

En esta sección de la revista pretendemos crear un espacio donde conocer el trabajo de los grupos de trabajo. Se incluyen las siguientes posibilidades de presentación: revisiones de temas y updates. (*ver normas al final de la revista*). Así mismo podrán publicarse los objetivos anuales de los grupos, memorias, etc... cuando así lo decida la Junta Directiva.

Sin embargo queremos que esta sección sea un espacio dinámico y abierto a los grupos por lo cual no dudéis en poneros en contacto con el comité editorial para cualquier otro tipo de publicación.

- Revisiones de temas. Se podrán remitir aquellas revisiones clínicas sobre temas de interés en Atención Primaria.
- Updates. Se podrán remitir resúmenes de los artículos más relevantes, publicados sobre un mismo tema en el último año y que supongan implicaciones importantes para la práctica.

## COORDINADORES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO

### ATENCIÓN A LA FAMILIA

Carmen Fernández Casalderrey [fernandez\\_car@gva.es](mailto:fernandez_car@gva.es)

### ATENCIÓN A LA MUJER

Rosa González Candelas [rgonzcandelas@ono.es](mailto:rgonzcandelas@ono.es)

### ATENCIÓN DOMICILIARIA

Lorenzo Pascual López [lpascual1@telefonica.net](mailto:lpascual1@telefonica.net)

### BIOÉTICA

Ana María Costa [anamc@ono.com](mailto:anamc@ono.com)

### CARDIOVASCULAR

Antonio Fornos Garrigós [med001964@nacom.es](mailto:med001964@nacom.es)

### CIRUGÍA MENOR

Francisco Beneyto Castelló [pacobeneyto@hotmail.com](mailto:pacobeneyto@hotmail.com)

### DIABETES

Jorge Navarro Pérez [navarro\\_jorper@gva.es](mailto:navarro_jorper@gva.es)

### INFECCIOSAS

M.ª José Monedero Mira [mjosem@ono.com](mailto:mjosem@ono.com)

### MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Francisco Brotons Muntó [fbrotons@terra.es](mailto:fbrotons@terra.es)

### OBESIDAD

Adelina Corbacho Godes [acorbacho80@hotmail.com](mailto:acorbacho80@hotmail.com)

### RESPIRATORIO

Jose Ignacio Sánchez González [sanchez\\_jig@gva.es](mailto:sanchez_jig@gva.es)

### GRUPO REUMATOLOGIA

Vicente Giner Ruiz [giner\\_vic@gva.es](mailto:giner_vic@gva.es)

### UROLOGÍA

Miguel Prosper Sierra [mprospers@papps.org](mailto:mprospers@papps.org)

### GRUPO DE URGENCIAS

Manuel Carbonell Soriano [manocar@ono.com](mailto:manocar@ono.com)

### GRUPO DE VACUNAS

Joan Puig Barberá [puig\\_joa@gva.es](mailto:puig_joa@gva.es)

## PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO DE MIOCARDIO EN ATENCIÓN PRIMARIA

### GRUPO DE TRABAJO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR SVMFiC

Asunción Ajenjo Navarro, Álvaro Bonet Plá, María Pilar Botija Yagüe, Carlos Borrás Pallé, Carlos Fluixá Carrascosa, Antonio Fornos Garrigós, María Franch Taix, Victoria Gosalbes Soler, Carlos Sanchís Doménech

### 1.- INTRODUCCIÓN

#### Justificación

La enfermedad cardiovascular (ECV) en todas sus manifestaciones es la principal causa de muerte en la sociedad occidental. Del total de Infartos de Miocardio (IM), se calcula que algo más del 10% cursan de forma silente (y por tanto sin diagnóstico); y en un 30% de los casos se produce muerte precoz (muerte súbita o éxitus en fase prehospitalaria). El resto, casi el 60% de infartos agudos ingresan en el hospital, lo que en España supone casi 40.000 ingresos/año con una supervivencia media algo mayor al 85%, la tasa de mortalidad promedio durante el primer año tras el alta hospitalaria oscila entre el 6 y el 10% y es del 3% anual en los años sucesivos. Teniendo en cuenta todo lo expuesto, ya Frishman estableció en 1984 tres niveles de riesgo tras un infarto; un grupo de alto riesgo, que incluye a un 5% de los supervivientes de la fase

aguda de un infarto, con una mortalidad elevada (entre el 30 y el 50%) por arritmias o disfunción del VI; un grupo intermedio que incluye un 40% de pacientes y un grupo de bajo riesgo (aproximadamente la mitad de los post infartos) con una mortalidad anual del 1 al 3%, este grupo de pacientes pueden y deben ser dados de alta sin que precisen exploraciones complementarias invasivas. Su seguimiento debe atender fundamentalmente al control de los FRCV asociados y puede realizarse básicamente en el ámbito de la AP.

#### Objetivos

En el presente documento presentamos de manera resumida las líneas básicas de la prevención secundaria del infarto de miocardio (IM), de bajo riesgo en Atención Primaria. El

documento completo será publicado próximamente en la página web de la Sociedad (<http://www.svmfyc.org>)

## Metodología

En la elaboración de las presentes recomendaciones se ha tratado de reunir las mejores evidencias disponibles hasta el momento. Para ello se siguieron los siguientes pasos:

**1.- Formulación de las preguntas clínicas** que respondieran a las cuestiones planteadas en el manejo en Atención Primaria de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) de bajo riesgo.

**2.- Búsqueda de las evidencias existentes.** El periodo de búsqueda se ha realizado hasta Diciembre del 2002. Para ello se siguieron los siguientes pasos:

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

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Secondary prevention of coronary heart disease. Edinburgh: Sign 2000. (SIGN publication no. 41). En URL: [www.sign.ac.uk/guidelines](http://www.sign.ac.uk/guidelines)
- National Advisory Committee on Health and Disability (National Health Committee) Wellington (New Zealand). Guidelines for smoking cessation 2002 May. En URL: <http://www.nzgg.org.nz/library.cfm>
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of nicotin replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. March 2002. En URL: <http://www.nice.org.uk>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac Rehabilitation. Edinburgh: Sign 2002. (SIGN publication no. 57). En URL: [www.sign.ac.uk/guidelines](http://www.sign.ac.uk/guidelines)
- Goble AJ; Worcester MU. Best practice guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention. Melbourne: The Heart Research Centre, on behalf of Department of Human Services Victoria; 1999. En URL: <http://www.dhs.vic.gov.au>
- NZGG and the National Heart Foundation of New Zealand. Best Practice Evidence Based Guideline: Cardiac Rehabilitation. New Zealand Guideline Group 2002. En URL: <http://www.nzgg.org.nz/library.cfm>

B. Además se utilizaron los siguientes informes técnicos y fuentes de información:

- 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. Journal Hypertens 1999; 17 (2): 151-183.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation, and treatment of High blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 2001.
- World Health Organisation Expert Committee. Rehabilitation after cardiovascular disease with special emphasis on developing countries. Technical report series 831. Geneva: WHO; 1993.
- Fallen E, Cairns J, Dafoe W, et al. Management of the postmyocardial infarction patient: A consensus report- Revision of 1991 CCS Guideline. En URL: <http://text.ccs.ca/consensus/reports/management>
- Clinical Evidence. BMJ 8ª edición 2002.

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

**3.- Evaluación de las evidencias y elaboración de las recomendaciones.** Las referencias utilizadas fueron revisadas y evaluadas según los criterios del 2001 del SIGN\* (Tabla 1 y 2).

**4.- Revisión.** Cada apartado fue revisado por un miembro del grupo independiente del que lo había realizado. Posteriormente se realizó una puesta en común entre todos los miembros, las diferencias se resolvieron por consenso.

## 2.- RESUMEN RECOMENDACIONES

### 2.1.- MANEJO FARMACOLÓGICO

#### Antiagregantes y anticoagulantes

##### NIVELES DE EVIDENCIA

- 1\*\* Se ha establecido que la administración de AAS de forma inmediata en la fase aguda del IAM y su mantenimiento diario consigue una reducción del número de reinfaros, mortalidad por causas cardiovasculares y mortalidad global.(1)
- 1\*\* El clopidogrel reduce los eventos vasculares en un 10 % comparado con el AAS, y es una alternativa segura y efectiva (a dosis de 75 mg/día) para aquellos pacientes que no toleran o está contraindicado el AAS.(2)

##### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A** Todos los pacientes que han sufrido un IAM deben recibir de forma rutinaria e indefinidamente AAS (ácido acetilsalicílico) a dosis entre 75 y 150 mg/día.
- A** El clopidogrel es una alternativa efectiva y segura en aquellos pacientes que no toleran o está contraindicado el AAS.

#### β-bloqueantes

##### NIVELES DE EVIDENCIA

- 1\*\* El uso de β-bloqueantes a largo plazo reduce la mortalidad total y el infarto. Dicha mejora en el pronóstico glo-

\* Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323:334-336.

bal se obtiene fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo, siendo su beneficio menor en el grupo de pacientes de bajo riesgo debido a la baja mortalidad en estos casos.(3)

## GRADOS DE RECOMENDACIÓN

**A** Todas las personas que han sufrido un infarto deben recibir tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes a menos que existan contraindicaciones

## Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)

### NIVELES DE EVIDENCIA

**1\*\*** El estudio SAVE utilizando captopril fue el primero en mostrar beneficios y ensayos posteriores utilizando otros fármacos del grupo han mostrado resultados similares. (4, 5,6,7,8,9) Existe pues indicación absoluta de uso de IECAs en pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda (FE menor al 45%) con o sin insuficiencia cardíaca clínica.

**1\*\*** El estudio HOPE publicado en el 2000 en casi 10000 pacientes con RCV elevado o ECV establecida mostró un beneficio significativo de un IECA, el ramipril, frente a placebo, independientemente de las cifras de TA o de la FE del VI. El grupo de ramipril tuvo una menor incidencia de nuevos episodios de IAM, ictus y muerte y un número menor de casos de desarrollo de insuficiencia cardíaca. (10)

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

**A** Todo paciente con IAM debe estar en tratamiento con IECAs.

## Otros fármacos

### NIVELES DE EVIDENCIA

**1\*** El **diltiazem** no ha demostrado beneficio con su empleo a largo plazo en pacientes con un infarto de miocardio. El análisis de subgrupo en pacientes con función ventricular conservada indica un pequeño beneficio. (11)

**1\*** El **verapamilo** ha demostrado una tendencia a reducir la mortalidad y el reinfarcto en pacientes sin insuficiencia cardíaca y en infartos anteriores con buena contractilidad miocárdica. (12,13)

**1\*\*** No se ha demostrado la utilidad de los **nitratos** en la prevención secundaria del infarto de miocardio, (8,14) reduciéndose su uso en el post-IAM, al control de la angina post-IAM en el caso de que esta se presente.

**1\*\*** En el estudio CAST (15,16) se observa que los **antiarrítmicos de clase I** (encainida, flecainida, moricidina), a pesar de reducir las arritmias potencialmente malignas, aumentan la mortalidad de los pacientes postinfarto con arritmias ventriculares asintomáticas y por lo tanto están contraindicados.

**1\*** La evidencia disponible muestra que la **amiodarona** tiene un efecto moderado en reducir la mortalidad global en pacientes de alto riesgo de muerte tras un infarto de miocardio. (17,18)

## Terapia hormonal sustitutiva

### NIVELES DE EVIDENCIA

**1\*\*** El empleo de THS de estrógenos-progestágenos no reduce el riesgo de nuevos eventos coronarios ni la mortalidad por CI. (19, 20)

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

**A** La terapia hormonal sustitutiva (THS) **NO debe** ser utilizada para reducir el riesgo de coronariopatía en prevención secundaria.

## 2.2.-CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS FACTORES MAYORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

### Hipertensión arterial

#### NIVELES DE EVIDENCIA

**4** Entre los factores de riesgo relacionados con la probabilidad de sufrir un nuevo evento se encuentra la Hipertensión Arterial. (21, 22)

#### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

**D** La reducción de la presión arterial en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, debe alcanzar cifras inferiores a 140/90. En los diabéticos el objetivo de PA son cifras inferiores a 135/85.

### Dislipemias

#### NIVELES DE EVIDENCIA

**4** La disminución del colesterol sérico después de un IAM generalmente no se prolonga más de 6 semanas. (23)

**1\*\*** El estudio 4S demostró que el tratamiento a largo plazo con simvastatina es seguro y mejora la supervivencia de los pacientes con cardiopatía coronaria. Estos resultados fueron similares en ambos sexos y en mayores de 60 años. Así mismo, la mortalidad por causa no coronaria no se vio afectada. (24)

**1\*\*** El estudio CARE extiende el beneficio del tratamiento hipocolesterolemizante a la mayoría de pacientes con cardiopatía coronaria y concentraciones de colesterol dentro de la normalidad. (25)

**1\*\*** El LIPID demuestra beneficios similares a los obtenidos por el 4S pero con un nivel de colesterol menor y amplía los resultados del CARE, probando el beneficio tanto en la mortalidad por cardiopatía coronaria como en la mortalidad global. Por último, demuestra la reducción del riesgo en pacientes con angina inestable. (26)

#### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

**D** En todo paciente que ha sufrido un IAM debe realizarse una determinación de colesterol y fracciones a las 6 semanas (preferentemente en ayunas)

**A** Las estatinas son las drogas de elección para disminuir las cifras de colesterol en personas que han sufrido un IAM.

**D** El objetivo a alcanzar en estos pacientes es LDL  $\leq$  100 mg/dl.

## Tabaquismo

### NIVELES DE EVIDENCIA

- 2<sup>++</sup> El abandono del hábito tabáquico, en pacientes con infarto de miocardio, produce una reducción significativa de la mortalidad (OR=0,54; IC 95%: 0,46 a 0,62). Obteniéndose un NNT de 13 para una tasa de mortalidad estimada del 20%. (27)
- 1<sup>++</sup>. El consejo médico (28) resulta efectivo para dejar de fumar. El material de apoyo diseñado personalizado es más efectivo que los materiales estándar. (29)
- 1<sup>++</sup> La terapia sustitutiva con nicotina es efectiva como estrategia para dejar de fumar, sobre todo en los que fuman más de 10 cigarrillos al día. (30) No se ha observado que la sustitución nicotínica mediante parches transdérmicos en personas con cardiopatía isquémica estable incremente la incidencia de eventos cardiovasculares. (31, 32)

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- B** Los pacientes que han sufrido un IAM deben abandonar el hábito tabáquico
- B** Debe darse consejo antitabaco a todo paciente con IAM.
- B** La terapia sustitutiva con nicotina debe ser recomendada en los fumadores importantes (más de 10 cigarros/día) como estrategia para dejar de fumar

## Diabetes mellitus

### NIVELES DE EVIDENCIA

- 1<sup>++</sup> El control intensivo de la glucemia en los primeros momentos tras el infarto y durante un período de varios meses disminuye la mortalidad al año y a los 3.4 años (44% grupo control de tratamiento estándar vs 33% en el grupo experimental, IC 5-45%). Los NNT al año y a los 3.4 de años fueron 14 y 9. Esta mejora de la supervivencia fue más evidente en pacientes que no recibían insulina previamente y pertenecían al grupo de bajo riesgo (para ellos el NNT fue de 7 a los 3.4 años). (33,34)

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- D** Pacientes con diabetes deben ser considerados para terapia intensiva con insulina tras un infarto agudo de miocardio, aunque no hayan sido tratados en la fase de hospitalización.

## Obesidad

### NIVELES DE EVIDENCIA

- 1<sup>+</sup> Algunos estudios han demostrado el beneficio de la intervención sobre los cambios dietéticos en atención primaria. (35,36,37)

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- B** Debe recomendarse la reducción de peso en los pacientes obesos con cardiopatía isquémica.

## 2.3.- REHABILITACIÓN CARDIACA

### Ejercicio físico

#### NIVELES DE EVIDENCIA

- 1<sup>++</sup> El ejercicio físico regular protege frente a nuevos eventos cardiovasculares. (38)

#### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- A** El entrenamiento físico debe ofrecerse a todo paciente que ha sufrido un IAM.

### Abordaje de aspectos psicológicos

#### NIVELES DE EVIDENCIA

- 2<sup>+</sup> Tanto la presencia de ansiedad como depresión mayor tras un IAM, constituye un factor de riesgo importante de muerte en los siguientes meses tras un infarto.(39)
- 1<sup>+</sup> Los inhibidores de la recaptación de la serotonina, parecen ser seguros, sin embargo hay que tener en cuenta sus interacciones farmacológicas, y que no existen ensayos sobre su efectividad en el pronóstico a largo plazo, en los pacientes con IAM. Los resultados del estudio SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial), a pesar de las limitaciones del estudio derivadas principalmente de la duración y del bajo poder para detectar eventos raros, ofrece evidencias de que la utilización de la sertralina, durante las 24 semanas iniciales, tras un IAM es segura. (40)

#### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

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

**Tabla 1**  
**Niveles de evidencia utilizados**

1 <sup>++</sup>	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de EC de <u>alta calidad</u> o EC con <u>muy bajo</u> riesgo de sesgos.
1 <sup>+</sup>	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de EC <u>bien realizados</u> o EC con <u>bajo</u> riesgo de sesgos.
1 <sup>-</sup>	Metaanálisis y revisiones sistemáticas o EC con alto riesgo de sesgos.
2 <sup>++</sup>	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o caso-control de <u>alta calidad</u> o estudios de cohortes o caso-control con <u>muy bajo</u> riesgo de sesgos.
2 <sup>+</sup>	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o caso-control <u>bien realizados</u> o estudios de cohortes o caso-control con <u>bajo</u> riesgo de sesgos.
2 <sup>-</sup>	Estudios de cohortes o caso-control con alto riesgo de sesgos.
3	Estudios observacionales: series de casos
4	Opiniones de expertos.

**Tabla 2**  
**Grado de las recomendaciones**

A	Al menos un metanálisis, RS o EC con un nivel de evidencia 1 <sup>++</sup> , y directamente aplicable a la población diana. ○ RS de EC o la mayor parte de los estudios con un nivel de evidencia 1 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y con consistencia entre los resultados.
B	La mayor parte de los estudios con un nivel de evidencia 2 <sup>++</sup> , directamente aplicable a la población diana y con consistencia entre los resultados. ○ Extrapolación de resultados a partir de estudios con un nivel de evidencia 1 <sup>++</sup> o 1 <sup>+</sup>
C	La mayor parte de los estudios con un nivel de evidencia 2 <sup>+</sup> , directamente aplicable a la población diana y con consistencia entre los resultados. ○ Extrapolación de resultados a partir de estudios con un nivel de evidencia 2 <sup>++</sup>
D	Estudios con un nivel de evidencia 3 o 4. ○ Extrapolación de resultados a partir de estudios con un nivel de evidencia 2 <sup>+</sup>

### 3.- 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) Caprie steering committee. A randomised, blind trial of clopidogrel versus aspirin after cerebral ischemia in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- (3) Freemantle J, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. B-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
- (4) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
- (5) The SOLVD Investigators. Effect on enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- (6) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- (7) GISSI-3. Effects of Lisinopril and transdermal glyceryl tri-nitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
- (8) Pfeffer, M.A., Braunwald E., Moyé L.A., Basta L., Brown E.J., Cuddy T.E. et al of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* Vol.327, September 3, 1992: 669-677.
- (9) Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995; 333:1670-6.
- (10) 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: 145-153.
- (11) The Multicenter Diltiazem post Infarction Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
- (12) Yusuf S. et al. Update of effects of calcium antagonist in myocardial infarction or angina in light of the second

- Danish verapamil trial (DAVIT II) and other recent studies. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1295-1297.
- (13) The Danish verapamil infarctation trial II- (DAVIT II). Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarctation. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 779-785.
  - (14) ISIS-4 Collaborative Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 87D-100D.
  - (15) Echt Ds, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324: 781-788.
  - (16) Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:227-233.
  - (17) Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarones on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
  - (18) Sim I, Mc Donald KM, Lavori PW, Norbutas Cm, Hlatky MA. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-2829.
  - (19) Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
  - (20) Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6,8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study Follow up (HERS II). *JAMA* 2002, Vol 288, N° 1: 49-66.
  - (21) 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal Hypertens* 1999; 17 (2): 151-183.
  - (22) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
  - (23) Wood D, Durrington P, McInnes G, Poulter, Rees A, Wray R. Joint British recommendation on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80 (suppl. 2):S1-S29.
  - (24) The Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomised trial of Cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s).*Lancet* 1994; 344:1383-1389.
  - (25) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Ruthenford 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
  - (26) Long-term intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Program. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
  - (27) 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.
  - (28) Silagy C, Stead LF, Physician advice for smoking cessation. Review the Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1. 2003 ( Date of most Recent Update. 19 November 2002).
  - (29) Hajek P, Stead LF. Aversive smoking for smoking cessation. (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue: 1. 2003 (date of most recent update: 27 -february-2002)
  - (30) Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Database of System Reviews. In: The Cochrane Library Issue 1, 2003. (date of most recent update: 20-august 2002)
  - (31) Working Group for de Study of Transdermal Nicotine in Patients with coronary Artery Disease. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-995.
  - (32) Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1792-1798.
  - (33) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
  - (34) Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insuline treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI study Group. *British Medical Journal* 1997;314: 1512 - 5.
  - (35) Effect of Diet and Smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a Randomised Trial in Healthy Men. *Lancet* 1981, Dec. 12; 1303-1310.
  - (36) Imperial Cancer Research Fund Oxcheck Study Group. Effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care; final results of the OXCHECK study. *BMJ* 1995; 31; 1099-1104.
  - (37) Family Heart Study group. Randomised controlled trial evaluating cardiovascular screening and intervention in general practice; Principal results of British Family Heart Study. *BMJ* 1994; 312-320.
  - (38) Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
  - (39) Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, De Sanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000; 160 (13):1913-1921.
  - (40) Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT et al. Sertraline Treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288 (6): 701-709.