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo de CC (49, 50). Sin embargo, todavía faltan pruebas que indiquen que la orientación sobre el régimen de alimentación para disminuir el consumo de grasa saturada después de un IM es eficaz para reducir el riesgo de CC en determinados pacientes. Los resultados de un extenso ensayo aleatorizado controlado sobre la orientación en cuanto al régimen de alimentación, llevado a cabo con 2033 hombres de edad mediana que habían sufrido un IM, mostró solo modestos efectos en el consumo de grasa y la concentración de colesterol total, y no reveló ningún efecto en la tasa de mortalidad por CC ni en el número de episodios recurrentes (51). En un análisis sistemático subsiguiente no se encontró ninguna prueba de que la observancia de un régimen de alimentación con bajo contenido de grasa redujera la mortalidad por CC en grado apreciable (reducción del riesgo relativo de 6%; IC de 95%, 6-16%) (52). Esto puede indicar el avanzado grado de aterosclerosis que presentan esos pacientes y la dificultad para realizar cambios drásticos en el régimen de alimentación.

MAYOR CONSUMO DE PESCADO Y DE ACEITE DE PESCADO

En el ensayo DART (51) se observó que la indicación de comer pescado rico en aceite guardó relación con una baja de 40% en la tasa de mortalidad cardiovascular (IC de 95%, 10-50%) y una reducción apreciable en la tasa de mortalidad total (29%, IC de 95%, 7-46%). Los resultados del ensayo GISSI sobre la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3, que mostraron una reducción de 14% de la mortalidad total (IC de 95%, 3-24%) (53), y los resultados de un

metanálisis de todos los ensayos sobre la administración de suplementos de aceite de pescado, que mostraron una reducción de 17% de la mortalidad total (IC de 95%, 6-27%) (54), han apoyado aún más las afirmaciones sobre los efectos beneficiosos del aceite de pescado. La eficacia de los aceites de pescado observada en estos ensayos bien puede reflejar sus efectos en la trombosis más que en la aterosclerosis subyacente.

RÉGIMEN DE ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA

La adopción de un régimen de alimentación mediterránea, con mayor consumo de pan, hortalizas, frutas y pescado, poco consumo de carne y reemplazo de la mantequilla y la crema por margarina de semilla de colza, que produjo un marcado aumento en el consumo de ácido alfa-linolénico, guardó relación con una baja de la tasa de mortalidad de 70% (IC de 95%, 18-89%) (55). Estos efectos aparentemente importantes, notificados en un solo estudio, deben repetirse en estudios independientes. También se necesitan ensayos basados en otros regímenes de alimentación apropiados para las distintas localidades.

OTROS CAMBIOS EN LA ALIMENTACIÓN

El alto consumo de sal se ha relacionado con un mayor riesgo de ECV, incluso de CC (56, 57), y de hipertensión arterial (58). Sin embargo, se ha creado una polémica con respecto al análisis y a la interpretación de estos datos de observación (59, 60). Aunque en los ensayos aleatorizados controlados no se han examinado los beneficios de la restricción en la ingesta de sal para la CC, convendría cumplir con las actuales recomendaciones sobre el consumo de sal (< 5 gramos o < 90 mmol diarios) (61).

Los ensayos sobre regímenes de alimentación con alto contenido de fibra en pacientes con CC establecida no han mostrado pruebas de beneficio alguno (51). Las relaciones notificadas entre la concentración de homocisteína circulante y el riesgo de CC han llevado a indicar que un mayor consumo de folato o de otras vitaminas del grupo B, o ambas cosas, podría conferir protección contra la CC. Ya están en marcha ensayos en que se examina esa posibilidad en individuos con enfermedad cardiovascular establecida (62). Varios ensayos de prevención secundaria y metanálisis (63, 64, 65) han examinado el uso de suplementos de vitamina E en el régimen de alimentación y han mostrado, con claridad, que no reduce el riesgo de CC.

RESUMEN

Los cambios específicos del régimen de alimentación de los pacientes con CC establecida pueden reducir el riesgo de esa enfermedad. Los regímenes de alimentación con mayor consumo de pescado rico en aceite, ácidos grasos omega-3 y omega-6 y frutas y hortalizas pueden disminuir el riesgo de enfermedad vascular

recurrente. En términos más generales, a partir de pruebas de observación fehacientes, la reducción del consumo total de grasa (< 30% de las calorías), de grasa saturada (< 10% de las calorías) y de sal (< 5 gramos o < 90 mmol diarios) puede ser beneficiosa. La adaptación de estos principios para la formulación de regímenes de alimentación apropiados en cada localidad y la demostración de su eficacia para reducir el riesgo de enfermedad vascular recurrente son importantes prioridades de investigación.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que reduzcan el consumo total de grasa (< 30% de las calorías) y de grasa saturada (< 10% de las calorías).	IIa	B
Se recomienda un régimen de alimentación cardioprotector a todos los pacientes con CC. Este régimen incluye el consumo adecuado (400-500 g diarios) de frutas y hortalizas (incluidas bayas, hortalizas de hoja verde oscuro, crucíferas y legumbres) y pescado rico en aceite (por lo menos dos porciones semanales).	Ia	A
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que reduzcan el consumo de sal (< 5 g o 90 mmol diarios).	IIa	B
En la actualidad no se recomienda la administración de suplementos nutricionales de vitaminas antioxidantes a los pacientes con CC.	Ia	A

4.1.1.3 Actividad física, ejercicio y rehabilitación

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reducen la actividad física regular, el ejercicio y la rehabilitación el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC establecida?

PRUEBAS

La falta de actividad física es un importante factor de riesgo independiente para la manifestación de CC, que puede combinarse con otros patrones de comportamiento poco saludables, por ejemplo, el hábito de fumar cigarrillos. Hay un debate en marcha sobre el grado eficaz de actividad física (66). Varios metanálisis de ensayos aleatorizados controlados en los que se examina el efecto de la rehabilitación cardíaca, incluidos programas de ejercicio después de un IM, han indicado que puede haber una reducción de 20 a 25% en la mortalidad por causas cardíacas y por todas las causas (67, 68). En el primero de ellos, que comprende 22 ensayos y 4554 individuos con infarto reciente, se observó que después de un período medio de seguimiento de tres años hubo una reducción apreciable en la mortalidad por causas cardiovasculares (reducción del riesgo relativo de 22%; IC de 95%, 4-37%) y la mortalidad por todas las causas (reduc-

ción del riesgo relativo de 20%, IC de 95%, 4-34%), aunque no hubo ningún efecto apreciable en la incidencia de IM no mortal. Un metanálisis más reciente basado en 8440 pacientes (7683 de los cuales contribuyeron al resultado de la mortalidad total) mostró una reducción de 27% en la mortalidad por todas las causas (IC de 95%, 2-46%) y de 31% en la mortalidad cardíaca total (IC de 95%, 6-49%) (69) (figura 2).

Si bien es difícil aislar los efectos de los programas de ejercicio de otros elementos de la rehabilitación, como la identificación y el tratamiento de otros factores de riesgo de CC, pues menudo están juntos, se ha intentado hacerlo en el metanálisis antes citado (69). En ese análisis, la reducción de la mortalidad por CC que guardó relación con intervenciones basadas solo en el ejercicio fue de 31% (IC de 95%, 6-49%), en tanto que la rehabilitación cardíaca completa (incluido un componente de actividad física) se asoció con una reducción bastante similar de la mortalidad por CC de 26% (IC de 95%, 4-43%). No hubo pruebas de ningún efecto marcado en cuanto a la incidencia de episodios cardiovasculares no mortales. Los resultados de este análisis indican que los programas de ejercicio son eficaces, pero no proporcionan pruebas fehacientes de que los programas de rehabilitación más amplios y costosos redunden en beneficios complementarios.

Los ensayos realizados hasta la fecha han tenido lugar en poblaciones de ingresos elevados, sobre todo masculinas, que tienen relativamente pocos síntomas después de un IM. La eficacia de los programas de rehabilitación con ejercicio culturalmente aceptables en las poblaciones de bajos a medianos ingresos y en personas expuestas a alto riesgo exige más evaluación, sobre todo en las comunidades en transición donde los niveles tradicionales de actividad física solían ser altos pero en la actualidad son bajos.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda la práctica regular de ejercicio físico, de intensidad leve a moderada, a todas las personas en recuperación de episodios graves de CC (incluso de revascularización coronaria).	1a	A
Siempre que sea posible, se deben ofrecer programas supervisados de ejercicio a todas las personas en recuperación de episodios graves de CC (incluso de revascularización coronaria).	1a	A

4.1.1.4 Control del peso corporal

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Es beneficioso que los pacientes con CC establecida que tienen peso excesivo o son obesos adelgacen?

PRUEBAS

El índice de masa corporal (IMC) guarda relación con el riesgo de incidencia de CC. Por lo general, se observan menores grados de riesgo de CC y de otros desenlaces adversos en las personas con niveles de IMC de 20 y 25 kg/m² y mayores grados en las que tienen un peso excesivo (IMC de 25 a 29,9 kg/m²) y, en particular, en los individuos obesos (IMC de 30 kg/m² o más) (70). Aunque ningún ensayo aleatorizado controlado ha dado pruebas directas de que el adelgazamiento sea beneficioso para las personas con CC establecida que tienen peso excesivo o son obesas, hay numerosas pruebas de que la pérdida de peso reduce la tensión arterial y la concentración de colesterol total y mejora la tolerancia a la glucosa (70). Por lo general, el adelgazamiento se logra con más éxito cuando se aconseja al paciente que reduzca el consumo de calorías y aumente el grado de actividad física (71), lo cual, por razones obvias, debe recomendarse a los individuos con CC (véanse las secciones 4.1.1.2 y 4.1.1.3).

RESUMEN

A los pacientes con CC que tengan exceso de peso o sean obesos se les debe aconsejar que adelgacen. El cumplimiento de los cambios recomendados en cuanto al régimen de alimentación y a la actividad física debe ayudar a lograrlo. La meta inicial del tratamiento debe ser reducir en 10% el peso de los pacientes.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que tengan exceso de peso o sean obesos que adelgacen mediante un régimen de alimentación con menor contenido energético y el aumento de la actividad física.	IIa	B

4.1.1.5 Intervenciones psicosociales

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Hay alguna intervención psicosocial específica que pueda reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con CC?

PRUEBAS

En varios estudios de observación se ha informado que el aislamiento social y la depresión son factores de predicción aparentemente independientes del riesgo de CC después de un IM (72). En varios ensayos aleatorizados controlados se han examinado los efectos de una gran variedad de intervenciones, que incluyen relajación, manejo del estrés y orientación en pacientes con arteriopatía coronaria. En un metanálisis en que se reunieron los resultados de 23 ensayos en

3180 personas tratadas con estas intervenciones, de los cuales 12 ensayos incluyeron datos sobre seguimiento de la mortalidad, se notificaron marcadas reducciones en la tasa de mortalidad general (41%, IC de 95%, 8-62%) y en el número de episodios cardiovasculares no mortales (46%, IC de 95%, 11-67%) durante dos años de seguimiento (73). Sin embargo, esas estimaciones, por lo general, se basaron en ensayos pequeños, con un breve período de seguimiento —en algunos casos con asignación sistemática y no aleatoria—, y en intervenciones bastante diferentes. También hubo una gran posibilidad de sesgo en las publicaciones. En ensayos particulares extensos se han obtenido pocas pruebas de beneficio en ese contexto. En un extenso ensayo sobre el manejo del estrés en 2328 personas con CC no se notificó beneficio alguno en cuanto al alivio del grado de ansiedad o de depresión (74). Una mayor confirmación de la falta de eficacia de los métodos psicosociales se encuentra en el extenso ensayo ENRICHHD, que no mostró ningún efecto en la supervivencia sin episodios de enfermedad en las personas tratadas con psicoterapia cognitiva conductual junto con inhibidores de recaptación de la serotonina, si los síntomas de depresión eran suficientemente graves (75).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Es preciso evaluar y tratar a los pacientes con CC que presenten síntomas de ansiedad o depresión.	III	C
La educación de los pacientes, la orientación, las técnicas cognitivas conductuales y la participación de la familia deben ser parte de los programas integrales de rehabilitación cardíaca.	IV	C

4.1.1.6 Conjunto de intervenciones no farmacológicas

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Es conveniente ofrecer un conjunto de intervenciones no farmacológicas?

PRUEBAS

La CC es una enfermedad multifactorial. Los efectos del hábito de fumar cigarrillos, la falta de actividad física y el régimen de alimentación inapropiado en el riesgo de CC son, en gran parte, independientes unos de otros (76). Aunque no se han examinado directamente en el marco de la prevención secundaria, es probable que los efectos beneficiosos del abandono del hábito de fumar, el mayor grado de actividad física y el cambio del régimen de alimentación sean en buena medida independientes, pero que juntos sean numerosos. Por ejemplo, a partir de una reducción del riesgo de 46% por el abandono del hábito de fumar (35),

20% por el mayor grado de ejercicio (69) y 17% por los cambios en el régimen de alimentación (54), se podría esperar una reducción del riesgo general del orden de 64%. Por lo tanto, conviene que los profesionales de salud fomenten el cambio del modo de vida relacionado con varios elementos de riesgo. Sin embargo, para los pacientes que crean que esos cambios son difíciles, en un principio quizá sea necesario concentrarse en un solo factor de riesgo, en cuyo caso el abandono del hábito de fumar cigarrillos sea tal vez el más importante.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Los profesionales de salud deben alentar a los pacientes a cambiar varios elementos de riesgo de su modo de vida, que incluyen el hábito de fumar cigarrillos, la falta de actividad física y el régimen de alimentación inapropiado. Sin embargo, entre estos factores, el abandono del hábito de fumar puede ser de particular importancia.	IIa	B

4.1.2 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han evaluado muchos tratamientos farmacológicos para la prevención secundaria de la CC. Se dividen en cuatro categorías.

- Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio con poco riesgo de efectos secundarios: tratamiento antiplaquetario, betabloqueantes, hipolipemiantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio pero que van acompañados de muchos riesgos de efectos secundarios: anticoagulantes y amiodarona.
- Tratamientos farmacológicos que pueden ser eficaces: hipotensores.
- Tratamientos sin ningún beneficio comprobado y con posibilidades de daño: vitaminas antioxidantes y tratamiento hormonal sustitutivo.

4.1.2.1 Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio con poco riesgo de efectos secundarios

4.1.2.1.1. Tratamiento antiplaquetario: aspirina y otros agentes

PUNTOS DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con aspirina a largo plazo el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC?

¿Cuál es la función de otros agentes antiplaquetarios en la prevención secundaria de la CC?

PRUEBAS

Aunque ha surgido una polémica sobre la importancia de la aspirina en la prevención de la ECV (77, 78), el beneficio de su uso a largo plazo para la prevención secundaria de la CC se ha establecido a cabalidad a partir de ensayos aleatorizados controlados y de metanálisis en gran escala. En cambio, en la prevención primaria se necesita tener más precaución para asegurarse de que los riesgos del tratamiento no sean superiores a los beneficios (79, 80, 81, 82).

BENEFICIOS

En un metanálisis de varios ensayos aleatorizados controlados que incluyeron a unos 70 000 pacientes con enfermedad vascular oclusiva establecida —casos previos de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) y enfermedad vascular periférica—, el uso diario de aspirina en dosis bajas (75-325 mg diarios) redujo el riesgo de enfermedad vascular recurrente —IM, ACV y muerte vascular— en una proporción cercana a 25% (27%, IC de 95%, 24-30%) (32) (figura 3) al menos por un mes. En 19 791 pacientes con IM previo, se redujo 31% el riesgo de un nuevo infarto, 12% el riesgo de defunción y 42% el riesgo de ACV no mortal; se necesitó tratar a 77 pacientes durante dos años para prevenir una muerte vascular y a 36 pacientes para prevenir un episodio vascular grave. Estos beneficios relativos son similares en todos los grupos de pacientes, incluso en las personas con IM, angina de pecho o sometidas a revascularización coronaria previa, y no aumentan con el uso de dosis mayores (> 325 mg diarios); sin embargo, son limitados los datos específicos sobre la administración a individuos con insuficiencia cardíaca (32). Se puede recomendar el tratamiento a pacientes de ambos sexos y de todas las edades. Es posible que los beneficios sean óptimos con el tratamiento a largo plazo. Puesto que la aspirina mejora el desenlace clínico de un IM agudo (32), el comienzo temprano del tratamiento puede ser particularmente ventajoso.

RIESGOS

La hemorragia es uno de los efectos adversos más graves de la aspirina. Con el tratamiento a largo plazo, hay un riesgo ligeramente excesivo de hemorragia intracraneana (de 1 a 2 hemorragias por 1000 personas al año) y un riesgo excesivo de hemorragia extracraneana grave no mortal, particularmente gastrointestinal (3 hemorragias por 1000 personas al año), aunque no se ha comprobado ningún aumento del riesgo de hemorragia extracraneana mortal. El riesgo de hemorragia no dependió de la variación de la dosis entre 75 y 325 mg, aunque

aumenta con dosis mayores (32). En los pacientes con enfermedad vascular establecida, el riesgo de hemorragia es superado a todas luces por la reducción del riesgo de episodios vasculares recurrentes. La dispepsia es un efecto secundario más común, particularmente en los tratamientos con dosis altas de aspirina (83). Por lo tanto, las personas con antecedentes de dispepsia o de úlcera péptica que necesiten tomar aspirina deben tratarse con la fabricada con revestimiento entérico. Se ha comprobado que el ibuprofeno puede interactuar con la aspirina y reducir sus efectos antiinflamatorios, y quizá aumentar la tasa de mortalidad en pacientes tratados con aspirina (84, 85). Este efecto no se observó con diclofenaco ni con rofecoxib al administrarlos con aspirina. Es posible que el efecto adverso se limite a los individuos que siguen un tratamiento regular con agentes no esteroides más que a quienes lo reciben en forma intermitente (86).

FUNCIÓN DE OTROS AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Las pruebas obtenidas de un extenso ensayo aleatorizado controlado en que se compararon los efectos del clopidogrel, una tienopiridina, y de la aspirina en casi 20 000 personas con IM previo (el ensayo CAPRIE) indicaron que el clopidogrel tuvo mayor efecto en los episodios cardiovasculares que la aspirina (reducción del riesgo relativo de 8,7%, IC de 95%, 0,3-16,5%) (87). Estos resultados fueron confirmados en un metanálisis subsiguiente de todos los ensayos sobre tienopiridinas, llevado a cabo por el Grupo de Colaboración de Investigadores de Antiplaquetarios, lo que indica que en comparación con la aspirina, las tienopiridinas redujeron 9% el riesgo de un episodio vascular (IC de 95%, 2-16%) (32). Las pruebas obtenidas del ensayo CURE indicaron que en personas con angina de pecho inestable o con IM sin elevación del segmento ST, la aspirina y las tienopiridinas son más eficaces que la aspirina sola (88), resultado que ahora se examina en otros grupos de pacientes con CC establecida. Aunque el tratamiento antiplaquetario combinado puede ser más eficaz que la aspirina sola, las tienopiridinas son mucho más costosas que la aspirina. No hay indicio de que el dipiridamol sea más eficaz que la aspirina cuando se usa solo ni que proporcione un beneficio complementario junto con la aspirina para la prevención secundaria de la CC (32). Por lo tanto, a partir de las pruebas existentes, la aspirina puede seguir siendo el tratamiento antiplaquetario preferido.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

El tratamiento antiplaquetario no exige vigilancia regular.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Todos los pacientes con CC establecida deben tratarse con aspirina en dosis bajas (75-325 mg diarios) cuando no haya contraindicaciones claras. El tratamiento debe iniciarse pronto y continuar a largo plazo, quizá durante toda la vida. En la actualidad, sigue siendo limitada la función de otros agentes antiplaquetarios.	Ia	A

4.1.2.1.2 Reducción de la concentración de colesterol sanguíneo con medicamentos

PUNTOS DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con estatinas el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC?

¿Cuál es la función de otros hipolipemiantes?

PRUEBAS

Los beneficios de las estatinas para la prevención secundaria se han demostrado en varios ensayos aleatorizados controlados extensos y en metanálisis subsiguientes. Estos beneficios son compatibles con los datos de observación que muestran una estrecha relación entre el colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo de CC.

BENEFICIOS

Hay una relación estrecha y continua entre la concentración de colesterol total y de colesterol LDL y el riesgo de CC (89). En varios ensayos aleatorizados controlados sobre el tratamiento con estatinas se han demostrado reducciones en el número de episodios cardiovasculares recurrentes y de defunciones por causas cardiovasculares, y en la tasa de mortalidad por todas las causas en individuos con IM y angina de pecho. En un análisis sistemático de los tres primeros ensayos aleatorizados extensos de prevención secundaria (30 817 participantes), se administraron estatinas por vía oral durante una media de 5,4 años. Por lo general, el tratamiento se inició varios meses después del diagnóstico de CC; el colesterol total medio osciló entre 5,4 y 7,03 mmol/L y el colesterol LDL entre 3,59 y 4,97 mmol/L. Las reducciones del colesterol total y del colesterol LDL de 1,0 mmol/L fueron acompañadas en cada caso de una reducción relativa de 23% en la mortalidad por todas las causas (IC de 95%, 15-30%), de 27% en la defunción por causas cardiovasculares (IC de 95%, 18-34%) y de 30% en el riesgo de episodios graves de CC recurrentes (IC de 95%, 24-35%) (90).

Al parecer, los beneficios relativos fueron similares en todos los grupos de pacientes, incluso en los individuos con angina de pecho, IM o sometidos a

revascularización coronaria, de manera que los beneficios absolutos están directamente relacionados con el grado de riesgo vascular y aumentan mucho con la edad (90). En la actualidad se realizan varios ensayos en gran escala, que examinan específicamente la función de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los estudios anteriores no se habían inscrito personas mayores de 75 años en el momento del ingreso, pero en el reciente Estudio de Protección del Corazón y en el ensayo PROSPER se ha confirmado que los beneficios del tratamiento se extienden por lo menos hasta los 80 años de edad (50, 91). Aunque los resultados de ensayos individuales anteriores indicaron que los tratamientos para reducir el colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/L no brindarían mayores beneficios (92), en estudios más recientes se ha observado que no hay un umbral inferior a partir del cual la medicación resultaría ventajosa. Cabe señalar que los resultados del Estudio de Protección del Corazón mostraron que se obtienen beneficios al administrar estatinas a personas con niveles basales de colesterol LDL menores, de alrededor de 2,5 mmol/L, y que no es posible determinar con claridad el umbral más bajo de colesterol por encima del cual el tratamiento es conveniente (93). En un ensayo de prevención secundaria también se ha demostrado el logro de mayores beneficios con la reducción drástica del colesterol después de una cirugía de revascularización miocárdica, en pacientes que lograron demorar más la evolución de la arteriopatía con concentraciones objetivo de colesterol LDL de 1,6 a 2,2 mmol/L, en comparación con los beneficios obtenidos con concentraciones más convencionales de 3,4 a 3,7 mmol/L (94). En un período de tratamiento de cinco años se logra reducir casi a la mitad el número de episodios vasculares previstos en estudios prospectivos de observación; se esperarían resultados aún más favorables si se administran los medicamentos durante un tiempo más largo (50). Sin embargo, todavía no se puede determinar con seguridad si se obtienen otros beneficios con la iniciación muy temprana del tratamiento. Los medicamentos más extensamente estudiados son la simvastatina y la pravastatina, aunque no hay indicaciones particulares de que un tipo especial de estatina sea mejor que otros productos de esa clase.

RIESGOS

Por lo general, las estatinas se toleran bien y tienen pocos efectos adversos. El uso de estatinas guarda relación con un pequeño aumento del riesgo de miopatía, incluso de rabdomiólisis, y una mayor producción de enzimas hepáticas. En los ensayos aleatorizados controlados no ha habido una indicación constante de que aumente la morbilidad ni la mortalidad por causas no cardiovasculares, en particular por cáncer o suicidio.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Las directrices actuales indican que la concentración de colesterol total y colesterol LDL debe medirse antes de comenzar el tratamiento y reducirse por debajo de ciertos niveles, por ejemplo, a una concentración de colesterol total inferior a 5 mmol/L o de colesterol LDL inferior a 3 mmol/L (95, 96). Sin embargo, la ausencia de un umbral definido de colesterol para la obtención de beneficios en el reciente Estudio de Protección del Corazón y en los estudios PROSPER (50, 91) indica que es más importante consumir una dosis de estatina moderada validada en un ensayo que aspirar a un determinado nivel de colesterol (50). Por lo tanto, la vigilancia quizá no sea obligatoria en los contextos donde los recursos son limitados.

OTROS HIPOLIPEMIANTES

Se ha demostrado que los fibratos, en particular, gemfibrozil, betafibrato y clofibrato, reducen el número de episodios coronarios. Sin embargo, en un análisis sistemático de los efectos del fibrato (97) y en dos ensayos subsiguientes (98, 99) no se obtuvieron pruebas claras de los beneficios generales de estos tratamientos para la reducción de la mortalidad por todas las causas, y tampoco se ha comprobado que tengan esos beneficios cuando se consideran como complemento de las estatinas. Por lo que se ha demostrado, el tratamiento con ácidos grasos omega-3 después de un IM reduce el número de episodios vasculares recurrentes y de defunciones (100). Sin embargo, no se ha comprobado el grado de beneficio de los ácidos grasos omega-3 cuando se considera la posibilidad de administrarlos junto con las estatinas. Tampoco están claras las pruebas de los beneficios de otros agentes, como las resinas y la niacina (101).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda la reducción del colesterol sanguíneo con estatinas a todos las personas con CC establecida que puedan tolerar este tratamiento, que deberá continuar a largo plazo, tal vez durante toda la vida. Para los pacientes con un riesgo básico alto puede ser particularmente beneficioso. La reducción del colesterol total y LDL con una dosis moderada de estatina (por ejemplo, 40 mg diarios de simvastatina), validada en un ensayo, puede ser el mejor método.	Ia	A
No se recomiendan otros agentes hipolipemiantes, ni como sustitutos ni como complementos de las estatinas.	Ia	A

4.1.2.1.3 Betabloqueantes

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con betabloqueantes el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC?

PRUEBAS

Los beneficios de los betabloqueantes se han confirmado en extensos ensayos aleatorizados controlados y en metanálisis de esos ensayos.

BENEFICIOS

Varios ensayos aleatorizados controlados extensos han demostrado reducciones del riesgo de episodios cardiovasculares recurrentes después de un IM. En un análisis sistemático de 26 ensayos aleatorizados controlados con más de 24 000 participantes a quienes se les administraron betabloqueantes por vía oral durante un período de seis semanas a tres años, con un seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios de un año, el riesgo de defunción por todas las causas se redujo 23% (IC de 95%, 14-30%) (102); se observó un resultado semejante en un análisis más reciente (103). Los beneficios relativos del tratamiento con betabloqueantes parecen ser similares en los hombres y las mujeres; los beneficios absolutos son mayores en los individuos expuestos a un riesgo más alto, incluidos los de mayor edad, los que han tenido un infarto grave y los afectados por insuficiencia cardíaca (104). Varios metanálisis (105) y ensayos (106) subsiguientes han confirmado los beneficios del tratamiento con betabloqueantes en personas con insuficiencia cardíaca, incluso la causada por CC, y el reciente ensayo europeo sobre el uso de carvedilol comparado con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca (COMET) mostró que el carvedilol fue superior al metoprolol (reducción del riesgo relativo de 17%; IC de 95%, 7-26%) (107). Los pacientes con hipertensión arterial también pueden beneficiarse particularmente (108). Aunque las pruebas se basan en personas con antecedentes de IM, puede ser razonable suponer que el tratamiento también es conveniente para los individuos con casos leves de angina de pecho. Puesto que los betabloqueantes son eficaces para las personas que han tenido un IM agudo, la iniciación temprana del tratamiento puede tener otros efectos positivos (104, 109). Los beneficios se observan por lo menos de uno a dos años después del IM; algunas autoridades recomiendan un tratamiento a largo plazo, quizá durante toda la vida, en pacientes con CC establecida (102).

Los medicamentos más extensamente estudiados en los ensayos son el acebutolol, el atenolol, el metoprolol, el propranolol y el timolol. En los primeros informes se había sugerido que los betabloqueantes con diferentes grados de cardioselectividad, propiedades de estabilización de la membrana y actividad

simpatomimética intrínseca podrían tener distintos efectos cardioprotectores; los estudios y análisis posteriores proporcionaron sólido respaldo en relación con la posibilidad de diferencias en los grados de eficacia entre las distintas subclases de betabloqueantes (102, 104). Se ha comprobado, por lo menos en casos de insuficiencia cardíaca, que el carvedilol, un bloqueante de los receptores beta-1, beta-2 o alfa-1, es más eficaz que el metoprolol, un bloqueante selectivo beta-1 (107).

RIESGOS

Los efectos adversos de los betabloqueantes incluyen dificultad para respirar, broncoespasmo, baja temperatura de los pies y las manos, cansancio, reducción de la actividad sexual, depresión, pesadillas, desmayo, bradicardia y bloqueo cardíaco. Aunque las tasas varían entre los estudios y en un informe se notificó que 25% de los pacientes se vieron afectados (110), solo una pequeña proporción de participantes en los ensayos se ha retirado por causa de los efectos secundarios. Los efectos secundarios graves son raros, y la iniciación del tratamiento con dosis bajas, con un aumento gradual en el transcurso de dos a tres meses, puede reducirlos al mínimo.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda el tratamiento con betabloqueantes a todos los pacientes con antecedentes de IM o con CC que presentan una disfunción ventricular izquierda grave que puede conducir a la insuficiencia cardíaca. El tratamiento debe continuar por un mínimo de uno a dos años después de un IM y tal vez a largo plazo, a menos que se produzcan efectos secundarios graves. Los betabloqueantes pueden ser beneficiosos para los pacientes con angina de pecho, aunque faltan datos fidedignos al respecto.	Ia	A

4.1.2.1.4 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con inhibidores de la ECA el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC?

PRUEBAS

En ensayos aleatorizados controlados de gran alcance, complementados con metanálisis, se ha examinado el efecto de los inhibidores de la ECA en pacientes con CC.

BENEFICIOS

Varios ensayos aleatorizados controlados han demostrado que los inhibidores de la ECA reducen el número de episodios cardiovasculares recurrentes y de defunciones después de un infarto de miocardio (IM) en pacientes que presentan una fracción de eyección ventricular izquierda baja, con insuficiencia cardíaca o sin ella. En un análisis sistemático de tres ensayos aleatorizados (5966 participantes), con una duración media del tratamiento de 35 meses, se redujo 26% el riesgo de defunción (IC de 95%, 17-34%), 20% el riesgo de episodios cardiovasculares no mortales recurrentes (IC de 95%, 6-31%) y 27% la nueva hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC de 95%, 15-37%) (111). En fecha más reciente, en el Estudio de Evaluación de la Prevención de Episodios Cardiovasculares (HOPE) se demostraron beneficios relativos similares en personas que habían sufrido un IM y que, según se había comprobado, no presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda baja ni insuficiencia cardíaca, tratadas con ramipril durante cuatro a seis años (112). En este ensayo también se observaron marcadas reducciones del riesgo relativo de accidente cerebrovascular (ACV) (32%), insuficiencia cardíaca (23%) y necesidad de revascularización (15%).

Al parecer, los beneficios relativos del tratamiento con inhibidores de la ECA en casos de IM previo fueron similares en hombres y mujeres. Se observaron efectos positivos de los inhibidores de la ECA en algunos pacientes después de un IM y en otros con CC establecida (sobre todo en las personas con angina de pecho). Los beneficios absolutos son particularmente grandes cuando hay disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca. Puesto que los inhibidores de la ECA también son eficaces para el tratamiento temprano del infarto agudo del miocardio (113, 114), si se administran lo más pronto posible pueden reportar mayores beneficios. Los efectos positivos duran varios años; el reciente seguimiento de 12 años de la población del ensayo SOLVD mostró que los beneficios continuaron mucho más allá del período de tratamiento inicial de cuatro años (115). A los pacientes con CC establecida se les recomienda un tratamiento a largo plazo, quizá durante toda la vida (111, 115). En un metanálisis de ensayos anteriores en pacientes con disfunción ventricular izquierda, los beneficios no parecieron ser específicos de ningún inhibidor de la ECA en particular (111).

RIESGOS

Por lo general los inhibidores de la ECA se toleran bien. Sin embargo, pueden provocar tos en 5 a 10% de los pacientes y también mareo, hipotensión arterial, disfunción renal e hipercalemia. Es preciso introducir el tratamiento con cuidado, sobre todo en los casos de pacientes que reciben diuréticos o vasodilatadores o presentan hiponatremia o disfunción renal. El tratamiento inicial debe consistir en una dosis baja para reducir los efectos adversos al mínimo.

FUNCIÓN DE OTROS AGENTES

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

En dos análisis sistemáticos (116, 117) se han comparado estos agentes con los inhibidores de la ECA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sus efectos pueden ser similares a los de los inhibidores de la ECA, aunque a partir de las pruebas existentes todavía no es posible descartar las diferencias potencialmente importantes en los principales criterios de valoración. Los resultados de un metanálisis más reciente señalan la posibilidad de que los medicamentos complementen los efectos de los inhibidores de la ECA (117). Pueden proporcionar una alternativa útil en pacientes que sufren tos discapacitante cuando reciben inhibidores de la ECA.

Antagonistas de la aldosterona

Los efectos de añadir eplerenona, un antagonista de la aldosterona, al tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la ECA en personas con insuficiencia cardíaca después de un IM se examinaron hace poco en el ensayo EPHEUS. El número de episodios cardiovasculares —muerte u hospitalización— se redujo en 13% (IC de 95%, 5-21%) durante un período de seguimiento de 16 meses (118).

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse bajo la estricta supervisión de un especialista. Se necesita vigilar la concentración de urea, creatinina y electrolitos.

RESUMEN

El argumento a favor del tratamiento con inhibidores de la ECA es particularmente válido cuando se trata de pacientes con disfunción ventricular izquierda, a quienes los antagonistas de la aldosterona pueden proporcionar mayor beneficio. Las personas con otras formas de CC también pueden beneficiarse, aunque las ventajas son mayores para los pacientes con un riesgo básico alto. Aunque los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden ser útiles como sustitutos de los inhibidores de la ECA, todavía no se puede presentar un argumento válido para su uso generalizado, como tampoco de los antagonistas de la aldosterona, para la prevención secundaria de la CC.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomiendan los inhibidores de la ECA a todas las personas que han sufrido un IM; deberán comenzar a administrarse lo más pronto posible y continuar a largo plazo, tal vez durante toda la vida. El tratamiento reporta grandes beneficios particularmente para los pacientes con disfunción ventricular izquierda.	Ia	A
No se recomienda el uso regular de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de antagonistas de la aldosterona para la prevención secundaria de la CC.	Ib	A

4.1.2.2 Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio, pero que van acompañados de muchos riesgos de efectos secundarios

4.1.2.2.1 Tratamiento anticoagulante

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Puede el tratamiento anticoagulante recomendarse de ordinario para la prevención secundaria de la CC?

PRUEBAS

Se ha examinado el uso de anticoagulantes en comparación con la aspirina y como tratamiento coadyuvante de la aspirina en varios ensayos aleatorizados controlados, que desde entonces se han estudiado en metanálisis. La intensidad del tratamiento de anticoagulación se determina sobre la base del índice normalizado internacional (INR), que proporciona una medida de referencia de aceptación internacional del tiempo de protrombina de los pacientes en tratamiento (119). Por lo general, los resultados se han expresado como alto (> 2,8), mediano (2-3) y bajo (< 2).

BENEFICIOS

Anticoagulantes solos: en un análisis sistemático de los efectos de la administración de warfarina de alta intensidad con un INR > 2,8 en 16 ensayos y con 10 056 participantes que no seguían regularmente un tratamiento antiplaquetario, el riesgo de episodios vasculares recurrentes, mortales y de otra índole, se redujo 43% (IC de 95%, 37-49%), un beneficio por lo menos tan grande como el observado con el tratamiento antiplaquetario. El tratamiento de mediana intensidad (INR de 2-3) redujo 52% el riesgo de IM recurrente (IC de 95%, 37-64%) (120). Los ensayos sobre anticoagulación de intensidad alta (121) y moderada (122) notificados ulteriormente han mostrado resultados similares. Se han examinado los efectos del tratamiento de anticoagulación de baja intensidad junto con los de la aspirina, pero no solos (120).

Anticoagulantes con aspirina: se ha examinado el efecto de añadir anticoagulantes de intensidad mediana o baja (INR objetivo < 2,0) al tratamiento con aspirina en un análisis sistemático de seis ensayos aleatorizados controlados con un total de 8915 participantes. La anticoagulación de baja intensidad (tres ensayos, 435 participantes) no produjo pruebas de beneficio complementario alguno (razón de posibilidades 0,91%; IC de 95%, 0,79-1,06). Los ensayos anteriores de regímenes moderados fueron demasiado pequeños (480 participantes en total) para producir estimaciones fiables (120), aunque los resultados de estudios recientes indican que el tratamiento combinado con anticoagulantes de intensidad moderada y aspirina puede ser más eficaz que cualquier tratamiento solo (121, 122).

RIESGOS

El riesgo de hemorragia grave aumentó mucho con el tratamiento de anticoagulación. En comparación con el testigo, la anticoagulación de alta intensidad aumentó el riesgo de hemorragia grave (sobre todo extracraneana) (razón de posibilidades, 6,0; IC de 95%, 4,4-8,2); también se observaron niveles similares de riesgo con anticoagulación de intensidad moderada (razón de posibilidades, 7,7; IC de 95%, 3,3-17,6). En comparación con la aspirina, el riesgo de hemorragia aumentó a más del doble (razón de posibilidades, 2,4; IC de 95%, 1,6-3,6). La adición de un tratamiento de anticoagulación con dosis baja a la aspirina también puede aumentar el riesgo de hemorragia grave (120).

RESUMEN

El tratamiento de anticoagulación de intensidad alta y moderada, aunque es más eficaz que el tratamiento testigo y que la aspirina sola para reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes, guarda relación con un riesgo sustancial de hemorragia grave, aun cuando el tratamiento testigo con anticoagulantes se vigile estrictamente.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
En la actualidad no se recomienda el uso regular del tratamiento anticoagulante oral por causa de los altos riesgos de efectos secundarios.	Ia	A

4.1.2.2 Amiodarona

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Qué importancia tiene la amiodarona en la prevención secundaria de la CC?

PRUEBAS

Se han examinado los efectos de la amiodarona en varios ensayos aleatorizados controlados y en dos análisis sistemáticos.

BENEFICIOS

Los efectos de la amiodarona se han examinado en dos análisis de ensayos clínicos basados en grupos heterogéneos de pacientes expuestos a un riesgo alto, muchos de los cuales habían tenido un IM reciente o estado expuestos a un riesgo elevado de episodios vasculares recurrentes, o ambas cosas. El primer análisis se basó en 13 ensayos, con un total de 6553 pacientes. Ocho ensayos se hicieron en personas con IM reciente y cinco en individuos con insuficiencia cardíaca. En promedio, la fracción de eyección ventricular izquierda de las poblaciones del ensayo osciló entre 18 y 44%. En diez ensayos, seis en pacientes con IM, se exigieron pruebas de que los participantes tenían una actividad ectópica ventricular frecuente como criterio de ingreso. El tratamiento con amiodarona por un período medio de 1,5 años dio como resultado una reducción relativa de la tasa de mortalidad total de 13% (IC de 95%, 1-22%), con una reducción relativa más marcada de 29% en el número de casos de muerte cardíaca súbita (IC de 95%, 15-41%) (123). Los resultados de este estudio y un metanálisis subsiguiente indicaron que los beneficios relativos obtenidos con la amiodarona eran similares en las diferentes categorías de pacientes de alto riesgo (123, 124). Sin embargo, no se observaron efectos positivos similares con otros antiarrítmicos, incluidos algunos de la clase III, como el sotalol (125).

RIESGOS

Hay un exceso notable de efectos secundarios graves (6 por 100 personas-años), tales como depósitos corneanos, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neuropatía periférica y manifestación de infiltrados pulmonares en pacientes tratados con amiodarona (123).

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Es importante realizar una estricta supervisión clínica con vigilancia de las funciones ocular, tiroidea, hepática y pulmonar por causa de la alta tasa de incidencia de efectos secundarios.

RESUMEN

El tratamiento con amiodarona a mediano plazo (de uno a dos años) parece reducir el riesgo de episodios cardíacos recurrentes en grupos de pacientes muy seleccionados, expuestos a un riesgo alto de disritmias potencialmente mortales después de un IM. Sin embargo, el tratamiento guarda relación con una elevada prevalencia de efectos secundarios graves y solo debe considerarse bajo supervisión de especialistas y con estricta vigilancia.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
<p>No se recomienda el uso regular de amiodarona para la prevención secundaria de la CC. Sin embargo, se aconseja el tratamiento con amiodarona a mediano plazo (de uno a dos años) en grupos de pacientes muy seleccionados, expuestos a un riesgo alto de disritmias potencialmente mortales después de un IM. El tratamiento guarda relación con una incidencia elevada de efectos secundarios graves y solo debe administrarse bajo la supervisión de un especialista y con estricta vigilancia.</p>	Ia	A

4.1.2.3 Tratamientos farmacológicos que pueden ser eficaces

4.1.2.3.1 Reducción de la tensión arterial con medicamentos

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Disminuye la reducción de la tensión arterial el riesgo de accidentes vasculares en pacientes con CC?

PRUEBAS

Aunque en los ensayos aleatorizados controlados no hay pruebas directas de los beneficios de la reducción de la tensión arterial en pacientes con CC previa, estudios de observación y ensayos clínicos han brindado claras pruebas presuntivas de su conveniencia para la prevención primaria de la CC.

BENEFICIOS

El nivel de la tensión arterial está estrechamente relacionado con el riesgo de episodios vasculares en pacientes con riesgos de CC muy variables (126). En ensayos clínicos sobre la disminución de la tensión arterial en individuos sin cardiopatía establecida se ha demostrado que la disminución de la tensión arterial reduce el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad por causas cardiovasculares y por todas las causas (127). Se han observado beneficios relativos similares en todas las edades y en los hombres y las mujeres, así como en personas de edad, muchas de las cuales pueden tener CC preclínica, lo que indica a todas luces que la disminución de la tensión arterial puede ser beneficiosa en pacientes con hipertensión arterial y CC establecida (128, 129, 130). Las pruebas más directas de los beneficios de la disminución de la tensión arterial en casos de CC establecida provienen de los estudios que muestran que los betabloqueantes y, en fecha más reciente, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) reducen la tensión arterial y el riesgo de episodios vasculares recurrentes después de un IM (104, 112).

Los umbrales de hipertensión arterial que exigen tratamiento después de un IM, así como las metas óptimas de tratamiento, no se pueden especificar con facilidad a partir de las pruebas disponibles. En esas circunstancias, es razonable seguir las directrices generales cuando hay pruebas de lesión de los órganos afectados, que recomiendan iniciar un tratamiento cuando la tensión arterial pase de 140/90 mmHg, con un nivel objetivo óptimo de 130 mmHg para la tensión sistólica y 80-85 mmHg para la diastólica (33, 66, 132). Hay un argumento particularmente válido en defensa del uso de betabloqueantes e inhibidores de la ECA para bajar la tensión arterial después de un IM porque se sabe que esos agentes reducen el número de episodios vasculares recurrentes. Sin embargo, si los niveles de la tensión arterial se mantienen altos después de administrar esos medicamentos, o si no es posible utilizarlos, entonces se debe considerar la posibilidad de usar diuréticos tiazídicos, que tienen beneficios similares a los de los betabloqueantes en la prevención primaria de la enfermedad vascular (131, 132). El tratamiento combinado es particularmente eficaz para reducir los niveles de la tensión arterial, aun si se emplean dosis relativamente bajas de cada agente (133).

RIESGOS

Aunque los estudios de observación han sugerido que los pacientes con CC establecida tienen una relación en forma de J entre la tensión arterial diastólica y el riesgo de enfermedad cardiovascular, es probable que el riesgo elevado en personas con niveles de tensión arterial menores sea consecuencia de una función ventricular izquierda deficiente (134). En ensayos clínicos sobre la reducción de la tensión arterial no se han encontrado pruebas de una relación en forma de J entre el nivel de tensión arterial logrado con el tratamiento y el riesgo cardiovascular, ni de mayores tasas de mortalidad o morbilidad por causas no cardiovasculares relacionadas con la baja de la tensión arterial (135).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la necesidad de reducir la tensión arterial en todos los pacientes con CC establecida, en particular cuando es superior a 140/90 mmHg. Primero deberían abordarse los factores relacionados con el modo de vida (sobre todo, el consumo elevado de alcohol), y si la tensión arterial todavía se mantiene por encima de 140/90 mmHg, se recomienda un tratamiento farmacológico. Los betabloqueantes y los inhibidores de la ECA son los medicamentos preferidos porque ya se aconsejan para la prevención secundaria de la CC. Cuando no se puedan administrar esos medicamentos o en casos en que la tensión arterial permanezca alta, el tratamiento con un diurético tiazídico puede reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes. Una tensión arterial de 130/80-85 mmHg puede ser un objetivo apropiado.	Ia	B

4.1.2.4 Tratamientos farmacológicos sin ningún beneficio comprobado y con posibilidades de daño

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Se recomiendan otros medicamentos (incluidos los antiarrítmicos del tipo I, los antagonistas del calcio, las vitaminas antioxidantes o el tratamiento hormonal sustitutivo para la prevención secundaria de la CC)?

PRUEBAS

A partir de las pruebas existentes, se observa que varias clases de medicamentos no parecen proporcionar un beneficio específico para los pacientes con CC establecida y, en realidad, algunos pueden ser nocivos. Entre ellos cabe citar los siguientes.

Antiarrítmicos de la clase I

Un análisis sistemático de los ensayos clínicos en que se examinan los efectos de los antiarrítmicos de la clase I, que incluyen quinidina, procainamida, disopiramida y flecainida, después de un IM indica que esos agentes pueden ser nocivos (102).

Antagonistas del calcio

Los análisis sistemáticos de los ensayos aleatorizados controlados sobre el tratamiento con antagonistas del calcio después de un IM no han mostrado que su uso brinde beneficio general alguno (102). Se observaron pruebas particularmente importantes de la ausencia de beneficios con la administración de dihidropiridinas. Es posible que el diltiazem y el verapamilo reduzcan el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes que, después de un IM, no presentan disfunción ventricular izquierda ni insuficiencia cardíaca, aunque esto no se ha determinado todavía con claridad. Sin embargo, en personas con insuficiencia cardíaca establecida, estos medicamentos pueden ser nocivos (136, 137). Si se necesitan bloqueadores de los canales de calcio después de un IM, sobre todo para el tratamiento de la hipertensión arterial, es posible que el diltiazem y el verapamilo sean los medicamentos preferidos.

Nitratos

En los ensayos ISIS-4 o GISSI-3 (138, 139), se observó que el tratamiento con nitratos, ya sea oral o transdérmico, no mejoró los resultados en las semanas siguientes al IM; en un estudio sin anonimato hecho en fecha más reciente, se halló una relación con un aumento del número de episodios cardíacos (140). Por lo tanto, a partir de las pruebas existentes, no es posible recomendar el tratamiento con nitratos para la prevención secundaria. Sin embargo, esto no impide su uso, ya sea a corto o a largo plazo, para la prevención o el alivio de los síntomas en personas con angina de pecho o para ambas cosas.

Vitaminas antioxidantes

Aunque en estudios de observación se ha hallado una vinculación entre el mayor consumo de vitaminas antioxidantes y menores tasas de mortalidad por causas cardiovasculares (141), los ensayos aleatorizados controlados no han producido pruebas de que la administración de suplementos de vitamina E o vitamina C reduzca el riesgo de episodios vasculares (63, 64, 65). La discrepancia entre los datos de observación y los experimentales quizá refleje un alto grado de confusión en los estudios de observación (142), que pueden ser complejos (143).

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

Aunque las primeras apreciaciones generales y los metanálisis de estudios de observación que establecieron una relación entre el THS y el riesgo de CC indicaban que aquel podría ser beneficioso (144), los resultados de los ensayos aleatorizados controlados, que han incluido a mujeres con casos previos de CC (145, 146) y de accidente cerebrovascular (ACV) (147), así como a mujeres posmenopáusicas sanas (148), no han indicado que haya ningún efecto beneficioso en cuanto al riesgo de CC. La razón de posibilidades combinada de CC que se obtuvo en tres ensayos fue de 1,11 (IC de 95%, 0,96-1,30) (149). El THS también guardó relación con un mayor riesgo de afecciones no cardiovasculares, sobre todo de cáncer endometrial y mamario (149).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
A partir de las pruebas existentes, no se recomienda el tratamiento con antiarrítmicos de la clase I, antagonistas del calcio, nitratos, vitaminas antioxidantes ni THS para la prevención secundaria de la CC.	Ia	A

4.1.2.5 Tratamiento farmacológico combinado eficaz

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Se deben usar tratamientos farmacológicos combinados para la prevención secundaria de la CC?

PRUEBAS

Los tratamientos con aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) e hipolipemiantes, por separado, pueden reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con CC en alrededor de 25%. Estos agentes obran por diferentes mecanismos y es de esperar que una combinación de los cuatro tratamientos produzca una reducción del

riesgo relativo cercana a 75% (150) (véase el cuadro 7). En fecha más reciente se ha indicado que una combinación de medicamentos un poco más compleja (aspirina, estatina, ácido fólico y una mezcla de hipotensores, a saber, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y diuréticos en una “tableta mixta”) reduciría el riesgo relativo de CC en 80% o más (151).

Estas estimaciones dependen de la eficacia de los componentes particulares del tratamiento, demostrada en el caso de todos los componentes excepto del ácido fólico, y de la suposición de que los diferentes efectos terapéuticos son independientes entre sí y que no hay interacciones desfavorables de un tratamiento con otro, como en los casos en que los efectos de uno disminuyen en presencia de otro. Para poder demostrar la independencia de los efectos y descartar las interacciones desfavorables con sumo grado de confianza, se necesitarían extensos ensayos factoriales que incluyeran todos los distintos agentes de una combinación, los cuales están todavía por realizarse. En análisis de los ensayos existentes se ha observado que los beneficios de las estatinas parecen ser independientes de los efectos de otros tratamientos (50). Sin embargo, el metanálisis de los resultados de los ensayos con inhibidores de la ECA ha hecho surgir la posibilidad de que esos inhibidores sean algo menos eficaces, aunque no totalmente ineficaces, cuando se administran con aspirina (152). Pero como los pacientes tratados con aspirina en esos estudios eran sistemáticamente distintos de quienes no la tomaron, se necesita precaución al interpretar este resultado.

La introducción de tratamientos farmacológicos en varias combinaciones recomendadas por determinados especialistas, que incluyan aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y estatinas (150), o aspirina, estatina, ácido fólico y una mezcla de hipotensores a base de betabloqueantes, inhibidores de la ECA y diuréticos (151), tendría la ventaja de simplificar el tratamiento, mejorar la observancia por parte de los pacientes y reducir los costos. Sin embargo, se necesita precaución al incluir componentes cuya eficacia no se haya demostrado hasta ahora en forma inequívoca, como en el caso del ácido fólico. Además, sería necesario considerar la posibilidad de ofrecer varias opciones de tratamiento combinado más sencillo, en particular a las personas que no toleran determinados medicamentos, por ejemplo, los betabloqueantes o los inhibidores de la ECA. Quizá una combinación de aspirina con estatina sea un tratamiento combinado más sencillo, particularmente apropiado y bien justificado a partir de las pruebas (50).

Los componentes del modo de vida y las intervenciones farmacológicas pueden ser muy independientes entre sí y particularmente eficaces para reducir el riesgo de CC. Por ejemplo, si los efectos del abandono del hábito de fumar (35), el aumento de la actividad física (69) y la administración de aspirina (32) señalados antes fueran totalmente independientes, podría esperarse que redujeran el riesgo de CC en alrededor de 68%. Aunque estas combinaciones no se han

sometido a prueba oficialmente en ensayos clínicos, el conjunto de intervenciones farmacológicas y de otra índole ha reducido el riesgo de CC en pacientes con diabetes y el de ECV en cerca de 50% (153). Esas opciones en cuanto a la combinación pueden ser particularmente eficaces en función del costo en lugares con escasos recursos.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Hay un argumento teórico y práctico a favor de la elaboración de preparaciones farmacológicas combinadas para la prevención secundaria de la CC. La eficacia de todos los componentes de esas preparaciones debe haberse demostrado en ensayos clínicos aleatorizados. Las combinaciones apropiadas podrían incluir preparaciones sencillas de dos componentes (por ejemplo, con aspirina y estatina) y otras más complejas (por ejemplo, con aspirina, estatina, un inhibidor de la ECA y un betabloqueante). Sin embargo, la confirmación de la independencia de los efectos terapéuticos, en primer lugar mediante un metanálisis de cada paciente, sigue siendo una importante prioridad para futuras investigaciones.	Ia	B
Es posible que ciertas combinaciones de intervenciones farmacológicas y cambios en el modo de vida sean eficaces, tanto en su aspecto clínico como en función del costo, para la prevención secundaria de la CC.	Ia-IIa	B

4.1.3 REVASCULARIZACIÓN CORONARIA FRENTE AL TRATAMIENTO MÉDICO NORMAL

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Cuál es la importancia de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en el tratamiento de pacientes con CC?

PRUEBAS

En varios ensayos aleatorizados controlados se ha comparado la influencia de la revascularización coronaria en los episodios vasculares recurrentes con el tratamiento médico normal. También se ha comparado la eficacia de diferentes formas de revascularización.

BENEFICIOS

En varios ensayos efectuados en los años setenta y a comienzos de los ochenta se comparó la CRM con el tratamiento médico. Los pacientes inscritos eran, por lo general, hombres de mediana edad con vasculopatía múltiple y buena función ventricular izquierda. En un análisis sistemático de siete ensayos aleatori-

zados controlados en que se comparó la CRM con el tratamiento médico en 2649 pacientes con arteriopatía coronaria crónica estable, 60% de los cuales habían tenido un IM antes, se observaron marcadas reducciones en la tasa de mortalidad en general (154). La tasa de mortalidad total se redujo 39% (IC de 95%, 23-52%) a los cinco años, aunque el efecto al cabo de 10 años fue menor y alcanzó solo 17% (IC de 95%, 2-30%). No hubo un efecto marcado en los episodios vasculares recurrentes no mortales. Las reducciones absolutas en la tasa de mortalidad fueron más pronunciadas en pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo, vasculopatía triple o enfermedad de la arteria descendente anterior izquierda proximal. En pacientes con afectación de uno o dos vasos solamente, el beneficio se restringió a quienes presentaban arteriopatía descendente anterior izquierda proximal. Un análisis de regresión logística múltiple con variables clínicas indicó que el beneficio se concentraba en los grupos de alto y mediano riesgo y que los pacientes expuestos a bajo riesgo tenían pocas posibilidades de beneficiarse de los procedimientos de revascularización.

Los ensayos más recientes de comparación de la CRM con el tratamiento médico moderno han producido resultados incoherentes. En un ensayo aleatorizado controlado de tamaño moderado sobre los efectos de la revascularización, hecho con 558 pacientes con isquemia del miocardio documentada pero sin síntomas de angina de pecho en el momento del estudio, se observó una marcada reducción del riesgo de defunción después de la intervención al cabo de dos años de seguimiento (155). En un ensayo aleatorizado controlado pequeño sobre CRM, ACTP o tratamiento médico para la angina de pecho crónica relacionada con vasculopatía descendente anterior izquierda única en 214 pacientes, no se observó ninguna diferencia en la supervivencia entre los grupos tratados con CRM y los que siguieron tratamiento médico (156). En un ensayo aleatorizado controlado de comparación del tratamiento médico con la revascularización en 305 pacientes con angina de pecho persistente crónica, se observó una reducción del número total de episodios cardiovasculares al cabo de seis meses, pero no se observó ninguna diferencia apreciable en cuanto a la mortalidad (157). Están en marcha otros ensayos de comparación de los beneficios de la revascularización y del tratamiento médico. Además, en nuevos ensayos se compara específicamente la influencia de la revascularización y del tratamiento médico dentro del marco de la insuficiencia cardíaca.

En los últimos 10 años, la revascularización con ACTP con endoprótesis vasculares o sin ellas ha sido cada vez más común. Aunque estos procedimientos mejoran los síntomas en pacientes con angina de pecho sintomática (158), hay pocas pruebas de que prolonguen la supervivencia o prevengan el IM. Un análisis sistemático y de comparación de la ACTP con el tratamiento médico incluyó a 1904 pacientes con angina de pecho sintomática, con un período de seguimiento de 6 a 57 meses; los participantes de tres de estos seis ensayos

habían tenido un IM antes. El análisis no mostró ninguna diferencia marcada en la tasa de defunción (RR, 1,32; IC de 95%, 0,65-2,70) ni en la de IM (RR 1,42; IC de 95%, 0,90-2,25) (158). Aunque la tasa de ACTP subsiguiente no difirió en los grupos (RR, 1,29; IC de 95%, 0,72-3,36), hubo un aumento considerable en la necesidad de una CRM subsiguiente en el grupo tratado con ACTP (RR, 1,59; IC de 95%, 1,9-2,32).

En varios ensayos se ha comparado la eficacia de la ACTP y de la CRM. Un análisis sistemático de ocho ensayos (3371 participantes) no mostró ninguna diferencia notable en la mortalidad por todas las causas (9%, IC de 95%, -12-35%) (159, 160). Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra, la limitada duración del período de seguimiento y la exclusión de los pacientes de alto riesgo hacen que los resultados de estos estudios no conduzcan a una conclusión definitiva. El mayor de estos ensayos (BARI) mostró que la CRM guardó relación con una baja tasa de la mortalidad total en comparación con la ACTP al cabo de siete años, y que los efectos fueron más pronunciados en los diabéticos (reducción del riesgo relativo de defunción e IM, 35%; IC de 95%, 11-46%) (161).

RIESGOS

En el análisis sistemático de los primeros ensayos sobre la CRM, hubo un aumento de la mortalidad en el grupo tratado con esta intervención, que persistió hasta el final del primer año, después del cual comenzaron a surgir los beneficios de esa técnica (154). Sin embargo, en ensayos más recientes, los beneficios de la CRM han sido evidentes ya en el primer año (155). La ACTP guarda relación con un modesto aumento a corto plazo del riesgo de defunción, IM no mortal o necesidad de una CRM (162, 163).

RESUMEN

La CRM prolonga la supervivencia en pacientes expuestos a riesgo moderado y alto pero tiene poco efecto en los pacientes expuestos a poco riesgo. Los pacientes expuestos a riesgo moderado y alto con angina de pecho persistente reciben los mayores beneficios en lo que respecta al cuadro sintomático y al pronóstico. La ACTP es útil para aliviar los síntomas en pacientes con angina de pecho resistente y que ya reciben un tratamiento médico óptimo (que incluye la modificación de los factores de riesgo), pero no tiene ningún efecto comprobado en la mortalidad y en la morbilidad. La consideración de los síntomas persistentes de angina de pecho resistente al tratamiento médico como indicación primaria para la angiografía coronaria puede limitar la necesidad de esta intervención. Con las mejoras continuas del tratamiento médico, es preciso seguir examinando la importancia de la revascularización coronaria.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
La CRM debe considerarse como una medida coadyuvante del tratamiento médico óptimo (que comprende aspirina, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes) en pacientes con riesgo moderado y alto, que presuntamente tienen enfermedad del tronco principal izquierdo o vasculopatía triple.	Ia	A
Se debe considerar la posibilidad de practicar una ACTP para aliviar los síntomas de angina de pecho en pacientes con angina resistente que ya reciben un tratamiento médico óptimo.	Ia	A

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA EFICAZ EN PACIENTES CON ECEv ESTABLECIDA

La expresión “enfermedad cerebrovascular establecida” se refiere a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o de accidente isquémico transitorio (AIT) o de ambos. Esto puede basarse en el informe del paciente sobre síntomas compatibles con este tipo de diagnóstico o en el recuerdo de un diagnóstico médico de por lo menos uno de estos antecedentes.

La causa de la mayoría de los casos de ACV es el infarto cerebral, como consecuencia ya sea de trombosis o de embolia, y una minoría es el resultado de una hemorragia cerebral (164). Aunque es posible que la proporción de derrames cerebrales causada por infarto y hemorragia difiera de un país a otro, en la actualidad hay poca información sobre el alcance de esa variación (164). Aquí se analiza la eficacia de las intervenciones farmacológicas, la modificación del modo de vida y la revascularización en la prevención secundaria. A menos que se indique lo contrario, se supone que las medidas se aplican tanto al infarto cerebral como a la hemorragia cerebral.

4.2.1 MODIFICACIÓN DEL MODO DE VIDA

4.2.1.1 Abandono del consumo de productos del tabaco

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reduce el abandono del tabaco después de un episodio cerebrovascular el riesgo de episodios vasculares recurrentes?

PRUEBAS

El tabaquismo guarda estrecha relación con el riesgo de un primer ACV, en particular de infarto cerebral y de hemorragia subaracnoidea (165). Varios estudios de observación (166, 167) han mostrado que el riesgo de un primer ACV se reduce después de dejar de fumar, aunque la disminución del riesgo a los niveles

observados en no fumadores puede llevar bastante tiempo. A pesar de que no se dispone de pruebas directas de ensayos aleatorizados controlados sobre los efectos del abandono del hábito de fumar en las personas que han sufrido un ACV, es válido el argumento sobre la necesidad de instarlas a dejar de fumar.

En lo que respecta a la ECeV, la estrategia más eficaz para alentar a los pacientes a dejar de fumar después de un ACV sigue todavía sin resolverse. Los consejos médicos pueden ser eficaces y el contacto posterior al egreso del paciente del hospital también puede ser útil (40). No está claro si la formación especial de los profesionales de salud mejora las tasas de abandono del hábito de fumar logradas (41). Sin embargo, el uso del tratamiento sustitutivo con nicotina en pacientes que fuman por lo menos 10 cigarrillos diarios puede ser beneficioso (168) y no parece ser nocivo en individuos con enfermedad vascular establecida (42).

La eficacia de diferentes estrategias para alentar a los fumadores a abandonar el hábito puede depender de las circunstancias sociales y culturales en que se apliquen. En poblaciones específicas de bajos y medianos ingresos, es de suma importancia llevar a cabo una investigación más detallada sobre las estrategias óptimas para instar a las personas que han sufrido un ACV a dejar de fumar cigarrillos.

A partir de los datos obtenidos de estudios de observación, la exposición al tabaquismo pasivo parece producir un modesto aumento del riesgo de ACV (169). Por lo tanto, la reducción de la exposición al humo del tabaquismo pasivo puede ser beneficiosa en individuos con ECeV establecida y expuestos a un riesgo alto de episodios vasculares recurrentes.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Un profesional de salud debe aconsejar a todos los pacientes con ECeV establecida que abandonen el hábito de fumar cigarrillos y apoyarlos en ese empeño.	IIa	B
Se recomienda abandonar el consumo de otras formas de tabaco a las personas con ECeV establecida.	IIa	C
Se debe proponer el tratamiento sustitutivo con nicotina a los pacientes que sigan fumando por lo menos 10 cigarrillos diarios o más, que pueden ser muy adictos a la nicotina.	Ia	B
Se debe aconsejar a los pacientes no fumadores con ECeV que eviten la exposición al humo ambiental del tabaco en lo posible.	IIa	C

4.2.1.2 Modificación del régimen de alimentación

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reducen los cambios alimentarios específicos el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con ECeV establecida?

PRUEBAS

Un alto consumo de sal acarrea un mayor riesgo de ECV (56, 57) y, con hipertensión arterial, un mayor riesgo de ACV (58). Aunque los efectos de la restricción del consumo de sal en la ECeV no se han examinado directamente en los ensayos aleatorizados controlados, convendría cumplir con las actuales recomendaciones al respecto (< 5 gramos o < 90 mmol/diarios) (61). Los efectos de la administración de suplementos de folato en el riesgo de ACV recurrente son objeto de examen en los ensayos en marcha (62), pero no se ha investigado debidamente la influencia del cambio del régimen de alimentación en la recurrencia de ACV. Puesto que una elevada proporción de pacientes con ECeV muere de CC, convendría que estas personas adoptaran un régimen de alimentación que permita reducir el riesgo de enfermedad vascular recurrente.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a todos los pacientes que adopten un régimen de alimentación que permita reducir el riesgo de enfermedad vascular recurrente, es decir, bajo consumo de sal, alto consumo de frutas y hortalizas, bajo consumo de grasa total (menos de 30% del total de calorías) y de grasa saturada (menos de 10% del total de calorías).	IV	C

4.2.2 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han evaluado varios tratamientos farmacológicos para la prevención secundaria de la ECeV. Se pueden dividir en tres categorías.

- Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio con poco riesgo de efectos secundarios: tratamiento antiplaquetario, reducción de la tensión arterial y tratamiento con hipolipemiantes.
- Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio pero que van acompañados de muchos riesgos de efectos secundarios: anticoagulantes.
- Tratamientos farmacológicos sobre los cuales, en la actualidad, hay pocas pruebas de beneficio: vitamina C, vitamina E, tratamiento hormonal sustitutivo y folato.

4.2.2.1 Tratamientos farmacológicos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio con poco riesgo de efectos secundarios

4.2.2.1.1 Tratamiento antiplaquetario: aspirina y otros agentes

PUNTOS DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con aspirina a largo plazo el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con ECeV?

¿Qué función desempeñan otros agentes antiplaquetarios en la prevención secundaria de la ECeV?

PRUEBAS

Los beneficios de la administración de aspirina a largo plazo para la prevención secundaria del ACV, presuntamente como consecuencia de un infarto cerebral, se determinan con seguridad a partir de ensayos aleatorizados controlados y de metanálisis en gran escala.

BENEFICIOS

En un metanálisis de 287 ensayos aleatorizados controlados con unos 70 000 participantes con enfermedad vascular oclusiva establecida —IM previo, ACV, AIT y vasculopatía periférica—, el uso diario de aspirina en dosis bajas (75-325 mg diarios) por lo menos por un mes redujo el riesgo de vasculopatía recurrente —IM, ACV y muerte vascular— alrededor de 25% (22%, IC de 95%, 18-26%) (32) (figura 3). Entre 23 000 pacientes con casos previos de AIT o de ACV, el riesgo de un episodio vascular recurrente se redujo 22% (IC de 95%, 14-30%). Los beneficios relativos son similares en todos los grupos de pacientes. El tratamiento puede recomendarse para personas de ambos sexos y de todas las edades. Aunque las dosis diarias bajas de aspirina (30-50 mg) también pueden ser eficaces (170, 171), no está claro si los beneficios son tan grandes como los obtenidos con la dosis de 75 a 325 mg (32).

RIESGOS

La hemorragia es el efecto adverso más grave de la aspirina. Con el tratamiento a largo plazo, esto incluye tanto un riesgo ligeramente excesivo de hemorragia intracraneana (de 1 a 2 hemorragias por 1000 personas al año) como un riesgo excesivo de hemorragia extracraneana no mortal grave, particularmente gastrointestinal (3 hemorragias por cada 1000 personas al año), aunque no hubo pruebas de un riesgo desmedido de hemorragia extracraneana mortal. El riesgo de hemorragia no dependió de la variación de la dosis entre 75 y 325 mg, aunque aumenta con dosis mayores (32). Entre los pacientes con enfermedad vascular establecida, el riesgo de hemorragia es superado con creces por la reducción

del riesgo de episodios vasculares recurrentes. Los pacientes con antecedentes de dispepsia o de úlcera péptica que necesiten tomar aspirina deben tratarse con dosis relativamente bajas (75 mg diarios) de aspirina con revestimiento entérico.

OTROS TRATAMIENTOS ANTIPLAQUETARIOS: DIPIRIDAMOL Y TIENOPIRIDINA

Dipiridamol

Se ha demostrado que el dipiridamol reduce el riesgo de episodios vasculares recurrentes después de un ACV en grado similar al logrado con dosis mínimas de aspirina (50 mg diarios) (170). Sin embargo, las pruebas publicadas a partir de análisis sistemáticos no han permitido confirmar hasta la fecha que el agregado de dipiridamol a la aspirina, en una dosis de 75 a 325 mg diarios, tenga un efecto adicional en la reducción del número de episodios vasculares recurrentes o de la tasa de mortalidad, a pesar de que hubo mejoras en la biodisponibilidad del dipiridamol (37).

Tienopiridinas

Un extenso ensayo aleatorizado controlado —CAPRIE— de comparación de los efectos del clopidogrel, una tienopiridina, y de la aspirina en casi 20 000 pacientes con episodios vasculares previos indicó que el clopidogrel tenía un efecto mayor en los episodios cardiovasculares que la aspirina (reducción del riesgo relativo de 9%; IC de 95%, 2-16%) (87). Esto fue apoyado por un metanálisis subsiguiente de todos los ensayos sobre tienopiridinas hecho por el Grupo de Colaboración entre Investigadores de Antiplaquetarios, que incluyó 9840 personas con AIT o ACV previo; ello indica que, en comparación con la aspirina, las tienopiridinas redujeron el riesgo de episodios cardiovasculares en proporción de 9% (IC de 95%, 2-16%), lo cual crea mucha incertidumbre sobre el grado de beneficio adicional de la tienopiridina (32). Sin embargo, hasta la fecha no se han notificado en ningún ensayo los beneficios de la tienopiridina cuando se administra además de la aspirina, que por tanto tiene posibilidades de seguir siendo el tratamiento antiplaquetario preferido en la mayoría de los casos.

NECESIDAD DE EVALUACIÓN CON TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADORIZADA (TAC) Y VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Aunque la exploración con TAC para distinguir y descartar a los pacientes con hemorragia cerebral es hoy en día la estrategia preferida, un extenso ensayo aleatorizado controlado acerca del uso de la aspirina en casos de ACV agudo, realizado en China en circunstancias en que la exploración con TAC no era posible (172), mostró una reducción considerable del número de episodios vasculares recurrentes y de la mortalidad por esa causa. Por lo tanto, la ausencia de servicios de exploración con TAC no debe considerarse como contraindicación para el uso de aspirina en presuntos casos de infarto cerebral. El uso de tratamientos antiplaquetarios no exige ninguna vigilancia regular.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Todos los pacientes con antecedentes de AIT o de ACV presuntamente causado por isquemia o infarto cerebral deben tratarse con aspirina a largo plazo (tal vez durante toda la vida) si no hay contraindicaciones claras. Por lo general, no se deben emplear otros agentes antiplaquetarios, a menos que haya una firme contraindicación específica para el uso de aspirina.	Ia	A

4.2.2.1.2 Reducción de la tensión arterial con medicamentos

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Es menor el riesgo de episodios vasculares en personas con ECeV al disminuir la tensión arterial?

PRUEBAS

Aunque los beneficios de la reducción de la tensión arterial en la prevención primaria del ACV se han reconocido desde hace muchos años, solo en fecha reciente se han notificado ensayos extensos sobre la eficacia de la baja de la tensión arterial en personas que han sufrido un ACV.

BENEFICIOS

El nivel de la tensión arterial guarda estrecha relación con el riesgo de incidencia de ACV, aunque la vinculación entre la tensión arterial y el riesgo de ACV recurrente es menos clara (126). Los resultados de dos ensayos extensos han demostrado los beneficios de la reducción de la tensión arterial en pacientes que han tenido un AIT o un ACV (infarto o hemorragia). En el ensayo PATS, una reducción promedio de 5 mmHg en la tensión sistólica y de 2 mmHg en la tensión diastólica con indapamida (un diurético tiazídico) ocasionó una baja de 29% en el riesgo de ACV recurrente en un período de tres años (173). En el ensayo PROGRESS más reciente (174), un régimen terapéutico flexible que incluyó un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) —perindopril— con un diurético tiazídico —indapamida—, agregado a discreción del médico, produjo una baja general de la tensión arterial de 9 mmHg en la sistólica y de 4 mmHg en la diastólica. Un tratamiento activo en un período de cuatro años redujo 26% el número de episodios vasculares (IC de 95%, 16-34%) y 28% el riesgo de ACV recurrente (IC de 95%, 17-38%). Se observó un beneficio relativo similar en toda la gama de medidas de la tensión arterial en el momento de la captación de los pacientes, y beneficios similares relativos en los individuos considerados “hipertensos” (definidos en este ensayo con una

tensión sistólica = 160 mmHg o tensión diastólica = 90 mmHg) y en los pacientes con niveles menores de tensión arterial. Los beneficios se concentraron sobre todo en los individuos que recibieron tratamiento combinado y que presentaban una reducción mucho mayor de la tensión arterial (12/5 mmHg) que en quienes recibieron un solo tratamiento (5/3 mmHg); las reducciones relativas del riesgo de ACV en estos dos grupos fueron de 43% (IC de 95%, 30-54%) y 5% (-19%-23%), respectivamente. En análisis de subgrupos del estudio HOPE, se obtuvieron otras pruebas que indicaron que los inhibidores de la ECA pueden ser beneficiosos para la prevención secundaria del ACV, lo que indica que las personas con un episodio cerebrovascular previo tuvieron un riesgo menor de ACV recurrente (175).

RIESGOS

En estos ensayos aleatorizados controlados no ha habido aumentos marcados en la tasa de mortalidad por episodios no cardiovasculares, aunque los ensayos fueron demasiado pequeños para detectar las reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas de los pacientes con tratamiento. Las tasas de incidencia de efectos secundarios fueron bajas en el estudio PROGRESS.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

La vigilancia regular de la tensión arterial puede ayudar a asegurar un régimen terapéutico óptimo y su cumplimiento.

RESUMEN

La reducción de la tensión arterial es eficaz para disminuir el riesgo de episodios vasculares recurrentes y debe considerarse en todas las personas con casos previos de AIT o de ACV. El factor más importante es la reducción de la tensión arterial que se logra. En el ensayo PROGRESS, el uso de un tratamiento combinado—inhibidor de la ECA y diurético tiazídico— fue más eficaz que el tratamiento con un solo agente. A partir de las pautas de la OMS/ISH (176), un nivel de < 130/< 80 podría ser un objetivo apropiado, aunque quizá sea difícil de lograr.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la necesidad de reducir la tensión arterial en todas las personas con casos previos de AIT o de ACV a un nivel de < 130/< 80 mmHg.	1a	A

4.2.2.1.3 Reducción del colesterol sanguíneo con medicamentos

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Reduce el tratamiento con estatinas el riesgo de episodios vasculares recurrentes en pacientes con ECeV?

PRUEBAS

Los estudios de observación no han demostrado la existencia de relaciones coherentes entre el colesterol total y el colesterol LDL y el riesgo de ACV, que fueron claramente establecidas en el caso de la CC, aunque en análisis recientes se observa que el colesterol LDL puede tener una relación positiva con el ACV isquémico (89). Sin embargo, varios metanálisis de ensayos de reducción del colesterol con estatinas en personas con CC establecida han mostrado una marcada disminución del riesgo total de ACV (49, 177). En el ensayo más reciente se observó una reducción de 26% (14-36%) en el riesgo de ACV relacionada con una disminución de 22% en la concentración de colesterol total (177). Las pruebas más directas del beneficio de las estatinas en la prevención secundaria de los ACV han sido proporcionadas por el Estudio de Protección del Corazón, que mostró una reducción de 25% (IC de 95%, 16-33%) en el riesgo de ACV en individuos con enfermedad vascular distinta de la CC, incluido el ACV (50) (véase la figura 4). En un grupo de 1820 personas con ACV previo, la reducción del riesgo relativo de episodios vasculares (21%, IC de 95%, 5-34%) fue muy similar al de todos los individuos con enfermedad vascular distinta de la CC y se observó en una amplia gama de concentraciones de colesterol sanguíneo. Otros estudios sobre el uso de estatinas en la prevención secundaria del ACV se notificarán a su debido tiempo (178).

RIESGOS

Por lo general, las estatinas son bien toleradas y tienen pocos efectos adversos. El uso de estatinas guarda relación con un pequeño aumento del riesgo de miopatía, incluso de rhabdomiólisis, y una mayor producción de enzimas hepáticas. En los ensayos aleatorizados controlados no ha habido una indicación firme en el sentido de que aumente la morbilidad o la mortalidad por causas no cardiovasculares, en particular por cáncer o suicidio.

OTROS HIPOLIPEMIANTES

El tratamiento con fibratos y otros hipolipemiantes, al parecer, no tiene ningún efecto beneficioso en los episodios vasculares después de un ACV (49, 177).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la posibilidad de tratar con una estatina a todos los pacientes con ECEV establecida, en particular si también presentan pruebas de CC establecida.	Ia	A
No se ha comprobado que el tratamiento con otros hipolipemiantes sea beneficioso para la prevención secundaria de la ECEV.	Ia	A

4.2.2.2 Tratamientos sobre los cuales hay pruebas fehacientes de beneficio, pero que van acompañados de muchos riesgos de efectos secundarios

4.2.2.2.1 Tratamiento anticoagulante

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Puede recomendarse de ordinario el tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria de la ECEV?

PRUEBAS

El uso del tratamiento anticoagulante después de un ACV se ha examinado en varios ensayos aleatorizados controlados, tanto en pacientes en ritmo sinusal como en lo que se encuentran en estado de fibrilación auricular.

BENEFICIOS

En varios ensayos pequeños se ha examinado el efecto del tratamiento anticoagulante después de un ACV debido a un presunto infarto cerebral. En pacientes en ritmo sinusal no se ha determinado un beneficio claro. Un análisis sistemático de estudios controlados con placebo de los pacientes en ritmo sinusal que han sufrido un ACV no permitió observar ningún beneficio claro de la anticoagulación en la prevención de la muerte o de la pérdida de la capacidad funcional (dos ensayos, razón de posibilidades de 0,83; IC de 95%, 0,52-1,34%), ni en la prevención de un ACV no mortal, un IM o muerte vascular (cuatro ensayos, razón de posibilidades de 0,96; IC de 95%, 0,68-1,37). Las defunciones por cualquier causa (razón de posibilidades de 0,95; IC de 95%, 0,73-1,24) y por causas vasculares (razón de posibilidades de 0,86; IC de 95%, 0,66-1,13) no presentaron una diferencia significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo testigo. Sin embargo, los anticoagulantes aumentaron el número de casos de hemorragia intracraneana mortal (razón de posibilidades de 2,54; IC de 95%, 1,19-5,45) y de hemorragia extracraneana grave (razón de posibilidades de 3,43; IC de 95%, 1,94-6,08) (179). La mayoría de estos ensayos se realizaron antes de la exploración con

TAC habitual y con poca precisión del control con anticoagulantes. Sin embargo, en ensayos más recientes en que se comparó la anticoagulación con la aspirina para la prevención del ACV recurrente, se ha demostrado sistemáticamente un exceso de episodios hemorrágicos y no se ha observado ningún beneficio general del tratamiento anticoagulante cuando se compara con la aspirina (180, 181).

RIESGOS

En pacientes con antecedentes de ACV o de AIT y que están en estado de fibrilación auricular, la anticoagulación de alta o mediana intensidad produce una reducción apreciable del riesgo de episodios vasculares. En un extenso estudio sobre los efectos de la anticoagulación (INR objetivo de 2,9) se redujo el riesgo de ACV en 61% (IC de 95%, 37-75%) (182). Se observaron reducciones similares con la anticoagulación (INR objetivo de 2,0-2,6) en pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de un primer ACV. En un análisis sistémico de cinco ensayos con anticoagulación de intensidad alta y mediana, el riesgo de ACV se redujo 59% (IC de 95%, 40-73%) (183). Las reducciones del riesgo en esos grupos son suficientemente grandes como para superar el riesgo de hemorragia. La disminución del riesgo de ACV con el tratamiento de anticoagulación en dosis variables fue mayor que la obtenida con aspirina (183). Sin embargo, la aspirina reduce el riesgo de ACV recurrente en pacientes con fibrilación auricular, aunque no en el mismo grado que la anticoagulación oral. Si se consideran todos los episodios cardiovasculares, la aspirina es casi tan eficaz como los anticoagulantes orales (184). En un metanálisis reciente basado en datos de pacientes particulares en que se compararon los efectos de los anticoagulantes orales y de la aspirina en casos de fibrilación auricular no valvular, se notificó una reducción de la recurrencia de ACV (reducción del riesgo relativo de 45%; IC de 95%, 29-57%) y de episodios cardiovasculares (reducción del riesgo relativo de 29%; IC de 95%, 15-41%), pero un aumento casi del doble del número de casos de hemorragia grave con el tratamiento anticoagulante, lo que recalca la necesidad de equilibrar los beneficios y los riesgos de los anticoagulantes orales con sumo cuidado (185).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
No se recomienda la administración de anticoagulantes a largo plazo a los pacientes en ritmo sinusal con antecedentes de ACV o de AIT.	Ia	A
Se recomienda la administración de anticoagulantes a largo plazo a los pacientes con antecedentes de ACV o de AIT que estén en estado de fibrilación auricular, a los expuestos a poco riesgo de hemorragia y a quienes sea posible vigilar con seguridad si reciben el tratamiento con anticoagulantes. A los pacientes que no puedan tomar anticoagulantes se les debe ofrecer aspirina.	Ia	A

4.2.2.3 Tratamientos sobre los cuales no hay suficientes pruebas de beneficio en la actualidad

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Es posible emplear la vitamina C, la vitamina E, el tratamiento hormonal sustitutivo o el folato para la prevención secundaria del ACV?

PRUEBAS

No se ha comprobado que el tratamiento con vitaminas antioxidantes (en particular con vitaminas C y E) o el tratamiento hormonal sustitutivo sea eficaz para la prevención secundaria del ACV. Las relaciones entre la homocisteína y la enfermedad vascular halladas en estudios de observación (186) han llevado a indicar que el uso de suplementos de folato puede reducir el riesgo de episodios vasculares. En la actualidad, esto se examina en ensayos clínicos aleatorizados (62).

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
En la actualidad no se recomienda el uso de vitamina C, vitamina E ni folato para la prevención secundaria del ACV.	Ia	B

4.2.3 ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA

PUNTO DE DISCUSIÓN

¿Cuál es la importancia de la endarterectomía carotídea para la prevención secundaria de la ECV?

PRUEBAS Y BENEFICIOS

En casos de ACV o AIT previos no discapacitantes, se han examinado los beneficios de la endarterectomía en pacientes con distintos grados de estenosis carotídea interna ipsilateral. En un análisis sistemático de tres ensayos con 6143 participantes, en que se tuvieron en cuenta las diferencias entre los estudios en cuanto a la evaluación del nivel de estenosis, se observó que el nivel de beneficio guardó estrecha relación con el de estenosis (187). En personas con estenosis grave —de 70 a 99% (188) o de 80 a 99% (189)—, la endarterectomía produjo una marcada reducción del riesgo relativo de ACV o de defunción (48%; IC de 95%, 27-63%). En individuos con estenosis más moderada —de 50 a 69% (188) o de 70 a 79% (189)—, se observó una reducción menor del riesgo relativo (27%; IC de 95%, 5-44%). Las personas con grados más leves de estenosis no se beneficiaron de la cirugía y experimentaron mayor riesgo de ACV. Los beneficios de la endarterec-

tomía para la estenosis grave se mantuvieron durante un período de seguimiento de ocho años (190). Se llegó a conclusiones similares en un nuevo análisis reciente de los ensayos, en que se hizo una nueva evaluación de los angiogramas básicos con los mismos métodos, aunque los beneficios de la revascularización en pacientes con semioclusión de la arteria carótida fueron muy inciertos (191).

RIESGOS

La cirugía de la arteria carótida guarda relación con un riesgo claro de ACV recurrente temprano o de defunción (riesgo relativo de 2,5%; IC de 95%, 1,6-3,8) (187, 191), especialmente en personas con enfermedad vascular generalizada e hipertensión arterial (192). Sin embargo, esos riesgos son superados por los beneficios del tratamiento en los grupos de pacientes expuestos a alto riesgo definidos antes (187). Es importante recalcar que el volumen de endarterectomías carotídeas realizado influye en las tasas de complicaciones quirúrgicas y en los resultados clínicos desfavorables (193). Por lo tanto, solo los centros que realizan un alto volumen de procedimientos deben ofrecer este tratamiento.

OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN LA ARTERIA CARÓTIDA

En un pequeño ensayo aleatorizado controlado se ha comparado la angioplastia percutánea de la arteria carótida con la endarterectomía carotídea para el tratamiento de pacientes con un caso reciente de AIT o de ACV no discapacitante y estenosis carotídea (194). Sin embargo, aunque el ensayo indicó que los resultados como la defunción y el ACV recurrente eran similares en las dos intervenciones, el estudio fue demasiado pequeño para descartar diferencias potencialmente importantes en los grupos de tratamiento.

RESUMEN

Las pruebas indican que la endarterectomía carotídea reduce el riesgo de ACV recurrente y de defunción en pacientes con un AIT o con un ACV no discapacitante previo si tienen estenosis carotídea ipsilateral grave (70-99%) y quizá también en los pacientes que tienen grados moderados de estenosis (50-69%), aunque no en los casos más leves.

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Si las instalaciones y los recursos lo permiten, la endarterectomía carotídea debe ofrecerse a los pacientes con ECEv establecida que presentan estenosis carotídea ipsilateral grave (70-99%) y (en menor grado) a quienes presentan casos moderados (50-69%).	Ia	A
La endarterectomía carotídea no debe ofrecerse a los pacientes con estenosis carotídea ipsilateral leve (< 50%).	Ia	A

4.3 PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA CC Y LA ECEV EN PERSONAS CON OTRAS AFECCIONES RELACIONADAS CON UN RIESGO MAYOR DE ARTERIOPATÍA

4.3.1 ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

Las personas con otras formas de aterosclerosis, particularmente arteriopatía periférica, incluidas las que tienen antecedentes de aneurisma aórtico abdominal o de aterosclerosis en las arterias de las extremidades inferiores, presentan un riesgo mucho mayor de sufrir episodios vasculares subsiguientes, en particular, CC y ACV (195), así como un mayor riesgo de gangrena que haga necesaria una amputación. Hay buenas pruebas de que varias de las intervenciones descritas antes, que son eficaces para la prevención secundaria de la CC y la ECEV, lo son también para reducir el riesgo de esas afecciones en pacientes con arteriopatía periférica. Esto se aplica en particular a lo siguiente:

TRATAMIENTO CON ASPIRINA

El uso diario de aspirina (75-325 mg) reduce el riesgo de IM, ACV y muerte vascular en alrededor de 25% (22%; IC de 95%, 18-26%) (32) (figura 3).

TRATAMIENTO CON ESTATINAS

En fecha reciente se ha demostrado, en el Estudio de Protección del Corazón, que el tratamiento con estatinas reduce la morbilidad y la mortalidad por causas cardiovasculares en alrededor de 25% en pacientes con arteriopatía periférica (50) (figura 4).

ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

Aunque no hay pruebas provenientes de ensayos aleatorizados controlados, en estudios de observación (196) se ha mostrado que el hábito de fumar cigarrillos guarda una estrecha relación con el riesgo de arteriopatía periférica y el tabaquismo continuo, con el riesgo de empeoramiento de los síntomas y la necesidad de cirugía vascular (197). Los estudios de observación en que se compara la evolución de las personas con arteriopatía periférica que dejaron de fumar demostraron que había beneficios modestos, pero estadísticamente no significativos, en comparación con los observados en quienes no abandonaron el hábito (198).

Como en el caso de los pacientes con CC establecida, hay pruebas presuntivas provenientes de los ensayos de prevención primaria (127) de que las personas con arteriopatía periférica pueden beneficiarse de la reducción de la tensión arterial. Quizá puedan beneficiarse también del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que, según se ha demostrado en el estudio HOPE, reduce la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con arteriopatía periférica (112). No se ha comprobado que los tratamientos farmacológicos, por ejemplo, con

cilostazol, naftidrofurilo y pentoxifilina (198, 199, 200), administrados a personas con claudicación intermitente para aumentar la distancia recorrida a pie, reduzcan el riesgo de episodios vasculares. Asimismo, tampoco hay pruebas de que la revascularización de las extremidades inferiores, ya sea con angioplastia transluminal percutánea o cirugía, disminuya el riesgo de episodios vasculares recurrentes (201, 202).

RESUMEN

El abandono del hábito de fumar y el uso de aspirina y estatinas pueden contribuir a reducir los riesgos de CC y de ECeV en personas con arteriopatía periférica establecida. La reducción de la tensión arterial y el tratamiento con un inhibidor de la ECA también pueden ser beneficiosos.

4.3.2 DIABETES MELLITUS

La diabetes de los tipos 1 y 2 guarda relación con un marcado aumento de los riesgos de CC, ECeV y arteriopatía periférica en poblaciones de ingresos elevados (203) y en países de ingreso bajo y medio donde la prevalencia de diabetes, en particular la del tipo 2, aumenta con rapidez (204, 205). Entre las personas con CC o ECeV que también tienen diabetes, es muy alto el riesgo de otros episodios vasculares y, por lo tanto, son excepcionalmente numerosos los beneficios potenciales que pueden obtener con la prevención secundaria (206). Los análisis de subgrupos en varios ensayos aleatorizados controlados y metanálisis han confirmado los beneficios de la aspirina (32), las estatinas (92, 207, 208, 209) y los inhibidores de la ECA (175) para las personas diabéticas con enfermedad vascular establecida. Se han demostrado claramente los beneficios del tratamiento antihipertensivo en la prevención primaria de la ECV en individuos con diabetes (210, 211). Además, las pruebas de estos ensayos de prevención primaria indican que es particularmente beneficioso un tratamiento más intensivo con un nivel de tensión arterial más bajo como objetivo. En el estudio UKPDS, los pacientes aleatorizados a un grupo con una tensión diastólica objetivo de 80 mmHg o inferior tuvieron la mitad de la tasa de mortalidad en comparación con los aleatorizados a un grupo con 90 mmHg o menos (211), sin que hubiera pruebas de la existencia de un umbral por debajo del cual la baja de la tensión arterial es perjudicial.

Un control estricto de la glucosa con insulina en los tres meses posteriores al IM puede reducir la mortalidad en los tres años siguientes (212). Sin embargo, los beneficios cardiovasculares de un control estricto de la glucosa a largo plazo en la prevención secundaria de la ECV exigen mayor confirmación. En extensos ensayos de prevención primaria en personas con diabetes pero sin ECV no se ha demostrado un efecto del control riguroso de la glucosa sanguínea en el riesgo de CC y de ECeV, aunque se reduce el riesgo de complicaciones microvasculares de la diabetes (213, 214, 215). Cuando se considera la posibili-

dad de revascularización en personas con diabetes y CC establecida, hay que tener en consideración los resultados del ensayo BARI, que indican que la supervivencia después de la cirugía de revascularización miocárdica fue mucho mayor que después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (161). Los beneficios de las intervenciones multifactoriales, incluidos los componentes del modo de vida y del tratamiento farmacológico en la prevención de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas, se han demostrado recientemente en un estudio hecho en Dinamarca, en que el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes se redujo a alrededor de la mitad (153).

Una consideración detallada de la prevención de la enfermedad vascular en personas con diabetes pero sin antecedentes de CC y de ECeV está más allá del alcance de este documento. Esos individuos están expuestos a un riesgo mucho mayor de CC y de ECeV que los no diabéticos (203, 204), aunque sigue siendo un asunto polémico tratar de determinar si el grado de riesgo de ECV en presencia de diabetes es tan alto como el que experimenta un paciente con un IM previo (216). Sin embargo, hay pruebas fehacientes de que en personas con diabetes sin CC ni ECeV establecidas, la prevención primaria de la enfermedad vascular con aspirina, estatinas y tratamiento antihipertensivo es sumamente eficaz para reducir los trastornos vasculares (32, 50, 210, 211). También es válida la suposición de que el abandono del hábito de fumar es beneficioso.

RESUMEN

La prevención secundaria de la CC y de la ECeV reviste particular importancia en las personas con diabetes, ya sea del tipo 1 o del tipo 2. Se deben usar las mismas intervenciones farmacológicas que en los individuos no diabéticos. Después de un IM, puede ser beneficioso realizar un control estricto de la glucosa sanguínea con insulina durante tres meses. Para los pacientes diabéticos que necesiten revascularización, la cirugía de revascularización miocárdica parece reportar más beneficio que la angioplastia coronaria transluminal percutánea.



5.0 Resumen de las intervenciones eficaces en la prevención secundaria de la ECV

5.1 PACIENTES CON CC

5.1.2 ABANDONO DEL CONSUMO DE PRODUCTOS DEL TABACO

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Un profesional de salud debe instar encarecidamente a todos los pacientes con CC establecida a dejar de fumar y apoyarlos en ese empeño.	Ila	B
Se recomienda abandonar otras formas de consumo del tabaco a los pacientes con CC establecida.	Ila	C
Se debe ofrecer el tratamiento sustitutivo con nicotina a los pacientes que sigan fumando por lo menos 10 cigarrillos diarios o más, que pueden ser muy adictos a la nicotina. Por lo general, no se recomienda el uso de antidepresivos para abandonar el hábito de fumar.	Ia	B
Se debe aconsejar a los pacientes no fumadores con CC que, en lo posible, eviten la exposición al humo ambiental del tabaco.	Ila	C

5.1.2 MODIFICACIÓN DEL RÉGIMEN DE ALIMENTACIÓN

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que reduzcan el consumo de grasa total (< 30% de las calorías) y de grasa saturada (< 10% de las calorías).	Ila	B
Se recomienda un régimen de alimentación cardioprotector a todos los pacientes con CC. Este régimen incluye el consumo adecuado (400-500 g diarios) de frutas y hortalizas (incluidas bayas, hortalizas de hoja verde, crucíferas y legumbres) y pescado rico en aceite (por lo menos dos porciones semanales).	Ia	A
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que reduzcan el consumo de sal (< 5 g o 90 mmol diarios).	Ila	B
En la actualidad no se recomienda la administración de suplementos nutricionales de vitaminas antioxidantes a los pacientes con CC.	Ia	A

5.1.3 ACTIVIDAD FÍSICA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda la práctica regular de ejercicio físico, de intensidad leve a moderada, a todas las personas en recuperación de episodios graves de CC (incluso de revascularización coronaria).	Ia	A
Siempre que sea posible, se deben ofrecer programas supervisados de ejercicio a todas las personas en recuperación de episodios graves de CC (incluso de revascularización coronaria).	Ia	A

5.1.4 CONTROL DEL PESO CORPORAL

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a los pacientes con CC que tengan exceso de peso o sean obesos que adelgacen mediante un régimen de alimentación con menor contenido energético y el aumento de la actividad física.	Ila	B

5.1.5 INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
En la actualidad no se pueden recomendar intervenciones psicosociales específicas a los pacientes con CC, aunque es preciso evaluar y tratar la ansiedad o la depresión con manifestaciones clínicas.	III	C

5.1.6 INTERVENCIÓN MULTIFACTORIAL EN EL MODO DE VIDA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Los profesionales de salud deben alentar a los pacientes a cambiar varios elementos de riesgo de su modo de vida, que incluyen el hábito de fumar cigarrillos, la falta de actividad física y el régimen de alimentación inapropiado. Sin embargo, entre estos factores, el abandono del hábito de fumar puede ser de particular importancia.	Ia, Ila	B

5.1.7 TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Todos los pacientes con CC establecida deben tratarse con un régimen regular de aspirina si no hay contraindicaciones claras. El tratamiento debe iniciarse pronto y continuar a largo plazo, quizá durante toda la vida.	Ia	A

MEDICAMENTO Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ aspirina, 75-325 mg diarios.*

5.1.8 REDUCCIÓN DEL COLESTEROL SANGUÍNEO CON UNA ESTATINA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda el tratamiento con estatinas a todos los pacientes con CC establecida. El tratamiento debe continuar a largo plazo, tal vez durante toda la vida. Para los pacientes con un riesgo básico alto puede ser particularmente beneficioso. La reducción del colesterol total y LDL con una dosis moderada de estatina (por ejemplo, 40 mg diarios de simvastatina), validada en un ensayo, puede ser el mejor método. No es obligatorio vigilar la concentración sanguínea de colesterol.	Ia	A
No se recomiendan otros agentes hipolipemiantes, ni como sustitutos ni como complementos de las estatinas	Ia	A

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ simvastatina, dosis inicial de 10 mg administrados una vez al día por la noche, con un aumento a 40 mg una vez al día por la noche;*
- ✓ pravastatina, dosis inicial de 10 mg administrados una vez al día por la noche, con un aumento a 40 mg una vez al día por la noche.*

5.1.9 BETABLOQUEANTES

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomienda el tratamiento con betabloqueantes a todos los pacientes con antecedentes de IM o con CC que presentan una disfunción ventricular izquierda grave que puede conducir a la insuficiencia cardíaca. El tratamiento debe continuar por un mínimo de uno a dos años después de un IM y quizá durante toda la vida, a menos que se produzcan efectos secundarios graves. Los betabloqueantes pueden ser beneficiosos para los pacientes con angina de pecho, aunque faltan datos fidedignos al respecto.	Ia	A

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ carvedilol, 25 mg dos veces al día;*
- ✓ propranolol, 80 mg dos veces al día;*
- ✓ metoprolol, 50-100 mg dos veces al día;*
- ✓ timolol, 10 mg dos veces al día.*

5.1.10 INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA)

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se recomiendan los inhibidores de la ECA a todas las personas que han sufrido un IM; deberán comenzar a administrarse lo más pronto posible y continuar a largo plazo, tal vez durante toda la vida. Los beneficios del tratamiento son particularmente grandes en los pacientes con disfunción ventricular izquierda.	1a	A
No se recomienda el uso regular de antagonistas de los receptores de la angiotensina II o de antagonistas de la aldosterona para la prevención secundaria de la CC.	1b	A

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ captopril, dosis inicial de 6,25 a 12,5 mg tres veces al día, con un aumento a 25-50 mg tres veces al día;*
- ✓ enalapril, dosis inicial de 2,5-5,0 mg dos veces al día, con un aumento a 10-20 mg dos veces al día;*
- ✓ ramipril, dosis inicial de 2,5 mg una vez al día, con un aumento a 10 mg una vez al día;*
- ✓ trandolapril, dosis inicial de 1 mg diario, con un aumento a 4 mg diarios.*

5.1.11 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
No se recomienda el uso regular del tratamiento anticoagulante oral por causa de los altos riesgos de efectos secundarios.	1a	A

5.1.12 AMIODARONA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
No se recomienda el uso regular de amiodarona para la prevención secundaria de la CC. Sin embargo, se aconseja el tratamiento con amiodarona a mediano plazo (de uno a dos años) en grupos de pacientes muy seleccionados, expuestos a un riesgo alto de disritmias potencialmente mortales después de un IM. El tratamiento guarda relación con una incidencia elevada de efectos secundarios graves y solo debe administrarse bajo la supervisión de un especialista y con estricta vigilancia.	1a	A

5.1.13 TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la necesidad de reducir la tensión arterial de todos los pacientes con CC establecida, en particular cuando es superior a 140/90 mmHg. Primero deberían abordarse los factores relacionados con el modo de vida (sobre todo, el consumo elevado de alcohol), y si la tensión arterial todavía se mantiene por encima de 140/90 mmHg, se recomienda un tratamiento farmacológico. Los betabloqueantes y los inhibidores de la ECA son los medicamentos preferidos porque ya se aconsejan para la prevención secundaria de la CC. Cuando no se puedan administrar esos medicamentos o en casos en que la tensión arterial permanezca alta, el tratamiento con un diurético tiazídico puede reducir el riesgo de episodios vasculares recurrentes. Una tensión arterial de 130/80-85 mmHg puede ser un objetivo apropiado.	Ia	B

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ véase la información precedente sobre betabloqueantes e inhibidores de la ECA;
- ✓ bendrofluacida, 2,5 mg en una sola dosis diaria.

5.1.14 OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
A partir de las pruebas existentes, no se recomienda el tratamiento con antiarrítmicos del tipo 1, antagonistas del calcio, vitaminas antioxidantes, ni el tratamiento hormonal sustitutivo para la prevención secundaria de la CC.	Ia	A

5.1.15 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escala de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Hay un argumento teórico y práctico a favor de la elaboración de preparaciones farmacológicas combinadas para la prevención secundaria de la CC. La eficacia de todos los componentes particulares de esas preparaciones debe haberse demostrado en ensayos clínicos aleatorizados. Las combinaciones apropiadas podrían incluir preparaciones sencillas de dos componentes (por ejemplo, con aspirina y estatina) y preparaciones más complejas (por ejemplo, con aspirina, estatina, un inhibidor de la ECA y un betabloqueante). Sin embargo, la confirmación de la independencia de los efectos terapéuticos, en primer lugar mediante un metanálisis de cada paciente, sigue siendo una importante prioridad para futuras investigaciones.	Ia	B
Es posible que ciertas combinaciones de intervenciones farmacológicas y cambios en el modo de vida sean eficaces, tanto en su aspecto clínico como en función del costo, para la prevención secundaria de la CC.	Ia	B

5.1.16 REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
La cirugía de revascularización miocárdica (CRM) debe considerarse como una medida coadyuvante del tratamiento médico óptimo (que comprende aspirina, hipolipemiantes, inhibidores de la ECA y betabloqueantes) en pacientes con riesgo moderado y alto, que presuntamente tienen enfermedad del tronco principal izquierdo o vasculopatía triple.	Ia	A
Se debe considerar la posibilidad de practicar una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para aliviar los síntomas de la angina de pecho en pacientes con angina resistente que ya reciben un tratamiento médico óptimo.	Ia	A

5.2 PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

5.2.1 ABANDONO DEL CONSUMO DE PRODUCTOS DEL TABACO

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Un profesional de salud debe aconsejar a todos los pacientes con ECeV establecida que abandonen el hábito de fumar cigarrillos y apoyarles en ese empeño.	Ila	B
Se recomienda abandonar el consumo de otras formas de tabaco a los pacientes con ECeV establecida.	Ila	C
Se debe proponer el tratamiento sustitutivo con nicotina a los pacientes que sigan fumando por lo menos 10 cigarrillos diarios o más, que pueden ser muy adictos a la nicotina.	Ia	B
Se debe aconsejar a los pacientes no fumadores con ECeV que eviten la exposición al humo ambiental del tabaco en lo posible.	Ila	C

5.2.2 MODIFICACIÓN DEL RÉGIMEN DE ALIMENTACIÓN

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe aconsejar a todos los pacientes que adopten un régimen de alimentación que permita reducir el riesgo de enfermedad vascular recurrente, es decir, bajo consumo de sal, alto consumo de frutas y hortalizas, bajo consumo de grasa total (menos de 30% del total de calorías) y de grasa saturada (menos de 10% del total de calorías).	IV	C

5.2.3 TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Todos los pacientes con antecedentes de ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular presuntamente causado por isquemia o infarto cerebral deben tratarse con aspirina a largo plazo (tal vez durante toda la vida) si no hay contraindicaciones claras.	Ia	A

MEDICAMENTO Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ aspirina, 75-325 mg diarios.*

5.2.4 REDUCCIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la necesidad de reducir la tensión arterial en todos los pacientes con casos previos de ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular a un nivel de < 130/< 80-85 mmHg.	Ia	A

MEDICAMENTO Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ perindopril, 4 mg diarios, suplementados con indapamida, 2,5 mg diarios, si el paciente lo tolera.*

5.2.5 REDUCCIÓN DEL COLESTEROL SANGUÍNEO CON ESTATINAS

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
Se debe considerar la posibilidad de tratar con una estatina a todos los pacientes con ECeV establecida, en particular si también presentan pruebas de CC establecida.	Ia	A
No se ha comprobado que el tratamiento con otros hipolipemiantes sea beneficioso para la prevención secundaria de la ECeV.	Ia	A

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ simvastatina, dosis inicial de 10 mg administrados una vez al día por la noche, con un aumento a 40 mg una vez al día por la noche;*
- ✓ pravastatina, dosis inicial de 10 mg administrados una vez al día por la noche, con un aumento a 40 mg una vez al día por la noche.*

5.2.6 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
No se recomienda la administración de anticoagulantes a largo plazo a los pacientes en ritmo sinusal con antecedentes de ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular.	1a	A
Se recomienda la administración de anticoagulantes a largo plazo a los pacientes con antecedentes de ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular que estén en estado de fibrilación auricular, a los expuestos a poco riesgo de hemorragia y a quienes sea posible vigilar con seguridad si reciben el tratamiento con anticoagulantes. En circunstancias en que esto último no sea posible, o si un paciente no puede tomar anticoagulantes, conviene ofrecer un tratamiento con aspirina.	1a	A

MEDICAMENTOS Y DOSIS RECOMENDADOS:

- ✓ **warfarina**, dosis ajustada para obtener un INR de 2 o 3;
- ✓ **aspirina**, 75-325 mg diarios.

5.2.7 OTRO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la actualidad no hay suficientes pruebas para recomendar la administración de suplementos de vitamina C, vitamina E o folato para la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares.

5.2.8 ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA

Recomendaciones (véase el cuadro 4)	Escalas de clasificación de las pruebas	Validez de las recomendaciones
La endarterectomía carotídea reduce el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y de muerte en pacientes con casos previos de ataque isquémico transitorio o de accidente cerebrovascular no discapacitante con estenosis carotídea ipsilateral grave (70-99%), y quizá en quienes tienen un grado moderado de estenosis (50-69%), aunque no en grados más leves.	1a	A

* Se refiere a una combinación de medicamentos y dosis validada por lo menos en un ensayo aleatorizado controlado.



6.0 Repercusiones para las políticas de salud

Las siguientes consideraciones revisten particular importancia para los responsables de la formulación de políticas.

6.1 LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEBERÍA CONSIDERARSE UN ELEMENTO CLAVE DE LAS ESTRATEGIAS DE SALUD PÚBLICA PARA REDUCIR LA CRECIENTE CARGA DE ECV EN POBLACIONES DE INGRESO BAJO Y MEDIO

Existen pruebas de intervenciones eficaces y bien definidas. La conversión de esas pruebas en programas sistemáticos de prevención secundaria en la comunidad reduciría la mortalidad, morbilidad y discapacidad causadas por ECV y mejoraría la calidad de vida de las personas adultas y de edad avanzada. Esos programas ofrecerían la posibilidad de reducir la necesidad de atención hospitalaria y de tratamientos costosos e invasores como la revascularización. Por lo menos algunas de las formas de prevención secundaria expuestas en el presente documento deben ser de costo asequible en la mayoría de los países de ingreso bajo y medio, si no en todos ellos (3).

6.2 NECESIDAD DE ADAPTAR LOS SERVICIOS DE SALUD PARA ENFRENTAR EL DESAFÍO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

El tratamiento eficaz de las enfermedades crónicas exige una configuración de los servicios distinta de la necesaria en el caso de las enfermedades agudas o los programas verticales de control de determinadas enfermedades infecciosas. Será preciso crear programas de atención de enfermedades crónicas claramente definidos que deberán incluir los elementos necesarios para abordar la prevención secundaria. Los sistemas eficaces, ya sea que se encuentren en el sector público o privado, exigirán una gestión adecuada, infraestructura básica y conocimientos prácticos de clínica e informática. En principio, gran parte de los aspectos de la prevención secundaria de la ECV son sencillos y podrían manejarse debidamente en los servicios de atención primaria en muchos contextos. Independientemente de la función de la atención primaria y secundaria empleada, es preciso definir con claridad las responsabilidades de ambos sectores de atención de salud en la gestión a largo plazo. En las poblaciones de bajos y medianos

ingresos, este equilibrio puede ser diferente en casos de CC, pues los episodios agudos se tratan a menudo en el hospital, y de accidentes cerebrovasculares, que suelen tratarse en el servicio de atención primaria. Para lograr resultados óptimos, se necesitará una estrecha asociación entre los equipos de atención de salud, los pacientes, las familias y las comunidades. Será importante motivar e informar a todos esos organismos para el éxito de la prevención secundaria, según se reconoce en el Perfil de la Atención Innovadora para las Condiciones Crónicas establecido por la OMS (25).

6.3 CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTO Y LA EFICACIA EN FUNCIÓN DEL COSTO

En muchas poblaciones de ingreso bajo y medio, la carga de ECV que exige prevención secundaria es pesada y está en aumento, y los recursos financieros suelen ser limitados. El análisis económico de la salud, que comprende la evaluación de los costos y beneficios de los tratamientos, es indispensable para estimar el punto hasta el cual la prevención secundaria —particularmente la atención basada en el uso de medicamentos— es asequible, factible y sostenible en los países de ingresos bajos. Ese análisis, que proporciona el marco para un enfoque racional con el fin de asegurar el uso más eficiente de los recursos limitados, suele incluir un sistema de “descuento”. En este proceso se tiene en cuenta el hecho de que los beneficios inmediatos del tratamiento tienden a ser de mayor valor que los beneficios futuros. Por lo tanto, el descuento da una ponderación progresivamente menor a los beneficios que se obtendrán en el futuro. La tasa de descuento aplicada suele tener gran influencia sobre los resultados de los análisis económicos de la salud.

Los datos de los estudios de eficacia en función del costo en poblaciones de ingresos elevados indican que la prevención secundaria de la ECV es sumamente eficaz en comparación con muchas otras intervenciones médicas (217). Sin embargo, los costos por año de vida salvado varían mucho entre las diversas intervenciones. En un análisis sobre la prevención secundaria en casos de CC basado en los costos de los medicamentos en el Reino Unido en 1997, en lo que se refiere al tratamiento con aspirina y tiazida por año de vida salvado eran relativamente bajos (alrededor de £50), los de los betabloqueantes eran intermedios (alrededor de £230) y los de las estatinas mucho mayores (unas £8200) (218) (cuadro 8). Los costos de las intervenciones de asesoramiento para abandonar el hábito de fumar cigarrillos pueden ser bajos, aunque no se han señalado en el presente análisis. Sin embargo, esos análisis son sumamente sensibles a los costos de los medicamentos y también al grado de riesgo de los casos en que se emplean esos productos. La baja inminente del precio de las estatinas, una vez que esos agentes salgan del sistema de productos patentados, puede tener un profundo efecto, que tal vez reducirá el costo de las estatinas por año de vida salvado por un factor de diez.

Se han realizado varios análisis de la eficacia en función del costo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), aunque no admiten comparación directa con los del cuadro 8. En pacientes típicos de los aleatorizados en el estudio HOPE, la eficacia marginal en función del costo del ramipril parece ser inferior a US\$ 10 000 por el primer episodio vascular evitado (219). Se ha estimado que el costo por año de vida salvado oscila entre £100 y £5 300 (\$160 y \$8480) (220). Sobre esa base, la eficacia en función del costo de los inhibidores de la ECA parece ser similar a la de las estatinas y se ve afectada del mismo modo por los cambios en los costos de los medicamentos y el grado de riesgo de los pacientes tratados.

Con el fin de realizar un análisis económico de la salud que sea eficaz, se necesita información razonablemente precisa sobre: (a) la eficacia del tratamiento; (b) el desenlace clínico de la enfermedad no tratada; (c) los costos, la disponibilidad y la asequibilidad del tratamiento; (d) los costos de la enfermedad no tratada, incluidos los que deben sufragar el paciente y la familia, y (e) la carga de la enfermedad. Aunque la eficacia de las intervenciones farmacológicas para la prevención secundaria se ha estudiado extensamente y los resultados, basados sobre todo en poblaciones de ingresos elevados, deben tener amplia aplicación (véase la sección 4), la eficacia de otras intervenciones, en particular las que promueven cambios en el modo de vida, no necesariamente pueden generalizarse. Se dispone de datos sobre la carga de la ECV en determinados lugares en poblaciones de ingreso bajo y medio (por ejemplo, la India) (221), pero hay información muy limitada sobre los demás parámetros enumerados, en particular los costos del tratamiento farmacológico, conductual y quirúrgico. Es posible que esos costos varíen no solo de una población a otra sino también dentro de ellas, en particular entre los medios rural y urbano. Los gobiernos necesitan coordinar el acopio de información local sobre estos temas y formular estrategias para reducir al mínimo, en cada contexto, los costos de los tratamientos más eficaces y económicos, en particular, los farmacológicos.

6.4 COORDINACIÓN DE POLÍTICAS SOBRE MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los medicamentos representan una parte sustancial de los costos directos de los programas de prevención secundaria. La OMS ha formulado una estrategia para mejorar el acceso a los medicamentos esenciales a partir de una selección racional, costos asequibles, financiamiento sostenible y suministro seguro (222). Para la prevención secundaria de la ECV, es indispensable que la lista de medicamentos esenciales esté estrechamente vinculada con las pruebas de eficacia clínica y en función del costo y se actualice a intervalos regulares. En particular, es necesario excluir de la lista de medicamentos esenciales los productos ineficaces como la lidocaína. La orientación actual en la 13^a versión preliminar más reciente

indica: “Puesto que no se ha demostrado que ninguno de estos fármacos sea notablemente más eficaz o más barato que los demás del mismo grupo, no se ha incluido ninguno en la Lista Modelo” (<http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>). Hay un sólido argumento a favor de agregar una estatina genérica a la lista ya que esos medicamentos parecen tener un efecto de clase. La exclusión de las estatinas de la Lista no da el debido crédito a sus beneficios. La introducción de otros betabloqueantes, carvedilol y quizá metoprolol, también sería útil, aunque en la actualidad el carvedilol es costoso. La inclusión en la lista del inhibidor de la ECA ramipril sería asimismo provechosa. También hay un sólido argumento a favor de preparar combinaciones terapéuticas de dos, tres o cuatro medicamentos empleados para la prevención secundaria del IM; las combinaciones de aspirina con estatina serían apropiadas como primer paso. La formulación de un tratamiento combinado puede ser un método útil para reducir los costos y mejorar su observancia por parte del paciente.

Cada población necesita considerar diversos métodos farmacológicos asequibles para formular estrategias de prevención secundaria, estar de acuerdo con su empleo y facilitar su ejecución. Ello implicará la promulgación de directrices locales para los tratamientos destinadas a los profesionales de salud y la introducción de medidas que aseguren la provisión adecuada de intervenciones al costo mínimo posible. Para lograr este objetivo posiblemente se deberá fomentar la competencia en la producción farmacéutica, el uso de productos genéricos y la fijación de precios equitativos para los medicamentos esenciales. También será importante que se destinen más fondos públicos para los medicamentos esenciales y la ampliación de las prestaciones para la compra de estos productos en los planes de seguro médico.

6.5 LA FUNCIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

La revascularización coronaria y carotídea desempeña un importante papel en la prevención secundaria de la ECV, así como en el alivio más inmediato de los síntomas en los que no surte efecto el tratamiento médico. Sin embargo, es necesario determinar el saldo positivo de la prevención secundaria lograda con medios farmacológicos y por la revascularización teniendo en cuenta los costos de esos tratamientos y la disponibilidad en la zona de profesionales calificados para las intervenciones quirúrgicas. Las elevadísimas tasas de procedimientos de revascularización observadas en algunos países no necesariamente guardan relación con las diferencias a largo plazo en el resultado (223) y no deben alentarse sin otros estudios que confirmen que esa intervención produce beneficios adicionales a los provenientes del tratamiento médico moderno.

6.6 CÓMO AUMENTAR AL MÁXIMO LA EFICACIA DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA COMUNIDAD

Aun si la prevención secundaria es sumamente eficaz, la eficacia en la comunidad depende mucho de la precisión del diagnóstico, la cobertura de la población, el cumplimiento de la población con los requisitos establecidos, la observancia del tratamiento por parte del paciente y el ejercicio profesional (14). Incluso en las poblaciones de ingresos elevados, hay grandes diferencias terapéuticas en la realización de actividades de prevención secundaria (16), en particular entre pacientes con formas de enfermedades menos graves y tratadas con métodos menos invasores (18). En la prevención secundaria de la ECV, las principales dificultades consisten en asegurar que se ofrezca tratamiento a una elevada proporción de los pacientes que reúnen los requisitos y que ese grupo lo observe a largo plazo (14). Con el fin de aumentar al máximo la eficacia en la comunidad, es preciso descubrir las barreras y superarlas para lograr mejoras. En las poblaciones de ingresos elevados, las barreras para el uso amplio de medidas de prevención secundaria han incluido la cautela de los profesionales con respecto a la introducción de nuevos tratamientos médicos, y limitaciones de recursos y de organización, sobre todo en los sistemas de atención primaria, donde la falta de registros de pacientes con enfermedades específicas ha dificultado la tarea de determinar y luego de ofrecer los beneficios de los nuevos adelantos terapéuticos a los pacientes con enfermedad establecida desde hace mucho tiempo. Además, a menudo es poca la motivación de los pacientes para seguir un tratamiento a largo plazo.

Para aumentar al máximo la eficacia en la comunidad, quizá sea importante la creación de sistemas apropiados de gestión de las enfermedades crónicas, como la formación de asociaciones entre los proveedores de atención de salud, los pacientes, las familias y las comunidades (224). Las intervenciones se deben presentar de una manera en que se tengan en cuenta las normas culturales del grupo al que pertenece el paciente. Además, para asegurarse de ofrecer un tratamiento apropiado, se necesitará un método sistemático de prevención secundaria, con el establecimiento y mantenimiento de registros precisos de las personas con ECV, junto con una verificación sistemática del empleo de intervenciones eficaces. Tal vez sea útil fijar metas para una gestión adecuada de la prevención secundaria.

Las tasas elevadas de observancia del tratamiento médico a largo plazo también son esenciales para lograr un nivel alto de eficacia en la comunidad. Es importante realizar más investigaciones sobre los métodos óptimos de mantenimiento de altas tasas de observancia; no obstante, tal vez sean pertinentes algunos aspectos, tales como formular estrategias prácticas centradas en los pacientes, intensificar la motivación de estos y facilitar la continuación del tratamiento (225, 226).

6.7 MANTENIMIENTO DE LA EQUITAD EN LA PROVISIÓN DE PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los beneficios de la prevención secundaria se aplican a hombres y mujeres y a pacientes de todas las edades y grupos de clases sociales. Los beneficios absolutos tienden a ser particularmente notables en pacientes de edad avanzada, en quienes los riesgos absolutos de ECV son muy altos (50, 91, 93). La experiencia en poblaciones de ingresos elevados indica que hay falta de equidad en la provisión del tratamiento de la ECV y que los pacientes de edad avanzada y las personas menos acomodadas —ambos grupos particularmente expuestos a un riesgo alto de CC y ECeV— tienen menos posibilidades de recibir tratamiento (227, 228). En el caso de la prevención secundaria, la falta de equidad relacionada con la edad es particularmente destacada y hay menos posibilidades de que se ofrezcan estatinas a los pacientes mayores (17, 18). Algunos estudios señalan que las mujeres tienen menos posibilidades de recibir servicios de prevención secundaria que los hombres (229). Sin embargo, eso bien puede ser una función de la menor gravedad y del comienzo tardío de la CC en las mujeres, cuando hay falta de equidad relacionada con la edad (230). Al introducir iniciativas para ampliar la aceptación de servicios de prevención secundaria, es importante tener en cuenta la disponibilidad y asequibilidad del tratamiento para los grupos de ingresos bajos y para las personas de edad avanzada.

6.8 PARTICIPACIÓN DE INSTITUCIONES DISTINTAS DE LOS SERVICIOS DE SALUD EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Es preciso considerar la participación de instituciones y organizaciones distintas de las que tienen la responsabilidad directa de prestar atención a los pacientes. Entre las muchas instituciones de esa naturaleza cabe citar las organizaciones no gubernamentales (ONG) y los grupos de pacientes, que pueden estar en condiciones favorables para proporcionar apoyo a las personas con ECV establecida y desempeñar un papel importante en las intervenciones relacionadas con el cambio del modo de vida para reducir el riesgo de ECV.

6.9 RELACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA CON LAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA

Aunque la prevención secundaria representa un elemento esencial de la estrategia general de prevención de la ECV, que tal vez haya hecho una importante contribución a la baja de las tasas de incidencia de CC en las poblaciones de ingresos elevados (231), en sí no es un método apropiado para la prevención de la ECV. Las estrategias de prevención primaria destinadas a la población en general son un elemento indispensable de la prevención de la ECV en los países de ingresos bajos y medianos (232). Es indispensable disminuir la exposición a los principales factores etiológicos —régimen de alimentación inapropiado, tabaquismo e inactividad física— para poder estabilizar o reducir las tasas de incidencia.

Además, el éxito de las intervenciones no farmacológicas en el marco de la prevención secundaria, sobre todo para animar a los pacientes a abandonar el hábito de fumar cigarrillos, cambiar su régimen de alimentación y aumentar su grado de actividad física, puede ser mayor si todo ello ocurre en un medio en que otros miembros de la comunidad adoptan un modo de vida que conlleva un menor riesgo de ECV. Por ende, reviste doble importancia el hecho de que la prevención secundaria se realice junto con estrategias de prevención primaria destinadas a reducir la exposición a factores de riesgo grave —en particular el hábito de fumar cigarrillos, la hipertensión arterial y la concentración elevada de colesterol total— en la población con ECV establecida.

6.10 PUESTA EN PRÁCTICA DE LAS RECOMENDACIONES

En poblaciones de ingresos elevados, es evidente que la formulación y distribución de directrices clínicas no basta para obtener los cambios deseados en la práctica. Para que haya cambios, es preciso complementar la introducción de las directrices con una estrategia local de ejecución, en que el gobierno, los ministerios de salud, los organismos de profesionales de salud y los pacientes desempeñen una función importante. Es posible que determinadas técnicas, que incluyen las actividades de extensión educativa, la verificación y la retroalimentación y el uso de sistemas de apoyo a las decisiones, tengan una función importante. En otras publicaciones se ha examinado el aporte de distintas intervenciones a las estrategias de ejecución eficaces (223).



7.0 Repercusiones para la investigación

La investigación desempeñará un importante papel de apoyo en la ejecución de medidas de prevención secundaria de la ECV en las poblaciones de ingresos bajos y medianos en los campos siguientes:

7.1 EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los datos existentes sobre la eficacia de las intervenciones médicas —en particular el tratamiento farmacológico y la revascularización—, basados sobre todo en estudios en poblaciones de ingresos elevados, deben ser aplicables a poblaciones de ingresos bajos y medianos. Sin embargo, un aspecto que exige más pruebas y estudio es la eficacia del tratamiento farmacológico combinado, sobre todo con el empleo de metanálisis de los datos de ensayos correspondientes a determinados pacientes. Además, la eficacia de la revascularización coronaria exige un examen constante por causa de las continuas mejoras del tratamiento médico.

No se ha determinado a cabalidad la eficacia de las intervenciones destinadas al cambio del modo de vida en la prevención secundaria de la ECV. Además, los resultados de los estudios disponibles sobre poblaciones de ingresos elevados no necesariamente tendrán aplicación directa en las de ingresos bajos y medianos. La creación de métodos aplicables en el ámbito local y aceptables en su aspecto cultural para animar a los pacientes con CC establecida a dejar de fumar y aumentar el grado de actividad física, que luego puedan someterse a prueba en ensayos de intervención, es una importante prioridad en materia de investigación. Asimismo, es de suma importancia la definición de modificaciones factibles y asequibles del régimen de alimentación que permitan reducir el consumo de grasa saturada y producir otros cambios en la dieta potencialmente deseables en poblaciones específicas. En los ensayos aleatorizados controlados se puede realizar un examen formal de la eficacia de esas intervenciones para reducir el riesgo de CC. Esos ensayos necesitan incluir un análisis económico que comprenda, entre otros puntos, una evaluación de los costos para los pacientes, con el fin de poder examinar formalmente la eficacia de esas intervenciones en función del costo.

7.2 COSTOS DE LA ECV; DISPONIBILIDAD Y ASEQUIBILIDAD DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Prácticamente no hay información sistemática sobre los costos, la disponibilidad y la asequibilidad de la prevención secundaria en poblaciones de ingresos bajos y medianos. Un primer aspecto prioritario consiste en obtener información sobre los costos, la disponibilidad y la asequibilidad de los tratamientos farmacológicos que, como ya se sabe, pueden ser sumamente eficaces para la prevención secundaria, en particular, la aspirina, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y las estatinas, y para la revascularización coronaria, en particular la cirugía de revascularización miocárdica. Un segundo aspecto prioritario consiste en asegurar que los estudios en que se examina la eficacia de los cambios del modo de vida incluyan una evaluación económica de la salud. Para poder realizar un análisis económico detallado de la salud, también es necesario determinar los datos sobre los costos de la enfermedad no tratada, incluso los que deben sufragar el paciente y la familia.

7.3 CARGA ACTUAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

La obtención de estimaciones de la prevalencia de ECV establecida en la población en diferentes grupos clasificados por edad y sexo, así como del pronóstico en cuanto a la enfermedad será valiosa para definir el efecto potencial de la prevención secundaria. La ampliación del método progresivo de vigilancia (PASOS) de la OMS para llevarlo del registro de factores de riesgo al registro de episodios de enfermedad —quizá haciendo que la CC y los accidentes cerebrovasculares sean enfermedades de notificación obligatoria— facilitará el acopio de información sobre la carga de la enfermedad.

7.4 PRÁCTICA ACTUAL EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Un primer paso importante para introducir mejoras en la prevención secundaria consiste en entender la amplitud de su práctica actual en diferentes medios en las poblaciones de ingresos bajos y medianos. La investigación cualitativa será importante para examinar la motivación de los pacientes y los profesionales de salud, así como las barreras que se interponen a la introducción de cambios en los sistemas existentes. Cuando se tomen iniciativas para aumentar las tasas de prevención secundaria, será importante observar los cambios en las disposiciones generales sobre la ejecución en encuestas de enfermedades cardiovasculares basadas en la población y en la equidad de esas disposiciones con el fin de optimizar la eficacia en la comunidad. Esa observación puede incorporarse de manera muy sencilla a las encuestas en marcha basadas en la población.

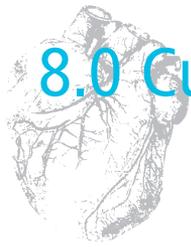
7.5 CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES REFERENTES A LA PREVENCIÓN DE LA ECV

Será importante determinar cuáles son los conocimientos y creencias sobre las causas de la ECV y las actitudes referentes a la prevención, en particular, su

asequibilidad y factibilidad, en la población en general y entre los profesionales de salud. Si las creencias actuales indican que las enfermedades no son prevenibles o los conocimientos sobre las causas son incorrectos, eso puede impedir el progreso hacia la prevención.

7.6 EJECUCIÓN DE DIRECTRICES EN POBLACIONES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS

La experiencia en las poblaciones de ingresos elevados indica que la mera formulación de directrices clínicas no garantiza que se ejecutarán en la práctica clínica. Es preciso descubrir las barreras para la ejecución y buscar la forma de superarlas donde sea posible. Se necesitan más investigaciones sobre la introducción de directrices en poblaciones de ingresos bajos y medianos.



8.0 Cuadros

Cuadro 1. La transición epidemiológica. Defunciones (en miles) por enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedades infecciosas y parasitarias (EIP) en pacientes de 30 a 69 años, por sexo y región, 1990*

Región	Hombres		Mujeres	
	ECV	EIP	ECV	EIP
Economías de mercado establecidas	483	42	227	12
Antiguas economías socialistas	416	20	253	6
India	611	429	481	240
China	576	158	439	89
Otros países asiáticos e Islas del Pacífico	289	147	226	140
África subsahariana	183	215	211	228
América Latina y el Caribe	186	62	147	48
Región de la Media Luna del Oriente Medio	285	56	215	35
Total mundial	3028	1128	2201	798

* Las cifras presentadas en este cuadro son las mismas que aparecen en el original en inglés.

Fuente: Yusuf et al., 2001 (2).

Cuadro 2. Estimación de la mortalidad por cardiopatía isquémica (en miles), por región, sexo y cambios proyectados, 1990-2020

Región	Mujeres			Hombres		
	1990	2020	Aumento (%)	1990	2020	Aumento (%)
Economías de mercado establecidas	838	1107	32	829	1209	46
Antiguas economías socialistas	559	702	26	468	712	52
Total, países desarrollados	1397	1809	29	1297	1921	48
India	556	1197	115	619	1405	127
China	377	684	81	386	811	110
Otros países asiáticos e Islas del Pacífico	227	552	143	233	581	149
África subsahariana	117	263	125	92	222	141
América Latina	169	412	144	179	444	148
Oriente Medio	291	717	146	319	874	174
Total, países en desarrollo	1737	3825	120	1828	4337	137
Total mundial	3134	5634	80	3125	6258	100

Fuente: Yusuf et al., 2001 (2)

Cuadro 3. Estimación de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECeV) (en miles), por región, sexo y cambios proyectados, 1990-2020*

Región	Mujeres			Hombres		
	1990	2020	Aumento (%)	1990	2020	Aumento (%)
Economías de mercado establecidas	467	618	32	322	477	59
Antiguas economías socialistas	400	495	24	239	364	52
Total, países desarrollados	867	1113	28	539	841	56
India	220	463	104	227	493	124
China	601	1087	81	672	1413	110
Otros países asiáticos e Islas del Pacífico	200	458	129	190	446	135
África subsahariana	231	521	126	152	356	134
América Latina	127	302	138	121	297	145
Oriente Medio	113	269	138	99	255	158
Total, países en desarrollo	1499	3100	107	1454	3260	124
Total mundial	2366	4213	78	1993	4101	106

* Las cifras presentadas en este cuadro son las mismas que aparecen en el original en inglés.

Fuente: Yusuf et al., 2001 (2).

Cuadro 4. Escalas de clasificación de las pruebas y validez de las recomendaciones

Escalas de clasificación de las pruebas	
Ia	Prueba de un metanálisis de un ensayo aleatorizado controlado
Ib	Prueba de por lo menos un ensayo aleatorizado controlado
IIa	Prueba de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización
IIb	Prueba de por lo menos otro tipo de estudio semiexperimental
III	Prueba de estudios descriptivos no experimentales (estudios comparativos, estudios ecológicos y estudios de casos y testigos)
IV	Pruebas de informes u opiniones de un comité de expertos o de la experiencia clínica de autoridades dignas de respeto, o ambas cosas
Validez de las recomendaciones	
A	Basada directamente en pruebas de la categoría I
B	Basada directamente en pruebas de la categoría II o en una recomendación extrapolada de pruebas de la categoría I
C	Basada directamente en pruebas de la categoría III o extrapolada de pruebas de la categoría I o II
D	Basada directamente en pruebas de la categoría IV o extrapolada de pruebas de la categoría I, II o III

Cuadro 5. Prevención secundaria de la cardiopatía coronaria (CC) con medicamentos, estimaciones de beneficios relativos y absolutos, y número necesario de pacientes que es necesario tratar (NNT)

Medicamento	Población	Edad y sexo	Tasa de episodios vasculares (grupo tratado con placebo)	Reducción relativa de la tasa de episodios vasculares con el tratamiento	Reducción absoluta de la tasa de episodios vasculares	Tasa de mortalidad (grupo tratado con placebo)	Reducción relativa de la tasa de mortalidad con el tratamiento	Reducción absoluta de la tasa de mortalidad (NNT)	Duración del tratamiento
Aspirina	Angina de pecho/arteriopatía coronaria crónica	H + M Amplia escala de edades	10,2%	21%	2,2% (45)				2 años
Aspirina	Post IM	H + M Amplia escala de edades	17%	25%	3,6% (28)	10,3%	11%	1,2% (83)	2 años
Aspirina	Insuficiencia cardíaca	H + M Amplia escala de edades	10,3%	41%	4,2% (24)				
Estatina	CC total	H + M 40-75 años	8,7%*	27%*	2,3%* (44)	12,3%	23%	2,8% (36)	5,4 años
Betabloqueante	Post IM	H + M Amplia escala de edades				10%	23%	2,3% (43)	2 años
Betabloqueante	Insuficiencia cardíaca	H + M Amplia escala de edades				11,9%	32%	2,6% (38)	7 meses
Inhibidor de la ECA	CC total	H + M 55 + años	17,8%	22%	3,9% (26)	12,2%	16%	1,95% (51)	5 años
Inhibidor de la ECA	Insuficiencia cardíaca	H + M Amplia escala de edades	41,9%	25%	10,4% (10)	29,1%	26%	7,6% (13)	2,9 años

* Episodios vasculares mortales solamente.

Fuentes de datos: Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002 (32); LaRosa, He y Vupputuri, 1999 (90); Freemantle et al., 1999 (103); Lechat et al., 1998 (105); Flather et al., 2000 (111); Yusuf et al., 2000 (112).

Cuadro 6. Prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular (ECeV) con medicamentos, beneficios absolutos y relativos, y número de pacientes que es necesario tratar (NNT)

Tratamiento: aspirina

Pacientes: hombres y mujeres, amplia escala de edades, poblaciones de ingresos elevados

Medicamento	Población	Edad y sexo	Tasa de episodios vasculares (grupo tratado con placebo)	Reducción relativa de la tasa de episodios vasculares con el tratamiento	Reducción absoluta de la tasa de episodios vasculares (NNT)	Tasa de mortalidad (grupo tratado con placebo)	Reducción relativa de la tasa de mortalidad con el tratamiento	Reducción absoluta de la tasa de mortalidad (NNT)	Duración del tratamiento
Aspirina	ECeV total	H + M Amplia escala de edades	14,8%	22%	3,6% (28)	12,8%	12%	1,5% (67)	3 años
Estatina	ECeV total	H + M 40-80 años	23,6%	21%	5% (20)				5 años
Reductor de la tensión arterial	ECeV total	H + M Edad media de 64 años	19,8%	26%	5,1% (20)	10,4%	4%	0,4% (250)	4 años

Fuentes de datos: Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002 (32); MRC/BHF Heart Protection Study, 2002 (50); PROGRESS trial, 2001 (174).

Cuadro 7. Efecto acumulativo potencial de cuatro tratamientos sencillos de prevención secundaria

	Reducción del riesgo relativo	Tasa bienal de episodios
Ninguno	—	8,0%
Aspirina	25%	6,0%
Betabloqueantes	25%	4,5%
Hipolipemiantes (en proporción de 1,5 mmol)	30%	3,0%
Inhibidores de la ECA	25%	2,3%
La reducción acumulativa del riesgo con el uso de los cuatro medicamentos se acerca a 75%		

Episodios = defunción por causas cardiovasculares, IM o ACV.

Fuente: Yusuf, 2002 (150).

Cuadro 8. Costo por año de vida salvado con diversos tratamientos de prevención de la cardiopatía coronaria

Tratamiento	Costo bruto descontado por año de vida salvado (IC de 95%)
Antiplaquetarios	
Aspirina, 300 mg diarios	£50 (30-320)
Aspirina con dipiridamol	£2800 (1500-17 080)
Betabloqueantes	
Atenolol, 50 mg	£230 (170-410)
Inhibidores de la ECA	Véase el texto
Estatinas	
Simvastatina	£8240 (6220-11 280)
Hipotensores	
Bendrofluacida, 2,5 mg solamente Edad media de 69 años	£45 (30-180)
Bendrofluacida, 2,5 mg solamente Edad media de 56 años	£70 (40-130)
Régimen antihipertensor combinado de bajo costo Edad media de 56 años	£1510 (940-3050)
Consejo de abandonar el hábito de fumar cigarrillos	No hay datos
Intervenciones alimentarias	
Régimen de alimentación mediterránea	£290 (200-1980)
Consejo de consumir una alimentación a base de pescado solamente	£560 (330-2220)
Alimentación a base de pescado junto con 20 mg de MaxEPA®	£780 (460-3110)
Ejercicio	No hay datos
Rehabilitación cardíaca	No hay datos

Nota: descuento de 6% de los costos y los años de vida salvados; véase la sección 1.2.

Fuente: Ebrahim et al., 1999 (218).

9.0 Figuras

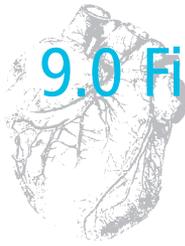


Figura 1. Efecto del abandono del hábito de fumar en el riesgo de cardiopatía coronaria (CC) recurrente

Comparación: 01 Abandono frente a continuación del tabaquismo

Resultado: 01 Total de defunciones

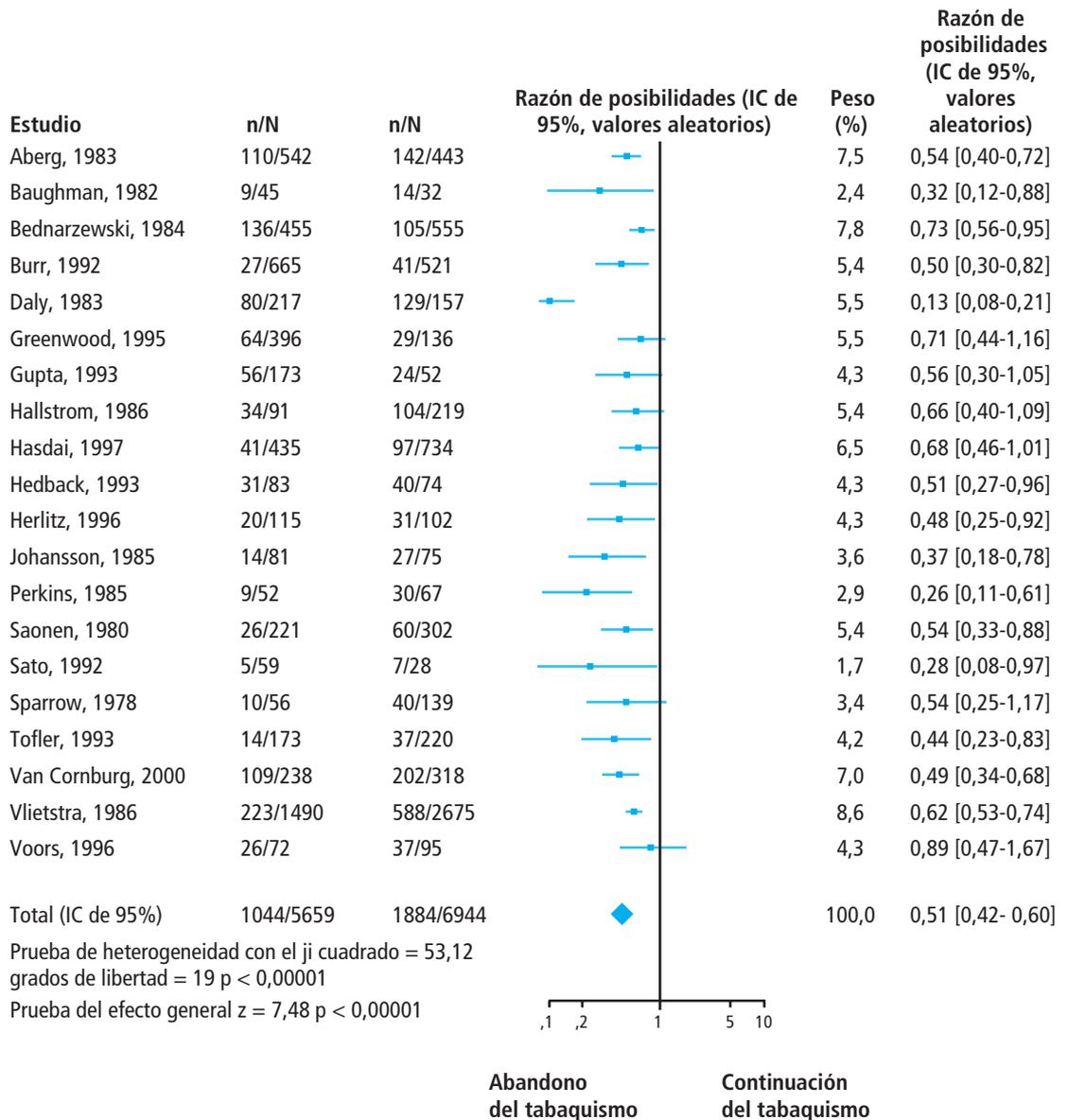


Figura 2. Metanálisis de los efectos de la rehabilitación cardíaca en un resultado compuesto de mortalidad, episodios recurrentes y revascularización

Comparación: ejercicio junto con otra clase de rehabilitación frente a atención habitual

Resultado: tasas agrupadas de mortalidad, infarto de miocardio no mortal, cirugía de revascularización miocárdica y angioplastia coronaria transluminal percutánea

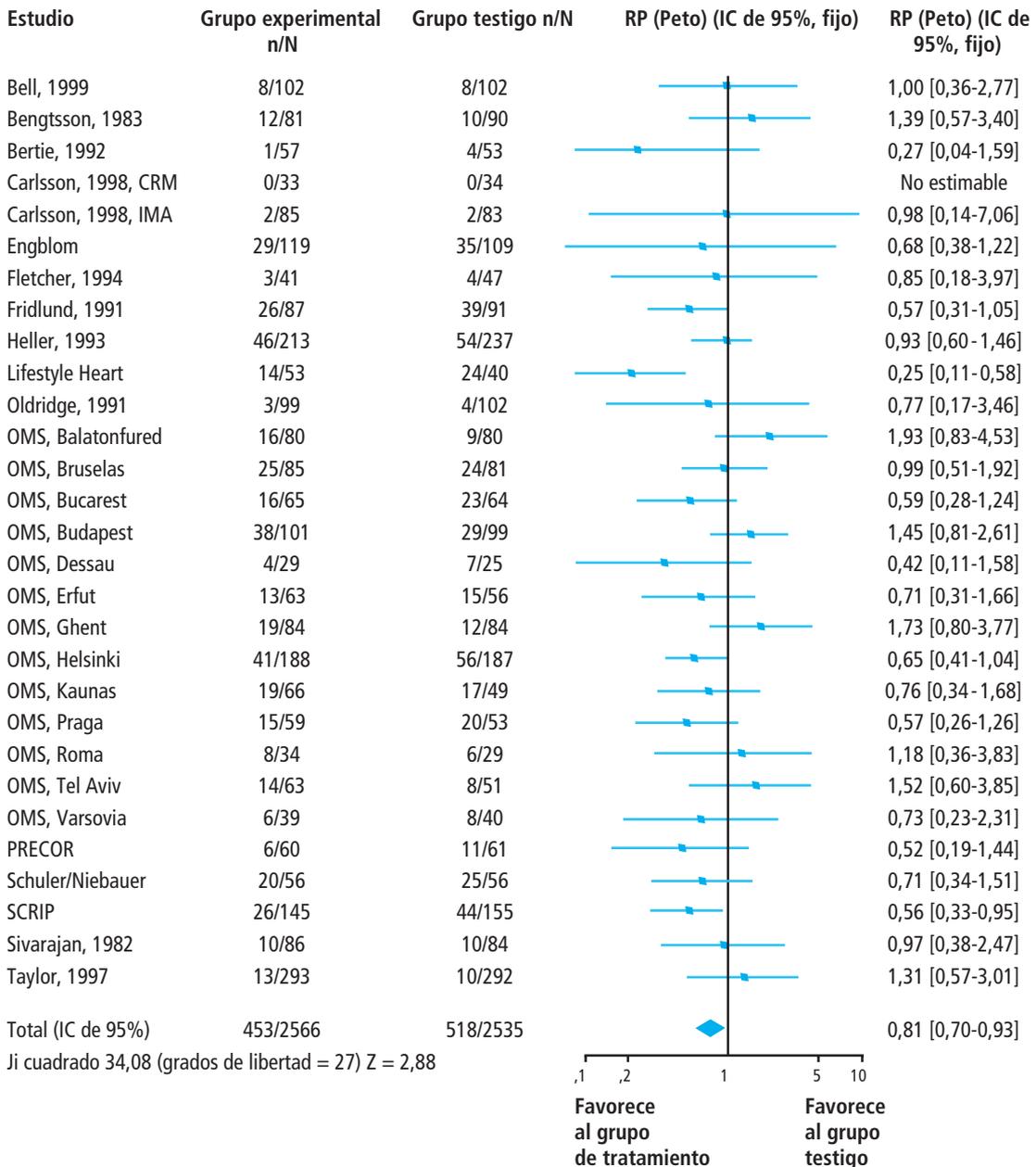
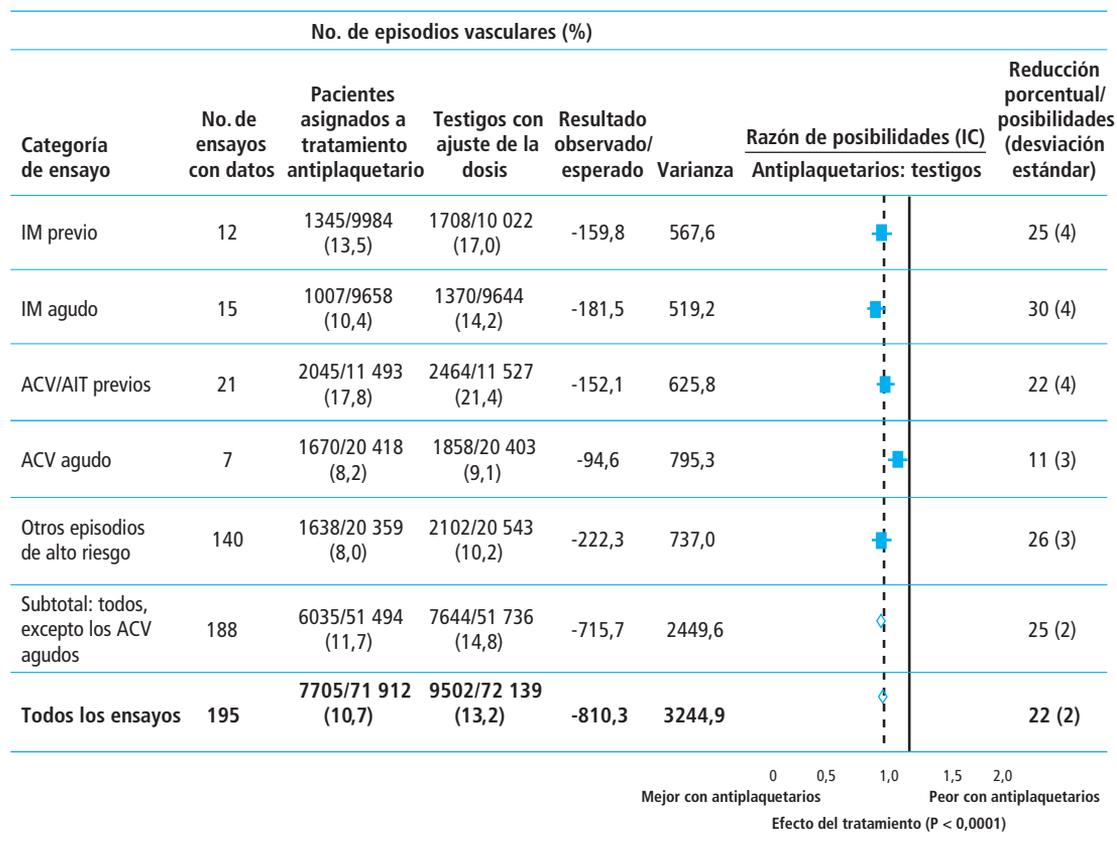


Figura 3. Los efectos del tratamiento antiplaquetario para una escala de diagnósticos: metanálisis de 70 000 pacientes tratados con medicamentos antiplaquetarios en ensayos controlados aleatorizados





10.0 Referencias

- (1) Estrategia mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles. Informe del Director General. A 53/14. Ginebra: OMS; 2000.
- (2) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104(22):2746-2753.
- (3) Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002: reducir los riesgos y promover una vida sana. Ginebra: OMS; 2002.
- (4) Murray CJL, Lopez AD. Global comparative assessments in the health sector. Geneva: World Health Organization; 1994.
- (5) Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97(6):596-601.
- (6) Reddy KS. Cardiovascular diseases in India. *World Health Stat Q* 1993; 46(2):101-107.
- (7) Drewnowski A, Popkin BM. The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev* 1997; 55(2):31-43.
- (8) Peto R, Chen Z, Boreham J. Tobacco--the growing epidemic in China. *JAMA* 1996; 275(21):1683-1684.
- (9) Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO. Serie de Informes Técnicos No. 916. Ginebra: OMS; 2004.
- (10) Wannamethee G, Whincup PH, Shaper AG, Walker M, Macfarlane PW. Factors determining case fatality in myocardial infarction "who dies in a heart attack"? *Br Heart J* 1995; 74(3):324-331.
- (11) Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002; 33(4):901-906.
- (12) Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25(2):333-337.
- (13) Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24(6):796-800.
- (14) Smeeth L, Ebrahim S. Commentary: DINS, PINS and things - clinical and population perspectives on treatment effects. *BMJ* 2000; 321:952-953.

- (15) Viskin S, Barron HV. Beta blockers prevent cardiac death following a myocardial infarction: so why are so many infarct survivors discharged without beta blockers? *Am J Cardiol* 1996; 78(7):821-822.
- (16) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357(9261):995-1001.
- (17) Reid FD, Cook DG, Whincup PH. Use of statins in the secondary prevention of coronary heart disease: is treatment equitable? *Heart* 2002; 88(1):15-19.
- (18) Whincup PH, Emberson JR, Lennon L, Walker M, Papacosta O, Thomson A. Low prevalence of lipid lowering drug use in older men with established coronary heart disease. *Heart* 2002; 88(1):25-29.
- (19) Lawlor DA, Bedford C, Taylor M, Ebrahim S. Geographical variation in cardiovascular disease, risk factors, and their control in older women: British Women's Heart and Health Study. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(2):134-140.
- (20) Organización Mundial de la Salud. Nuevo texto del Convenio Marco para el Control del Tabaco. (A/FCTC/INB5/2). 2002.
- (21) World Health Assembly. Diet, physical activity and health. Fifty-fifth World Health Assembly. 2002.
- (22) World Health Organization. Surveillance of risk factors for non-communicable diseases. The WHO STEPwise approach. WHO/NMH/CCS/01.01. Geneva: WHO; 2002.
- (23) Report of the second meeting of the Global Forum on non-communicable disease prevention and control. Shanghai, China, November 2002. Geneva: WHO; 2002.
- (24) World Health Organization. Secondary prevention of non-communicable diseases in low and middle-income countries through community-based and health service interventions. Report of Wellcome Trust meeting, August 2001. (WHO/EDM/2000.1). Geneva: WHO; 2002.
- (25) World Health Organization. Innovative care for chronic conditions: building blocks for action. (WHO/MNC/CCH/02.01). Geneva: WHO; 2002.
- (26) World Health Organization. WHO Cardiovascular Risk Management Package for low resource settings. Geneva: WHO; 2002.
- (27) De Backer G, Ambrosioni E, Borch Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Daliongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17):1601-1610.
- (28) Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1581-1583.
- (29) 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 111). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
- (30) British Medical Journal. Clinical Evidence Cardiovascular Disorders. Issue 6, 2001 ed. London: BMJ Publishing Group, 2002.

- (31) Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395):1527-1535.
- (32) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
- (33) Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318(7197):1548-1551.
- (34) Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160(7):939-944.
- (35) Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003041.
- (36) US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. Bethesda, Maryland, USA: DHSS; 1990.
- (37) Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6):1677-1682.
- (38) van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):878-883.
- (39) Burt A, Thornley P, Illingworth D, White P, Shaw TR, Turner R. Stopping smoking after myocardial infarction. *Lancet* 1974; 1(7852):304-306.
- (40) Rigotti NA, Munafo MR, Murphy MF, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001837.
- (41) Lancaster T, Stead LT. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001292.
- (42) 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 patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335(24):1792-1798.
- (43) Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000146.
- (44) Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000031.
- (45) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340(9):685-691.
- (46) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315(7114):973-980.
- (47) He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340(12):920-926.
- (48) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308(6925):367-372.

- (49) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278(4):313-321.
- (50) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
- (51) Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2(8666):757-761.
- (52) NHS Centre for Reviews and Dissemination. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effective Health Care* 1998; 4(1).
- (53) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447-455.
- (54) Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354(9189):1557.
- (55) de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343(8911):1454-1459.
- (56) Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9259):848-851.
- (57) He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999; 282(21):2027-2034.
- (58) Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I. Analysis of observational data among populations. *BMJ* 1991; 302(6780):811-815.
- (59) Alderman MH. Salt, blood pressure and health: a cautionary tale. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2):311-315.
- (60) Freeman DA, Petitti DB. Salt, blood pressure and public policy. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2):319-320.
- (61) Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319(7210):630-635.
- (62) Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3):341-348.
- (63) Hooper L, Ness AR, Smith GD. Antioxidant strategy for cardiovascular diseases. *Lancet* 2001; 357(9269):1705-1706.
- (64) MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 23-33.
- (65) Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9374):2017-2023.

- (66) Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med* 2001; 31(2):101-114.
- (67) O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr. et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80(2):234-244.
- (68) Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132(4):612-628.
- (69) Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001800.
- (70) Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000; 160(7):898-904.
- (71) Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WE. Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 1999; 160(4):513-525.
- (72) Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318(7196):1460-1467.
- (73) Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156(7):745-752.
- (74) Jones DA, West RR. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 313(7071):1517-1521.
- (75) Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(23):3106-3116.
- (76) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343(1):16-22.
- (77) Cleland JG, Poole-Wilson P. Is aspirin safe in heart failure? more data. *Heart* 1996; 75(4):426.
- (78) Cleland JG. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ* 2002; 324(7329):103-105.
- (79) Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355(9212):1295-1302.
- (80) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-1762.
- (81) Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136(2):161-172.
- (82) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136(2):157-160.
- (83) Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6618):3133-16.

- (84) MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361(9357):573-574.
- (85) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1809-1817.
- (86) Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108(10):1191-1195.
- (87) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-1339.
- (88) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
- (89) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.
- (90) LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24):2340-2346.
- (91) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-1630.
- (92) 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.
- (93) Collins R, Armitage J. High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. *Lancet* 2002; 360(9346):1618-1619.
- (94) Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA et al. Longterm 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(2):157-165.
- (95) Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998; 80 Suppl 2:S1-29.
- (96) Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A:A12-A19.
- (97) Montague 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 evaluations. *Clin Ther* 1999; 21(11):2027-2035.
- (98) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102(1):21-27.
- (99) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Eye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-den-

- sity lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):410-418.
- (100) Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105(16):1897-1903.
 - (101) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19(2): 187-195.
 - (102) Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270(13):1589-1595.
 - (103) Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200):1730-1737.
 - (104) Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27(5):335-371.
 - (105) Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98(12):1184-1191.
 - (106) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-2007.
 - (107) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7-13.
 - (108) The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Fur Heart J* 1988; 9(1):8-16.
 - (109) Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2(8498):57-66.
 - (110) A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982; 247(12):1707-1714.
 - (111) Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G 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; 355(9215):1575-1581.
 - (112) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
 - (113) Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97(22):2202-2212.

- (114) Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(3):598-604.
- (115) Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 2003; 361:1843-1848.
- (116) Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ. Meta-analysis of observed mortality data from allcontrolled, double-blind, multiple-dose studies of losartan in heart failure. Losartan Heart Failure Mortality Meta-analysis Study Group. *Am J Cardiol* 2000; 85(2):187-192.
- (117) Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3):463-470.
- (118) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez 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(14):1309-1321.
- (119) Le DT, Weibert RT, Sevilla BK, Donnelly KJ, Rapaport SI. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med* 1994; 120(7):552-558.
- (120) Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *JAMA* 1999; 282(21):2058-2067.
- (121) Doggrell SA. Warfarin and aspirin give more benefit than aspirin alone but also more bleeding after myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(4):587-590.
- (122) van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9327):109-113.
- (123) Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350(9089):1417-1424.
- (124) Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96(9):2823-2829.
- (125) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348(9019):7-12.
- (126) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-1913.
- (127) Gueyffier F, Froment A, Gouton M. New meta-analysis of treatment trials of hypertension: improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens* 1996; 10(1):1-8.
- (128) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338(8778):1281-1285.

- (129) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304(6824):405-412.
- (130) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265(24):3255-3264.
- (131) Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9):739-745.
- (132) Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279(23):1903-1907.
- (133) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326(7404):1427.
- (134) D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ* 1991; 303(6799):385-389.
- (135) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355(9207):865-872.
- (136) Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Gheorghiade M et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315(7):423-429.
- (137) The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319(7):385-392.
- (138) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345(8951):669-685.
- (139) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343(8906): 1115-1122.
- (140) Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N et al. Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 1996; 60(10):779-788.
- (141) Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Lancet* 2001; 357(9257):657-663.
- (142) Egger M, Schneider M, Davey SG. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316(7125):140-144.
- (143) Lawlor DA, Davey Smith G, Bruckdorfer KR, Kundu D, Ebrahim S. Those confounded vitamins: What can we learn from the differences between observational versus randomised trial evidence? *Lancet* 2003; en prensa.

- (144) Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1):47-63.
- (145) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington 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(7):605-613.
- (146) Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9350):2001-2008.
- (147) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17):1243-1249.
- (148) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-333.
- (149) Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360(9337):942-944.
- (150) Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360(9326):2-3.
- (151) Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404):1419.
- (152) Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360(9339):1037-1043.
- (153) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-393.
- (154) Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344(8922):563-570.
- (155) Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95(8):2037-2043.
- (156) Hueb WA, Scares PR, Almeida DO, Arie S, Cardoso RH, Wajsbrot DB et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II107-II113.
- (157) Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronaryartery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286):951-957.
- (158) Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321(7253):73-77.

- (159) Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, III, Hamm CW et al. Metaanalysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346(8984):1184-1189.
- (160) Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: coronary artery bypass surgery vs percutaneous transluminal coronary angioplasty vs medical therapy. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm JA, editors. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998.
- (161) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1122-1129.
- (162) Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326(1):10-16.
- (163) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350(9076):461-468.
- (164) Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997; 28(3):491-499.
- (165) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298(6676):789-794.
- (166) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274(2):155-160.
- (167) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 119(10):992-1000.
- (168) Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999; 13(2):238-246.
- (169) Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999; 8(2):156-160.
- (170) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143(1-2):1-13.
- (171) A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(18):1261-1266.
- (172) Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000; 31(6):1240-1249.
- (173) Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9):710-717.
- (174) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001, 358(9287):1033-1041.

- (175) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355(9200):253-259.
- (176) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17(2): 151-183.
- (177) Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sánchez P, Lechat P. Differential effects of lipidlowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163(6):669-676.
- (178) Vaughan CJ, Delanty N, Basson CT. Statin therapy and stroke prevention. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16(4):219-224.
- (179) Sandercock P, Mielke O, Liu M, Counsell C. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000248.
- (180) A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42(6):857-865.
- (181) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1444-1451.
- (182) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342(8882):1255-1262.
- (183) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):492-501.
- (184) Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or anti-platelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; 322(7282):321-326.
- (185) van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P et al. Oral anti-coagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(19):2441-2448.
- (186) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(16):2015-2022.
- (187) Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001081.
- (188) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325(7):445-453.
- (189) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351(9113): 1379-1387.
- (190) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1415-1425.

- (191) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361(9352):107-116.
- (192) Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *BMJ* 1997; 315(7122):1571-1577.
- (193) Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998; 279(16):1278-1281.
- (194) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9270):1729-1737.
- (195) Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25(6):1172-1181.
- (196) Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96(1):44-49.
- (197) Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. *Ann Intern Med* 1990; 113(2):135-146.
- (198) Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(4):337-345.
- (199) Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109(7):523-530.
- (200) Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155(8):1053-1059.
- (201) Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E et al. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12(2):167-172.
- (202) Holm J, Arfvidsson B, Jivegard L, Lundgren F, Lundholm K, Schersten T et al. Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). *Eur J Vasc Surg* 1991; 5(5):517-522.
- (203) Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. En: Harris MI, editor. *Diabetes in America*. Bethesda: National Institutes of Health, 1995: 429-448.
- (204) Premalatha GMV. Diabetes and heart disease in south Indians. En: Rao GHR, Kakkar VV, editors. *Coronary artery disease in South Asians*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2001.
- (205) Mohan V, Ravikumar R, Shanthi RS, Deepa R. Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: the Chennai Urban Population Study (CUPS). *Diabetologia* 2000; 43(4):494-499.
- (206) American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 1):1-116.
- (207) Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary

- heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20(4):614-620.
- (208) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(19):1349-1357.
- (209) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374):2005-2016.
- (210) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160):713-720.
- (211) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160):703-713.
- (212) Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314(7093):1512-1515.
- (213) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
- (214) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.
- (215) Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75(14):894-903.
- (216) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
- (217) MacMurray J. The health economics of the treatment of hyperlipidaemia and hypertension. *American Journal of Hypertension* 1999; 12(10):995-1045.
- (218) Ebrahim S, Smith GD, McCabe C, Payne N, Pickin M, Sheldon TA et al. What role for statins? A review and economic model. *Health Technology Assessment* 1999; 3(19).
- (219) Lamy A, Yusuf S, Pogue J, Gafm A. Cost implications of the use of ramipril in high-risk patients based on the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107(7):960-965.
- (220) Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001; 85(5):539-543.
- (221) Gupta R. Coronary heart disease in India: the past, present and future. En: Rao GHR, editor. *Coronary artery disease in South Asians*. New Delhi, India: JayPee Brothers Medical Publications, 2001: 6-28.
- (222) World Health Organization. WHO medicines strategy: framework for action in essential drugs and medicines policy 2002-2003. (WHO/EDM/2000.1). Geneva: WHO; 2000.

- (223) Yusuf S, Slather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352(9127):507-514.
- (224) Organización Mundial de la Salud. Cuidado innovador para las condiciones crónicas: agenda para el cambio. Ginebra: OMS; 2002.
- (225) Newell SA, Bowman JA, Cockburn JD. A critical review of interventions to increase compliance with medication-taking, obtaining medication refills, and appointment-keeping in the treatment of cardiovascular disease. *Prev Med* 1999; 29(6 Pt 1):535-548.
- (226) Newell SA, Bowman JA, Cockburn JD. Can compliance with non pharmacologic treatments for cardiovascular disease be improved? *Am J Prev Med* 2000; 18(3):253-261.
- (227) Bowling A. Ageism in cardiology. *BMJ* 1999; 319(7221):1353-1355.
- (228) MacLeod MC, Finlayson AR, Pell JP, Findlay IN. Geographic, demographic, and socioeconomic variations in the investigation and management of coronary heart disease in Scotland. *Heart* 1999; 81(3):252-256.
- (229) Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A. Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322(7290):832.
- (230) DeWilde S, Carey IM, Bremner SA, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Evolution of statin prescribing 1994-2001: a case of agism but not of sexism? *Heart* 2003; 89(4):417-421.
- (231) Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355(9205):688-700.
- (232) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104(23):2855-2864.
- (233) Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care* 2001; 39(8 Suppl 2):112-45.



11.0 Grupo de expertos: participantes en la consulta de la OMS

Dr. J. S. Chopra

Instituto de Estudios Superiores de Chandigarh
Chandigarh, India

Dr. John Cleland

Universidad de Hull
Kingston Upon Hull, Reino Unido

Dr. Wayne Derman

Universidad de Ciudad del Cabo
Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Dr. Shah Ebrahim (Correlator)

Universidad de Bristol
Bristol, Reino Unido

Dr. C. Y. Huang

Sociedad de Accidentes Cerebrovasculares de Hong Kong
Hospital Queen Mary
Hong Kong, China

Dr. Kristian Kothe

Centro de Rehabilitación Cardíaca
Scho Nebech, Alemania

Dr. Srinath Reddy

Instituto Panindio de Ciencias Médicas
Nueva Delhi, India

Dra. Habiba Ben Romdhane

Instituto Nacional de Salud Pública
Túnez, Túnez

Dr. Gerry Shaper (Copresidente)

Facultad de Medicina del Royal Free and University College
Londres, Reino Unido

Dr. A. Shuaib

División de Neurología
Universidad de Alberta
Edmonton, Canadá

Dr. Salim Yusuf

División de Cardiología, Universidad MacMaster
Hamilton, Canadá

Dr. Peter Whincup (Correlator, autor del informe preliminar)

Facultad de Medicina del Hospital St. George
Londres, Reino Unido

Dra. Jackie Ajuluchutwu

Lagos, Nigeria

SECRETARÍA DE LA OMS**Dr. Dele Abegunde**

Enfermedades Cardiovasculares
Manejo de las Enfermedades no Transmisibles

Dr. Rafael Bengoa

Manejo de las Enfermedades no Transmisibles

Dra. Catherine Le Galès-Camus

Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental

Dr. Shanthi Mendis (Copresidente)

Enfermedades Cardiovasculares
Manejo de las Enfermedades no Transmisibles

Dr. Derek Yach

Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental

GRUPO DE EXPERTOS: EXAMEN COLEGIADO**Dr. Oladipo Olujimi Akinkugbe**

Universidad de Ibadán
Ibadán, Nigeria

Dr. Rory Collins

Universidad de Oxford
Oxford, Reino Unido

Dr. Terrence Forrester

Unidad de Investigación en Metabolismo Tropical
Kingston, Jamaica

Dr. Andrew Haines

Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres
Londres, Reino Unido

Dr. W. F. T. Muna

Departamento de Medicina y Especialidades, Universidad de Yaundé
Yaundé, Camerún

Dr. Ricard Peto

Hospital de Radcliffe
Oxford, Reino Unido

Dr. Y. K. Seedat

Facultad de Medicina Nelson R. Mandela, Universidad de Natal
Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Dra. Krisela Steyn

Unidad de Enfermedades Crónicas relacionadas con el Modo de Vida,
Consejo de Investigaciones Médicas
Ciudad del Cabo, Sudáfrica