

De los ensayos clínicos a los registros: el registro PRIAMHO II

Antoni Curós Abadal

Servei de Cardiologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

En los últimos años se ha producido un notable avance en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y, más específicamente, en el caso de las diferentes entidades clínicas que constituyen lo que ahora conocemos como síndrome coronario agudo. Un punto clave e imprescindible en el tratamiento de nuestros pacientes ha sido la implantación del concepto de medicina basada en la evidencia (MBE), utilizado y reconocido de forma universal como el mejor método clínico para demostrar la eficacia de cualquier tratamiento. La MBE se ha definido como la utilización consistente y juiciosa de la mejor evidencia derivada de la investigación clínica para la toma de decisiones en la atención individualizada de los pacientes, entendiéndose por evidencia lo que está comprobado o verificado. De un modo más simple, se trata de aplicar las intervenciones médicas más eficaces para maximizar la calidad y la cantidad de vida de los pacientes.

No hay duda de que el ensayo clínico aleatorizado es realmente la evidencia científica más sólida de que disponemos en lo que se refiere a la eficacia de una intervención terapéutica. Cuando no se dispone de ensayos clínicos concluyentes, el nivel de la evidencia se reduce de manera progresiva. En estos casos, utilizamos la información disponible, generalmente metaanálisis (análisis estadístico que combina los resultados de diferentes ensayos clínicos independientes pero generalmente de tamaño muestral reducido que son considerados «combinables») o estudios observacionales, entre los que destacan los registros. Los registros, en cuanto se refieren al tratamiento administrado, son estudios de efectividad, no de eficacia como los ensayos clínicos, y valoran el efecto de dicho tratamiento en la vida real.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 313-20

Correspondencia: Dr. A. Curós Abadal.
Servei de Cardiologia. Unitat Coronària.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: acuros@ns.hugtip.scs.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

En España disponemos de varios registros con respecto al infarto agudo de miocardio (IAM). El ámbito del registro y la cronología son diferentes, lo que nos permite analizar de un modo bastante preciso el pronóstico y las prestaciones asistenciales que reciben estos pacientes en nuestro medio. Así, contamos entre otros con el REGICOR¹, realizado en la provincia de Gerona, PRIMVAC² realizado en la Comunidad Valenciana, PRIAMHO I³ y PRIAMHO II⁴ de ámbito estatal, e IBERICA⁵ que incluyó a pacientes de varias comunidades autónomas. Estos registros nos han proporcionado información muy útil en cuanto al conocimiento de la enfermedad y al resultado de nuestra labor asistencial.

Entre otras aportaciones relevantes de estos registros podemos observar que la mortalidad en los primeros 28 días de los pacientes con IAM ingresados en nuestras unidades coronarias entre los años 1994-1995 y 2000 se ha reducido desde el 14 hasta el 11,4%^{3,4}. También se aprecia que en la fase hospitalaria hay un incremento progresivo en el uso de bloqueadores beta (BB) e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), con el 51-56% de prescripciones en el caso de los primeros y un porcentaje similar, del 45-50%, en lo que respecta a los IECA²⁻⁵, con una notable reducción del porcentaje de variabilidad en su uso. Asimismo, comprobamos que el porcentaje de terapia de reperfusión ha ido aumentando hasta situarse en el 71% de los candidatos a dicho tratamiento, aunque sólo se realiza un 10,7% de angioplastias primarias⁴. Comparado con otro registro coetáneo europeo⁶, nuestra mortalidad todavía es elevada. En el terreno terapéutico, utilizamos un 25-30% menos los BB y un 10% menos los IECA, y alcanzamos un buen nivel en la terapia de reperfusión, aunque con menor uso de la angioplastia primaria (el 20% en el registro europeo). Está claro que, en función de los conocimientos que nos proporciona la MBE, deberíamos implementar más y mejores programas de angioplastia primaria e incrementar el uso de los BB. La infrautilización de IECA en nuestro medio es notoria en los pacientes con disfunción ventricular, presencia de IAM previo anterior extenso, diabetes o hipertensión, aunque es en los pacientes en los que se utiliza más, según se aprecia en el subestudio del PRIAMHO II publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁷.

Los ensayos clínicos han sido determinantes para establecer inequívocamente las indicaciones terapéuticas de algunos fármacos en los pacientes con IAM. Así ocurre con la administración de BB, que reducen la mortalidad en un 20-40% en estos pacientes⁸⁻¹⁰. El impacto del tratamiento es indiscutible, ya que tratar durante 2 años a 42 pacientes con IAM evita una muerte, beneficio muy superior a los 94 pacientes que es necesario tratar con estatinas para obtener el mismo resultado⁸. Cabe destacar que en la mayoría de los ensayos clínicos que demostraron tal beneficio, los pacientes tenían IAM con elevación del segmento ST (IAMEST), el inicio y la duración del tratamiento variaban entre los primeros días o semanas después del IAM y, en general, no recibieron IECA ni fibrinolíticos, por lo que el beneficio no es uniforme y depende del momento de inicio de la terapia, su duración, la clase de IAM, el riesgo del paciente e incluso el tipo de BB^{8,9}. En los pacientes de menor riesgo, como por ejemplo los tratados con fibrinolíticos, el tratamiento precoz con BB reduce la mortalidad, aunque de forma mucho más discreta que en los de mayor riesgo, como son los que presentan insuficiencia cardíaca o depresión de la función ventricular⁸. En pacientes con un IAMEST con disfunción ventricular y tratados con IECA, el ensayo clínico CAPRICORN¹⁰ ha demostrado que el tratamiento con BB iniciado precozmente en la fase hospitalaria se acompaña de una reducción absoluta del 3% de la mortalidad en los tratados con carvedilol respecto a los que recibieron placebo. Dicho de otro modo, tratando a 33 pacientes de estas características durante poco más de un año evitamos una muerte. No hay ensayos clínicos con un diseño parecido que demuestren el beneficio de la asociación de BB con IECA iniciada precozmente después del IAM en pacientes con IAMEST no seleccionados o de bajo riesgo ni en aquellos con IAM sin elevación del segmento ST. En este sentido, algunos estudios observacionales, como el registro americano Cooperative Cardiovascular Project¹¹, que incluyó a 201.752 pacientes con IAM, sí muestran una reducción de la mortalidad atribuible al tratamiento con BB en todos los IAM sin distinción y en los que también reciben IECA. Así pues, disponemos de evidencia suficiente para afirmar que el tratamiento con BB administrado desde los primeros días a los pacientes con IAM que no tengan contraindicaciones reduce su mortalidad, especialmente en aquellos considerados de mayor riesgo. El nivel de evidencia es menor en los que reciben IECA sin tener una función ventricular disminuida. Éste es el interrogante que en realidad se plantea el estudio PRIAMHO II en este número de la Revista.

Curiosamente, con los IECA sucede algo parecido a lo que ocurre con los BB. También los resultados de los estudios variaron en función del IECA utilizado, del momento de inicio y la duración del tratamiento, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes

recibía BB simultáneamente. Un metaanálisis¹² que incluyó los principales estudios, como el GISSI 3 y el ISIS 4, realizados en una población no seleccionada de pacientes con IAM tratados muy precozmente con IECA, demostró un 0,5% de reducción absoluta de la mortalidad con respecto a los controles. Esto significa que se necesita tratar durante 30 días a 200 pacientes para evitar una muerte, asumiendo que en algunos de estos pacientes provocaremos efectos indeseables secundarios al tratamiento y ningún beneficio. Además, se comprobó que la reducción de la mortalidad estaba muy influida por el mayor beneficio (llamado efecto dilucional) en los pacientes con peor pronóstico, como los que tenían infarto previo, IAM anterior, clase Killip > I, diabetes, hipertensión o taquicardia (aproximadamente 70 pacientes con cualquiera de estas características deben ser tratados para evitar una muerte). Otro metaanálisis¹³ que incluía los principales estudios, como el SAVE, AIRE y TRACE, que valoraban la eficacia del tratamiento a más largo plazo con distintos IECA en pacientes con IAM con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca, fue aún más concluyente en este sentido, con sólo 18 pacientes tratados durante aproximadamente 2,5 años para evitar una muerte. Algunos estudios recientes con IECA incluyen, entre otros, a pacientes con cardiopatía isquémica que fueron tratados tardíamente después del IAM y no desde la fase hospitalaria, por lo que no los discutiremos aquí. Por tanto, puede concluirse que el tratamiento con IECA iniciado en los primeros días posteriores al IAM reduce la mortalidad, aunque el efecto sólo tiene una elevada relevancia clínica en los pacientes considerados de alto riesgo.

El registro PRIAMHO II⁴ goza de un merecido prestigio en nuestro país. Incluye 6.221 pacientes con IAM con y sin onda Q ingresados durante 6 meses consecutivos del año 2000 en 58 de las 165 unidades coronarias existentes en hospitales públicos de España, seleccionadas al azar para su participación voluntaria en el registro. El PRIAMHO II cumple estrictamente los requisitos que deben exigirse a un registro, como la recogida sistemática, prospectiva y prolongada a lo largo del tiempo de los datos de la totalidad de pacientes con IAM asistidos en las unidades coronarias seleccionadas. A pesar de su reducido tamaño muestral en relación con el de otros registros, sus características, ya destacadas por otros autores¹⁴, como la presencia de auditoría externa, las excelentes tasas de cobertura, exhaustividad y concordancia y el seguimiento del 93% de los pacientes al año lo convierten en un magnífico referente en nuestro país en lo que respecta a este tipo de estudios.

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁷ se publica un subanálisis de los datos obtenidos del PRIAMHO II en el que se compara la supervivencia al año de los pacientes que fueron trata-

dos con la asociación BB e IECA respecto a los que recibieron sólo BB, IECA o ninguno de los dos. Pese a las limitaciones del estudio, muy bien señaladas por los propios autores, el análisis resulta interesante, dada la escasez de datos en este sentido, como ya se comentó anteriormente. Concluyen que en una población no seleccionada de pacientes con IAM, el tratamiento conjunto de BB e IECA sí muestra efectos aditivos sobre la supervivencia al año.

En primer lugar, constatamos que, dada la mortalidad que presenta el grupo completo de pacientes del PRIAMHO II, se trata de un grupo de riesgo entre bajo y moderado, lo que sin duda puede tener implicaciones a la hora de interpretar los resultados. El estudio muestra que la mayor mortalidad es la del grupo tratado con IECA constituido por pacientes de mayor riesgo, y la más baja la de aquellos tratados sólo con BB, constituido por pacientes de menor riesgo, resultado que cabía esperar ajustado a lo que corresponde, según la habitual estratificación pronóstica de los pacientes con IAM. Por otra parte, el grupo de pacientes tratados con BB e IECA es el que tiene mayor porcentaje de reperfusión primaria (52%) e incluye hasta un 25% de pacientes con clase Killip > I o fracción de eyección < 40%, lo que podría producir un sesgo favorable al tratamiento (el antes mencionado efecto dilucional), aunque en el análisis estadístico los autores tengan en cuenta estas posibles variables de confusión.

La disminución escasamente significativa de la mortalidad en el grupo total asociada con el tratamiento con IECA puede ser debida a la más bien corta duración del tratamiento y al reducido tamaño muestral para demostrar el pequeño beneficio que sí se produce en los grandes ensayos clínicos con pacientes de características similares (bajo o moderado riesgo), en los que se incluyó a muchos más pacientes. Lo mismo sucede en el grupo total tratado con BB. En cualquier caso, este resultado apunta hacia la realización de un ensayo clínico confirmativo de la supuesta reducción de la mortalidad atribuida a la asociación del tratamiento BB más IECA en todos los IAM y expresamente iniciada en la fase hospitalaria y seguida durante al menos un período superior a 6 semanas. Resulta juicioso considerar que difícilmente se llevará a cabo un estudio de este tipo, dada la abundancia de estudios ya disponibles en la actualidad en relación con los IECA y los BB y a que posiblemente precisaría incluir un número muy elevado de pacientes si se tiene en cuenta que se necesitaron muchos miles para demostrar el beneficio del BB o el IECA en los pacientes de bajo riesgo que constituyen hoy en día el grupo predominante.

Creemos que es un acierto analizar la influencia del tratamiento en la supervivencia tras distribuir a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo. Los resultados de este análisis validan en la vida real los hallazgos de

los ensayos clínicos, es decir, la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento precoz con BB, IECA o ambos en los pacientes con IAM de alto riesgo y el nulo o escaso beneficio en los de bajo riesgo. Estos resultados son una prueba más de la calidad del registro PRIAMHO II, que no sólo nos describe con detalle las características clínicas de nuestros pacientes y el grado de cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas, sino que es una muestra clara de la necesaria complementariedad entre los resultados de los ensayos clínicos y los registros para mejorar nuestros conocimientos y la atención a nuestros pacientes. A pesar de que, por unas u otras razones de las mencionadas anteriormente, la inmensa mayoría de nuestros pacientes que haya tenido un IAM recibirá tratamiento con un IECA, nos adherimos a la opinión de cardiólogos como Pfeffer, Domanski y Braunwald¹⁵, que recomiendan la prescripción de los IECA en cada paciente con cardiopatía isquémica según sean las relaciones riesgo-beneficio y coste-efectividad para cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez G, Marrugat J, Sala J. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. Regicor Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1173-9.
2. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:123-33.
3. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto agudo de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:767-75.
4. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al, por los investigadores del estudio PRIAMHO II. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73.
5. Álvarez-León E, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaelochá H, et al, por los investigadores del estudio IBERICA. Recursos hospitalarios y letalidad por infarto de miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:514-23.
6. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. *The Euro Heart Survey ACS. Eur Heart J.* 2002;23:1190-201.
7. Arós F, Loma-Osorio A, Vila J, López-Bescós L, Cuñat J, Rodríguez E, et al. Por los investigadores del PRIAMHO II. 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. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:313-20.
8. Frementale N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. B Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318:1730-6.
9. Beta Blocker Pooling Project Research Group. The b-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomised trials in post infarction patients. *Eur Heart J.* 1988;9:8-16.

10. 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.
11. Gottlieb S, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-97.
12. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. Systematic Overview of Individual Data from 100,000 Patients in Randomized Trials. *Circulation*. 1998;97:2202-12.
13. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murria 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 systemic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575-781.
14. Corbalán R. De los estudios multicéntricos a los registros nacionales. La verdad sobre el tratamiento del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1160-2.
15. Pfeffer MA, Domanski MJ, Braunwald E. Correspondence. *N Engl J Med*. 2005;352:938-9.