

Efecto de la asociación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión en la supervivencia al año tras un infarto agudo de miocardio. Resultados del registro PRIAMHO II

Fernando Arós^a, Ángel Loma-Osorio^a, Joan Vila^b, Lorenzo López-Bescós^c, José Cuñat^d, Emilio Rodríguez^e, José M. San José^f, Magda Heras^g y Jaume Marrugat^b, en nombre de los investigadores del PRIAMHO II*

^aÁrea de Cardiología y Críticos. Hospital Txagorritxu. Vitoria. España.

^bInstituto Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona. España.

^cServicio de Cardiología. Fundación Alcorcón. Madrid. España.

^dServicio de Medicina Intensiva. Hospital La Fe. Valencia. España.

^eServicio de Medicina Intensiva. Hospital Santa María Nai. Ourense. España.

^fUnidad Coronaria. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. La combinación de bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio y disfunción sistólica. Sin embargo, no sabemos si esta asociación presenta efectos aditivos sobre la supervivencia al año en una población no seleccionada de pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

Métodos. Se realizó un seguimiento durante un año a 5.397 pacientes dados de alta tras un infarto agudo de miocardio. El criterio de valoración fue la mortalidad por cualquier causa. Para analizar el efecto de la medicación se utilizó el modelo de regresión logística de Cox, en el que se incluyó el *propensity score* para compensar las posibles desviaciones en la prescripción de los 2 grupos de fármacos.

Resultados. En el momento del alta, el 55,9% de los pacientes recibió bloqueadores beta y el 45,1%, IECA. La mortalidad al año fue del 5,5%. En el grupo total, la combinación se asoció con una reducción significativa de la mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 0,51; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,32-0,82); $p < 0,005$ superior a la de los IECA solos (HR = 0,78; IC del 95%, 0,54-1,12; $p = 0,2$) y los bloqueadores beta solos (HR = 0,67; IC del 95%, 0,43-

1,05; $p = 0,08$). Esta misma tendencia se observó en los pacientes de bajo riesgo, sin insuficiencia cardiaca en fase aguda y con fracción de eyección $\geq 40\%$.

Conclusiones. En una población no seleccionada de pacientes con infarto agudo de miocardio, la prescripción conjunta de bloqueadores beta e IECA en el momento del alta hospitalaria muestra efectos aditivos sobre la supervivencia al año.

Palabras clave: Bloqueadores beta. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Supervivencia. Infarto agudo de miocardio.

Effect of Combined Beta-Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Treatment on 1-Year Survival After Acute Myocardial Infarction: Findings of the PRIAMHO-II Registry

Introduction and objectives. Clinical trials have shown that combining beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors has an additive effect in reducing mortality in patients with left ventricular dysfunction following acute myocardial infarction. Whether this additive effect also occurs in unselected post-myocardial infarction patients is unknown.

Methods. In total, 5397 patients who were discharged from hospital after suffering an acute myocardial infarction were followed for 1 year. The primary endpoint was all-cause mortality. The effects of the medications on 1-year survival were analyzed using a Cox regression model, which included propensity scores for beta-blocker and ACE inhibitor use to take account of any potential imbalance in drug prescription rates.

Results. At hospital discharge, 55.9% of patients were receiving beta-blockers and 45.1%, ACE inhibitors. The 1-year mortality rate was 5.5%. Overall, combination of the two medications significantly reduced the 1-year mortality

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 301-4

Este estudio ha sido realizado con una ayuda para la investigación de Boehringer Ingelheim.

*En el apéndice se relacionan los investigadores y hospitales participantes en el PRIAMHO II.

Correspondencia: Dr. F. Arós.
Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu.
José Achotegui, s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz. España.
Correo electrónico: aborau@secardiologia.es

Recibido el 30 de junio de 2005.

Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2006.

ABREVIATURAS

BB: bloqueadores beta.
 FE: fracción de eyección.
 HR: *hazard ratio*.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

rate (hazard ratio [HR]=0.51; 95% confidence interval [IC], 0.32-0.82); $P<.005$) to a greater extent than ACE inhibitors alone (HR=0.78; 95% CI, 0.54-1.12; $P=.2$) or beta-blockers alone (HR=0.67; 95% CI, 0.43-1.05; $P=.08$). The same trend was also observed in low-risk patients without acute heart failure who had an ejection fraction $\geq 40\%$.

Conclusions. In unselected post-myocardial infarction patients, combined prescription of beta-blockers and ACE inhibitors had an additive effect on the 1-year survival rate.

Key words: *Beta-blockers. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Survival. Myocardial infarction.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Además de la terapia de reperfusión, que es el tratamiento fundamental en el síndrome coronario agudo, la aspirina, los bloqueadores beta (BB) y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) disminuyen la morbimortalidad a corto y largo plazo de los pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente¹⁻⁴. Estos medicamentos y las estatinas constituyen el núcleo farmacológico fundamental de la prevención secundaria y, en ausencia de contraindicaciones, deberían prescribirse a todos los pacientes con IAM con y sin elevación del segmento ST, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁵⁻⁸; aunque el nivel de evidencia es menor en la indicación precoz de los IECA en pacientes sin insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o disfunción sistólica^{8,9}, y lo mismo sucede con la prescripción de los BB en el momento del alta en pacientes de bajo riesgo (IAM no complicados, con función sistólica conservada y prueba de esfuerzo negativa)⁸.

Estos matices se trasladan a los programas de mejora de la calidad asistencial del IAM. Mientras unos intentan conseguir la prescripción universal de los 4 tipos de fármacos citados en ausencia de contraindicaciones¹⁰, otros aceptan restricciones en el uso de los IECA¹¹⁻¹³, si bien ningún ensayo clínico ha demostrado que la asociación de aspirina, BB, IECA y estatinas sea superior a uno o varios de ellos.

La asociación BB con IECA reduce la mortalidad en pacientes con IAM reciente y fracción de eyección

(FE) $\leq 40\%$ con y sin insuficiencia cardiaca clínica en la fase aguda tratados previamente con IECA¹⁴. Sin embargo, son pocos los estudios que tratan de demostrar si este efecto beneficioso se aplica a toda la población de pacientes con IAM, incluidos los de bajo riesgo, sin ICC en fase aguda o disfunción sistólica.

El objetivo de este estudio es analizar si la combinación BB con IECA mejora la supervivencia alcanzada por cada uno de los fármacos de forma aislada en una población no seleccionada de pacientes con IAM con y sin elevación del ST al año del episodio agudo y que son dados de alta a su domicilio.

MÉTODOS

El estudio PRIAMHO II (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio HOspitalario) fue diseñado por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología con la colaboración del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos de la SEMYCIUC. Se trata de un registro de pacientes con IAM ingresados en unidades coronarias. La metodología ha sido publicada previamente¹⁵. En resumen, 81 de los 165 hospitales públicos con unidad coronaria fueron seleccionados al azar e invitados a participar. Todos los centros debían cumplir los requisitos siguientes: *a*) registrar al menos el 70% de los IAM ingresados en el hospital (tasa de cobertura); *b*) registrar a más del 75% de los pacientes con IAM ingresados en la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) (tasa de exhaustividad); *c*) índice kappa $> 70\%$ entre los datos registrados y los obtenidos por un auditor externo en una muestra aleatoria del 20% de los pacientes incluidos en cada centro (tasa de concordancia), y *d*) seguimiento al año $> 90\%$ de los pacientes registrados.

El estudio se desarrolló entre el 15 de mayo y el 16 de diciembre de 2000. Al final, 58 de los 81 hospitales invitados cumplieron todos los requisitos.

El diagnóstico de infarto se basó en la presencia de al menos 2 de los criterios siguientes: síntomas isquémicos de más de 20 min de duración, aparición de ondas Q patológicas y aumento de los marcadores enzimáticos de necrosis miocárdica seriados que debían superar el doble del valor normal y mostrar una curva enzimática.

Se recogieron los datos demográficos, los antecedentes clínicos y las complicaciones durante la hospitalización, así como los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados durante ésta. Todas las variables habían sido definidas previamente y se estandarizó su recogida.

El seguimiento mínimo de los pacientes fue de un año. Todos los fallecimientos ocurridos en los primeros 28 días tras el IAM se consideraron relacionados con éste. Después de esta fecha, el criterio de valoración fue la mortalidad por cualquier causa.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan mediante media \pm desviación estándar (DE). Las variables categóricas aparecen como porcentajes. El análisis univariable se realizó mediante el test de la t de Student en las variables continuas con distribución normal y el test de Fisher en las dicotómicas, o bien la prueba de la χ^2 .

Con el fin de controlar las diferencias en las características clínicas basales entre los pacientes tratados y no tratados se realizó un análisis de regresión logística para cada tratamiento (IECA y BB) y, así, poder calcular el *propensity score*¹⁶ de recibir un determinado tratamiento. En estos análisis se incluyeron todas las variables clínicas. Se evaluaron también las interacciones entre todos los factores. La capacidad del modelo para discriminar entre pacientes dados de alta con un tratamiento se midió mediante el estadístico c.

Se utilizó la regresión de Cox para determinar las variables asociadas con la supervivencia a un año y para estimar la *hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza (IC) del 95% de morir entre el alta hospitalaria y el año de seguimiento. Se incluyeron en los diferentes modelos las variables clínicas que presentaron diferencias significativas en el análisis univariable, así como el *propensity score* de recibir IECA y/o BB. Se evaluaron también las interacciones entre el tratamiento en el momento del alta (ninguno, sólo IECA, sólo BB o ambos) y el resto de factores. Se encontró una interacción estadísticamente significativa entre el tratamiento y la variable «alto riesgo» (clase Killip > I o fracción de eyección [FE] < 0,40%). Por este motivo, los resultados se presentan separados según la presencia o no de alto riesgo. El límite de la significación estadística se situó en valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales

Entre el 15 de mayo y el 15 de diciembre de 2000 se registró a 6.221 pacientes, con una tasa de seguimiento al año del 93%. En la tabla 1 se muestran los datos basales de los pacientes, así como la mortalidad en diferentes fases del estudio. Se observó una elevación inicial del segmento ST en el 66,3% de los pacientes, mientras que el IAM con onda Q fue mucho más frecuente que el IAM sin onda Q (el 65,6 frente al 34,4%). La mortalidad después del alta hospitalaria fue del 5,5%, a los 28 días fue del 11,4% y al año, del 16,5%.

Tratamiento en el momento del alta y mortalidad al año

Los supervivientes a la fase aguda suponen un total de 5.397 pacientes. En el momento del alta del hospi-

TABLA 1. Características clínicas y antecedentes de los pacientes incluidos en el PRIAMHO II. Mortalidad en diferentes momentos del estudio

	Grupo total (n = 6.221)
Edad, media \pm DE, años	65,4 \pm 12,8
Mujeres	25,3%
Antecedentes	
Diabetes	29,4%
Tabaquismo	44,1%
Hipertensión	46,1%
Dislipidemia	40,3%
Infarto previo	15,7%
Revascularización previa	8,5%
ECG en el ingreso	
ST elevado/BRIHH	69,4%
ECG en el alta	
Infarto con onda Q	65,6%
Mortalidad	
Mortalidad UCIC	9,6%
Mortalidad tras el alta	5,5%
Mortalidad a 28 días	11,4%
Mortalidad a 1 año	16,5%

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DE: desviación estándar; ECG: electrocardiograma; UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos, unidad coronaria.

tal, el 91% recibió antiagregantes; el 55,9%, BB; el 45%, IECA y el 45%, estatinas. La distribución por grupos de los BB y los IECA se expone en la tabla 2. La prescripción de IECA fue más frecuente en las mujeres y en los pacientes con diabetes, hipertensión, infarto previo e insuficiencia cardiaca durante la hospitalización, así como con una FE < 40%. Los pacientes tratados en el momento del alta con BB eran más jóvenes, más fumadores y habían recibido con más frecuencia tratamiento de reperfusión.

La mortalidad al año fue del 9,6% en los pacientes tratados sólo con IECA, frente al 2,5 y al 3,6% en los tratados con BB solos o en asociación, respectivamente ($p < 0,001$) (tabla 2). Los factores relacionados con la supervivencia desde el alta hospitalaria hasta el año se muestran en la tabla 3. Los predictores independientes de mortalidad tras el alta fueron: la edad, el sexo femenino, el infarto sin onda Q y la presencia de ICC durante la fase aguda (clase Killip > I) o una disfunción sistólica significativa (FE < 40%). En cambio, la reperfusión primaria se acompañó de una reducción importante de la mortalidad.

Los pacientes que en el alta recibieron BB solos o con IECA tenían más probabilidades de seguir vivos al año, al igual que los tratados con aspirina o hipolipemiantes. En cambio, sucedió lo contrario con los IECA, los nitratos y los antagonistas del calcio (tabla 3).

El estadístico c (área bajo la curva ROC) fue de 0,81 para los IECA y de 0,85 para los BB en el análisis que incluyó todas las variables de la tabla 2, junto con los tratamientos de la UCIC, lo que demuestra que los

TABLA 2. Características, complicaciones clínicas, tratamiento y mortalidad entre los supervivientes desde el alta hospitalaria según el tratamiento prescrito en el alta hospitalaria

	Ninguno	IECA solo	BB solo	Ambos	p
Pacientes, n	1.196	1.143	1.833	1.225	
Edad, media ± DE, años	65,5 ± 12,79	69,8 ± 11,41	60,6 ± 12,30	63,5 ± 12,13	< 0,001
Mujeres, %	22,0	28,6	19,4	24,1	< 0,001
Diabetes, %	27,3	34,8	22,3	29,4	< 0,001
Tabaquismo, %	44,8	36,8	51,2	48,4	< 0,001
Hipertensión, %	38,2	54,3	40,9	50,9	< 0,001
Infarto previo, %	13,6	21,3	12,4	15,3	< 0,001
Revascularización previa, %	5,4	7,1	7,6	9,0	0,008
Elevación ST/BRIHH, %	65,3	69,8	66,4	74,2	< 0,001
Localización anterior, %	32,9	48,0	35,0	55,3	< 0,001
IAM sin onda Q, %	38,6	35,1	34,7	30,1	< 0,001
Complicaciones					
Killip III-IV en el momento del ingreso, %	6,0	11,6	2,1	5,6	< 0,001
Killip ≥ II durante el ingreso, %	24,6	43,4	12,0	25,4	< 0,001
Re-IAM, %	2,6	2,5	1,6	2,2	0,198
Angina post-IAM, %	17,0	13,3	14,4	14,1	0,064
FV/TV, %	5,6	6,7	4,4	6,5	0,029
Bloqueo AV avanzado, %	8,2	6,2	2,7	2,9	< 0,001
Aleteo/FA, %	7,8	11,9	4,0	6,8	< 0,001
Complicación mecánica, %	0,8	0,3	0,1	0,2	0,003
FE < 40%, %	11,7	24,8	5,7	15,0	< 0,001
Killip > I o FE < 40%, %	24,7	43,5	12,0	25,4	< 0,001
Tratamientos en UCIC					
Reperusión primaria, %	40,0	41,7	50,1	52,3	< 0,001
Fibrinólisis, %	33,4	36,5	45,3	47,9	< 0,001
ACTP balón/ <i>stent</i> , %	6,6	5,2	4,8	4,4	0,080
Tratamientos en el momento del alta					
Aspirina, %	77,9	81,3	89,1	86,1	< 0,001
Hipolipidemiantes, %	38,6	35,0	55,5	49,9	< 0,001
Nitratos, %	42,1	44,8	33,7	32,7	< 0,001
Antagonistas del calcio, %	32,8	20,3	9,1	5,5	< 0,001
Mortalidad al año, %	7,7	9,6	2,5	3,6	< 0,001

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AV: auriculoventricular; BB: bloqueadores beta; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos, unidad coronaria.

modelos discriminan bien entre los pacientes que reciben cada uno de los tratamientos.

Se encontró una interacción significativa ($p = 0,044$) entre el tratamiento y la presencia de alto riesgo (clase Killip > I o FE < 0,40%). Por este motivo, en la tabla 4 aparecen diferentes análisis: para todos los pacientes (sin interacción), para pacientes de riesgo bajo (clase Killip = I y FE ≥ 40%, mortalidad al año tras el alta del 3,1%) y para pacientes de riesgo alto (clase Killip > I o FE < 40%, mortalidad al año tras el alta del 12,8%).

Si ajustamos el modelo para las posibles variables de confusión detectadas en el análisis univariable, los datos de la tabla 4 muestran un efecto positivo adicional con la asociación de IECA y BB. Así, en el grupo que incluye a todos los pacientes, el tratamiento con IECA y BB se relacionó de modo independiente con una reducción significativa de la mortalidad (HR = 0,51; IC del 95%, 0,32-0,82; $p = 0,005$), mientras que

la reducción con IECA solos o BB solos no alcanzó significación estadística. Esta misma tendencia se observó en el grupo de bajo riesgo, ya que la probabilidad menor de morir se alcanzó con la asociación de fármacos (HR = 0,49 con IECA-BB; HR = 1,39 con IECA solos; HR = 1,00 con BB solos). En el grupo de alto riesgo, los 3 tratamientos analizados redujeron la mortalidad de modo significativo (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la asociación de IECA con BB consigue una mayor reducción de la mortalidad que cada uno de los grupos farmacológicos por separado tras un año de seguimiento en un grupo no seleccionado de pacientes con IAM con y sin elevación del ST supervivientes a la fase aguda. Este hallazgo adquiere relevancia ante la escasez de datos sobre el efecto aditivo de la asocia-

TABLA 3. Características, complicaciones clínicas y tratamiento en el momento del alta hospitalaria según el estado vital al año entre los supervivientes

	Vivos al año	Muertos al año	p
Pacientes, n	5.105	292	
Edad, media ± DE, años	63,8 ± 12,6	73,7 ± 9,9	< 0,001
Mujeres, %	22,7	28,8	0,017
Diabetes, %	26,9	41,1	< 0,001
Tabaquismo, %	47,0	29,1	< 0,001
Hipertensión, %	44,7	58,2	< 0,001
Infarto previo, %	14,5	28,1	< 0,001
Revascularización previa, %	7,5	6,2	0,408
Elevación ST/BRHH, %	69,0	61,3	0,006
Localización anterior, %	41,7	45,5	0,196
IAM sin onda Q, %	33,8	49,3	< 0,001
Complicaciones			
Killip III-IV en el momento del ingreso, %	5,0	18,9	< 0,001
Killip II durante el ingreso, %	22,6	57,4	< 0,001
Re-IAM, %	2,0%	3,4	0,112
Angina post-IAM, %	14,6	17,1	0,235
FV/TV, %	5,6	5,5	0,905
Bloqueo AV avanzado, %	4,6	5,8	0,355
Aleteo/FA, %	6,6	17,1	< 0,001
Complicación mecánica, %	0,2	1,7	< 0,001
Tratamientos en UCIC			
Reperusión primaria, %	47,8	26,4	< 0,001
Fibrinólisis, %	42,5	21,9	< 0,001
ACTP balón/ <i>stent</i> , %	5,3	4,5	0,546
FE < 40%, %	12,3	27,4	
Killip > 1 o FE < 40%, %	22,7	57,4	< 0,001
Tratamiento en el momento del alta			
Nitratos, %	37,1	49,7	< 0,001
Antagonistas del calcio, %	15,7	20,2	0,042
Aspirina, %	84,6	78,4	0,005
Hipolipemiantes, %	47,1	30,5	< 0,001
BB, %	58,1	30,8	< 0,001
IECA, %	43,3	52,7	0,002
BB e IECA, %	23,0	15,1	0,002

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AV: auriculoventricular; BB: bloqueadores beta; BRHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos, unidad coronaria.

ción IECA-BB iniciada durante la hospitalización, si bien los resultados de un registro no pueden considerarse definitivos.

En los últimos años diversos fármacos y procedimientos terapéuticos han demostrado su eficacia en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Uno de los grupos que más ha aumentado sus indicaciones quizá sea el de los IECA. En las guías de tratamiento del IAM de 1996¹⁷ aparecía como recomendación de clase I la prescripción de IECA en pacientes con IAM anterior o con ICC clínica en fase aguda, así como en los pacientes con una FE < 40%. No había una recomen-

dación clara sobre la utilización de IECA a largo plazo. En las guías sobre el IAM con elevación del segmento ST publicadas en 2004⁸ no se modifican las indicaciones de tipo I durante la hospitalización, aunque se acepta la prescripción a todos los pacientes con IAM en las primeras 24 h, en ausencia de contraindicaciones (recomendación de clase IIA). En el momento del alta, la recomendación es administrar IECA a todos los pacientes en ausencia de contraindicaciones (clase I).

La nueva indicación de administrar IECA a largo plazo en pacientes postinfarto sin insuficiencia cardíaca ni FE < 40% se justifica por los resultados de los estudios HOPE¹⁸ y EUROPA¹⁹, aunque no son ensayos clínicos iniciados en la fase aguda o subaguda del IAM. El estudio HOPE¹⁸ incluyó a 9.297 pacientes diagnosticados de enfermedad vascular o diabetes asociada con otro factor de riesgo. De ellos, el 52,6% tenía un infarto de miocardio antiguo, y en un subestudio ecocardiográfico sólo el 8,1% presentaba una FE < 40% (los pacientes con ICC fueron excluidos del estudio). El tratamiento con 10 mg/día de ramipril durante un seguimiento medio de 5 años redujo la mortalidad cardiovascular del 17,8 al 6,1% (p < 0,001). El 39% de los pacientes recibía BB al inicio del estudio. En el EUROPA¹⁹, 12.218 con cardiopatía isquémica crónica (el 64% con infarto previo) y sin evidencia de ICC fueron aleatorizados para recibir 8 mg de perindopril o placebo. Tras un seguimiento medio de 4,2 años, la mortalidad del grupo placebo fue del 4,1%, frente al 3,5% del grupo tratado (p = 0,10), aunque el criterio de valoración combinado mostró una reducción significativa con el fármaco (el 10 frente al 8%; p = 0,0003). El 62% de los pacientes recibió BB.

Sin embargo, en un ensayo clínico posterior, el estudio PEACE²⁰, realizado con trandolopril en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y FE > 40%, no se observó ningún beneficio tras un seguimiento de 4,8 años, en una población similar a la del Europa (el 55% con infarto previo y el 60% con BB). En un estudio de casos y controles publicado recientemente²¹ no se muestra una mayor reducción de la mortalidad al añadir IECA en pacientes con cardiopatía isquémica tratados ya con aspirina, estatinas y BB. Así pues, es comprensible que algunas guías de práctica clínica hayan cuestionado la prescripción universal de IECA en pacientes con IAM⁹, incluidos los IAM sin elevación del segmento ST²².

Sin embargo, en un metaanálisis reciente de los estudios HOPE, EUROPA y PEACE²³ se observó una reducción significativa de la mortalidad. En nuestro registro, este resultado sólo se consiguió en el subgrupo de alto riesgo, si bien nuestros pacientes iniciaron el tratamiento en la fase aguda y no en la crónica, como en los citados ensayos. Además, el seguimiento alcanzó un año, tiempo insuficiente para mostrar un efecto beneficioso en esos estudios.

TABLA 4. Efecto de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores beta administrados en el momento del alta en la mortalidad al año entre los supervivientes desde el alta hospitalaria

	Todos los pacientes (n = 5.397)		Pacientes de bajo riesgo (Killip = I y FE \geq 40%) (n = 4.080)		Pacientes de alto riesgo (Killip > I o FE < 40%) (n = 1.317)	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
PS para BB en el momento del alta	0,93 (0,47-1,85)	0,831	1,11 (0,39-3,20)	0,845	0,82 (0,33-2,05)	0,671
PS para IECA en el momento del alta	1,51 (0,77-2,97)	0,234	1,06 (0,36-3,10)	0,921	1,89 (0,77-4,65)	0,167
Edad	1,06 (1,04-1,07)	0,001	1,06 (1,03-1,08)	0,001	1,05 (1,03-1,08)	0,001
Mujeres	0,68 (0,49-0,96)	0,027	0,68 (0,39-1,19)	0,177	0,67 (0,43-1,03)	0,070
Diabetes	1,27 (0,95-1,68)	0,102	1,25 (0,79-1,98)	0,332	1,25 (0,87-1,80)	0,224
Tabaquismo	0,97 (0,70-1,35)	0,867	0,96 (0,59-1,57)	0,879	0,96 (0,61-1,51)	0,866
Hipertensión	1,30 (0,97-1,74)	0,082	1,47 (0,93-2,31)	0,098	1,22 (0,82-1,80)	0,321
Infarto previo	1,28 (0,92-1,77)	0,147	1,80 (1,11-2,93)	0,018	0,99 (0,63-1,55)	0,971
ST elevado/BRIHH	1,43 (1,00-2,03)	0,048	1,20 (0,70-2,07)	0,504	1,57 (0,98-2,53)	0,063
IAM sin onda Q	1,50 (1,06-2,10)	0,020	1,52 (0,90-2,57)	0,113	1,51 (0,95-2,39)	0,079
FV/TV en UCIC	1,07 (0,59-1,95)	0,820	–	–	1,44 (0,77-2,67)	0,251
Aleteo/FA	1,35 (0,93-1,97)	0,113	1,11 (0,45-2,77)	0,822	1,34 (0,88-2,04)	0,172
Complicación mecánica	2,83 (0,86-9,23)	0,085	–	–	3,47 (1,02-11,81)	0,047
Killip > I o FE < 40%	2,64 (1,91-3,65)	0,001	–	–	–	–
Tratamientos en UCIC						
Reperusión primaria	0,47 (0,33-0,68)	0,001	0,46 (0,26-0,84)	0,011	0,50 (0,31-0,79)	0,003
Tratamiento en el momento del alta						
Nitratos	1,05 (0,80-1,39)	0,718	0,82 (0,53-1,27)	0,373	1,27 (0,88-1,84)	0,204
Antagonistas del calcio	0,99 (0,67-1,46)	0,953	1,61 (0,92-2,83)	0,095	0,60 (0,33-1,09)	0,094
Aspirina	1,08 (0,76-1,53)	0,668	0,83 (0,48-1,43)	0,493	1,21 (0,77-1,91)	0,408
Hipolipemiantes	0,85 (0,63-1,15)	0,292	0,91 (0,58-1,43)	0,696	0,80 (0,53-1,21)	0,294
Sólo IECA	0,78 (0,54-1,12)	0,178	1,39 (0,75-2,59)	0,293	0,58 (0,37-0,90)	0,015
Sólo BB	0,67 (0,43-1,05)	0,083	1,00 (0,52-1,93)	0,989	0,42 (0,20-0,86)	0,018
IECA + BB	0,51 (0,32-0,82)	0,005	0,49 (0,21-1,15)	0,100	0,54 (0,31-0,96)	0,034

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; BB: bloqueadores beta; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; PS: *propensity score*; UCIC: unidad de cuidados intensivos cardiológicos, unidad coronaria.

Nosotros hemos comprobado el efecto aditivo de la asociación BB e IECA en una población no seleccionada de pacientes con IAM reciente, que incluye a un 75% de pacientes sin ICC ni FE < 40%, de forma que la asociación muestra una reducción de la mortalidad no alcanzada por los BB o los IECA solos. Estos datos concuerdan con las tendencias actuales de tratamiento de los pacientes postinfarto. Aunque no conocemos ningún estudio con un diseño similar al nuestro, cada vez hay mayor evidencia de que el mejor cumplimiento de las guías de práctica clínica se acompaña de un mejor pronóstico en los pacientes con IAM^{12,24}.

En el subgrupo de riesgo bajo, la asociación IECA-BB muestra la mayor reducción de la mortalidad, pero sin alcanzar significación estadística. En cambio, en el subgrupo de riesgo alto, los BB solos, los IECA solos y su asociación reducen la mortalidad de modo significativo. El efecto aditivo de la combinación en pacientes de riesgo elevado había sido indicada en un registro de pacientes postinfarto > 65 años con disfunción sistólica²⁵ y fue confirmado en un ensayo clínico como el CAPRICORN con carvedilol en pacientes con IAM, con y sin ICC y FE \leq 40% tratados con IECA y aspiri-

na¹⁴. El menor efecto en nuestro estudio puede deberse a la diferencia entre las poblaciones analizadas. En el estudio de Shilapka et al²⁵, la mortalidad por el evento agudo desde el alta hasta el año fue > 30%, frente al 12,8% en nuestros pacientes de alto riesgo. Tampoco puede descartarse que los BB utilizados no sean los más eficaces para el tratamiento de los pacientes con ICC o FE deprimida, ahora que sabemos que hay diferencias entre ellos²⁶.

Limitaciones del estudio

Nuestros resultados se basan en el registro PRIAM-HO II, que es un registro de pacientes con IAM ingresados en la UCIC. Por tanto, los pacientes no fueron distribuidos al azar. La prescripción de los diferentes tratamientos se basó en los criterios del médico responsable y no tenemos datos sobre la presencia de contraindicaciones ni de los efectos adversos de los fármacos. Tampoco conocemos los principios activos concretos ni sus dosis. Además, carecemos de información sobre si se introdujeron cambios en el tratamiento durante el año de seguimiento.

La nueva definición del IAM se publicó en septiembre de 2000²⁷ y coincidió con la parte final de nuestro estudio. Por tanto, no se pudo incluir en los criterios de selección de los pacientes.

CONCLUSIONES

En una población no seleccionada de pacientes con IAM con y sin elevación del ST, la prescripción de BB e IECA en el momento del alta hospitalaria muestra efectos aditivos sobre la supervivencia al año, lo que apoya su prescripción a todos los pacientes postinfarto sin contraindicación, aunque su efecto es más notorio en el subgrupo de alto riesgo.

APÉNDICE. Investigadores del PRIAMHO II (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio HOspitalario)

Hospital General de Albacete, Albacete: J. Enero; Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz): P. Cobo; Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante: V. Bertomeu, P.J. Moriles, A. Frutos, F. Coromina; Hospital General Universitario de Alicante, Alicante: F. Sogorb, J. Valencia, J.L. Antón; Hospital San Agustín, Avilés (Asturias): G. Rey; Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya): X. Mancisidor, S. Gómez, Y. Vitoria; Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron, Barcelona: J. Figueras, C. Barbero, C. Carvajal, J. Cortadellas, R.M. Lidón, J. Barrabes; Hospital General de Granollers, Granollers (Barcelona): P. Velasco, S. Armengol, P. Garro; Hospital Clínic i Provincial, Barcelona: X. Bosch, J. Pérez, E. Ferrer, J. Ortiz; Hospital General Yagüe, Burgos: A. Montón, J.M. Ayuela, M. Arroyo; Hospital La Plana, Castellón de la Plana: E. González, E. Belenguer, O. Castro; Hospital Marina Alta y C.E. Denia, Denia (Alicante): P. Marzal, J. Cardona, F. Guillén, A. Gimeno; Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide, Ferrol (A Coruña): C.J. Fernández, J. González Tutor; Hospital de Cabueñes, Gijón (Asturias): J.A. La Puerta; Hospital Universitario Josep Trueta, Girona: J. Sala, R. Masiá, I. Rohlfis, J. Balcells; Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada: A. Reina, E. Aguayo de Hoyos, M. Colmenero, M. Jiménez; Ciutat Sanitaria de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona): F. Worner, E. Romero; Hospital Can Misses, Ibiza: E. Escudero, P. Medina, E. Bartual, P. Merino; Hospital Princesa de España, Jaén: A. Carrillo; Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (Tenerife): M. García; Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción (Cádiz): I. Ostobal, J. Traverso, L.M. Almagro; Complejo Hospitalario Materno-Insular, Las Palmas: V. Nieto, C. Culebras, G. O'Shanahan; Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas: A. Medina, E. Hernández; Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid): F. del Nogal; Hospital de León, León: N. Alonso Orcajo, C. Pascual, R. Carbonell; Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo: O. Saornil; Hospital Provincial de Santa María, Lleida: J. Cabau; Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida: M. Piqué, B. Balseira, D. Campi, R. Alcega; Centro Hospitalario Móstoles-Alcorcón, Móstoles (Madrid): P. Galdós, S. Bua; Hospital La Paz, Madrid: I. González Maqueda, E. Armada; Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga: J.J. Rodríguez, B. Nacle, T. García, J.A. Ferriz, J.M. Álvarez; Hospital General Básico

de Motril, Motril (Granada): J.M. Mercado; Hospital General J.M. Morales Meseguer, Murcia: A. Carrillo; Complejo Hospitalario Santa Maria Nai-Cabaleiro Goas, Orense: E. Rodríguez; Complejo Hospitalario Ourense Cristal-Piñor, Orense: A. Díaz, R. Rodríguez; Hospital Central de Asturias, Oviedo: I. Sánchez Posadas, M. Martín; Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca: M. Fiol, J. Pérez, R. Amezaga, A. Carrillo, J. Velasco, M. Riera, M. Casares; Hospital de Navarra, Pamplona: M. Alcasena; Hospital Sant Joan de Reus, Reus (Tarragona): P. Garrido, Hospital General B. Serranía, Ronda (Málaga): J.I. Mateo; Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia): V. Parra; Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca: P. Pabón; Hospital Nuestra Señora de Aránzazu, San Sebastián: P. Marco; Hospital General de Catalunya, Sant Cugat (Barcelona): M. Nolla; Hospital San Camilo, Sant Pere de Ribes (Barcelona): O. Martín; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander: J.M. San José, J. Gutiérrez, P. Colvé; Hospital Universitaio de Santiago, Santiago de Compostela: M. Jaquet, S. Fernández; Hospital General de Segovia, Segovia: P. Ancillo, J.J. Cortina, J.M. Campos, M.J. López, M.A. Taberna; Hospital Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa (Tarragona): R. Claramonte, G. Masdeu, I. Forcadell, J. Luna, I. Roldan; Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda (Jaén): A. Bartolomé; Hospital Arnau de Vilanova, Valencia: M. Francés, M. García, A. Málaga, A. Hervás, L. Cortés, F. Fajarnés; Hospital Militar Vázquez Bernabeu, Valencia: M. Rico; Hospital Doctor Peset, Valencia: F. Valls, V. Valentin, L. Miralles; Hospital General Universitario, Valencia: I. Echanove; Hospital Universitario La Fe, Valencia: A. Cabadés; Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid: J. Bermejo; Hospital General de Vic, Vic (Barcelona): C. Falces; Hospital do Meixoeiro, Vigo (Pontevedra): M.V. Platero; Policlínico Vigo, S.A. (POVISA), Vigo (Pontevedra): F. Noriega, R. Fernández; Hospital del SVS de Villajoyosa, Villajoyosa (Alicante): F. Criado; Hospital Comarcal de Vinarós, Vinarós (Castellón): J.C. Sanz; Hospital Txagorritxu, Vitoria: A. Loma-Osorio, J. Castañeda; Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza: M.A. Suárez, J.J. Araiz, B. Jiménez, A. Pilar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
2. Hennekens CM, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction. Evidence from clinical trials. *N Engl J Med*. 1996;335:1660-7.
3. Fremantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-6.
4. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:970-1062.

6. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
7. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2004;110:588-636.
9. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. Grupo de Trabajo sobre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1213-32.
10. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a cardiac hospitalization atherosclerosis management program (CHAMP). *Am J Cardiol.* 2001;87:819-22.
11. Burwen DR, Galusha DH, Lewis JM, Bedinger MR, Radford MJ, Krumholz HM, et al. National and state trends in quality of care for acute myocardial infarction between 1994-5 and 1998-99. The Medicare health care quality improvement program. *Arch Intern Med.* 2003;163:1430-9.
12. Mukherjee D, Fang J, Chetcutti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109:745-9.
13. Muñoz García J, Gómez Doblas JJ, Santiago Pérez MI, De Teresa Galván E, Cruz Fernández JM, Castro Beiras A, en representación del Grupo de Trabajo del Proyecto CAM. Efecto de un programa sencillo de educación de los profesionales en el cumplimiento de medidas de prevención secundaria en el momento del alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo. Proyecto CAM. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1017-28.
14. The Capricorn investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1385-90.
15. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73.
16. Rosenbaum PR, Rubin DR. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70:41-55.
17. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1328-428.
18. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
19. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
20. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330:1059-68.
22. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005;19:349-57.
23. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:937-8.
24. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G, et al on behalf of the Réseau de Cardiologie de Franche Comté group. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J.* 2005;26:873-80.
25. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, Massie B, Frances CD, McClellan M. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Med.* 2001;110:425-33.
26. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. for the COMET Investigators. 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;362:7-12.
27. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69.