

1.- POBLACION DE ESTUDIO

A.- JUSTIFICACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo se ha realizado considerando como recurrencia cualquiera de los episodios evaluables, considerados en el apartado "PUNTOS CLINICOS FINALES". Hemos utilizado varios supuestos, siguiendo el método descrito por Freedman y según las tablas de Machin and Campbell, asumiendo que los porcentajes previstos serán los encontrados en estudios recientes de intervención, sobre poblaciones similares a la nuestra (Estudio LIPID: N Engl J Med 1998; 339:1349-1357 y Estudio CARE: N Engl J Med 1996; 335:1001-9). Ello supone un cálculo de recurrencia del 35% en el grupo control y 25% en el grupo experimental, al final de los 5 años de seguimiento medio. Dado que nuestros enfermos serán elegidos por padecer un síndrome coronario de alto riesgo, dicha previsión es de esperar que sea parecida o que supere dichos cálculos, a tenor de los datos obtenidos en el estudio de Lyon y en los estudios más recientes de prevención secundaria (IDEAL study). Se han calculado, adicionalmente, unas pérdidas anuales de un 2% y se prevé realizar un análisis intermedio hacia los 40 meses de reclutarse el primer enfermo (Para entonces se estará en una media de seguimiento de 2,5 años) para investigar si la tasa de recurrencias del grupo control está dentro de lo previsto. En caso de que no se cumpla dicha predicción se recalculará el tamaño de muestra, de acuerdo con los criterios indicados en este apartado.

Los supuestos seleccionados son los siguientes, considerando siempre un error alfa de 0,05 y diferentes potencias:

Tabla 1.- Supuestos utilizados para la selección del tamaño de muestra

Recurrencias				
Grupo	Grupo			
Control	Experimental	Error alfa	Potencia (1- β)	Pacientes
35	25	0.05	0.80	652
35	25	0.05	0.85	748
35	25	0.05	0.90	874
35	25	0.05	0.95	1082

Teniendo en cuenta un tamaño de la muestra para una potencia de 0.90, se ha elegido el modelo de un total de 874 pacientes, 437 en el grupo control y 437 en el grupo experimental. El tamaño muestral se ha calculado incluyendo las posibles pérdidas.

B.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ENFERMOS

Los enfermos se seleccionarán cuando acudan al Hospital para ser atendidos por un episodio incluíble en los criterios diagnósticos seguidamente propuestos.

I.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1.- Consentimiento informado: Todos los participantes aceptarán su inclusión en el estudio, firmando el protocolo aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía. En dicho consentimiento se hará constar que su inclusión en los grupos tendrá carácter aleatorio.

2.- Criterios diagnósticos:

Se seleccionarán pacientes con enfermedad coronaria aguda (angina inestable, infarto agudo de miocardio) y enfermedad coronaria crónica de algo riesgo, de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Infarto agudo de miocardio: Existencia de, al menos, dos de las tres manifestaciones siguientes: dolor torácico de características anginosas (o equivalentes anginosos), cambios típicos del electrocardiograma (aparición de nuevas ondas Q y/o cambios del segmento ST y/o onda T), y elevación de las enzimas miocárdicas (CPK y/o CPK/MB > 2 veces el límite superior normal del laboratorio. El criterio del valor de la MB prevalecerá, en caso de discrepancias, sobre el de la CPK total.

b) Angina inestable

Ingreso hospitalario por dolor torácico de características anginosas de al menos 15 minutos de duración, tanto en reposo como tras el esfuerzo, que se haya incrementado en frecuencia y duración en los últimos días o semanas. El último episodio debe haber ocurrido en las 48 horas previas al ingreso y debe acompañarse de, al menos, una de las siguientes alteraciones electrocardiográficas o analíticas:

- Descenso del ST de, al menos, 0,5 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Ascenso del ST de, al menos, 1 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Inversión de la onda T de, al menos, 2 mm en 2 derivaciones contiguas
- Troponina positiva.

c) Cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo.

Se incluirán aquellos pacientes que hayan estado ingresados por un evento coronario y/o angina estable, al menos una vez en los 2 años precedentes y que hayan sido sometidos a una coronariografía diagnóstica con evidencia de enfermedad coronaria severa, definida como la existencia de un vaso epicárdico mayor de 2.5 mm de diámetro con estenosis superior al 50%.

II- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Edad inferior a 20 años o igual o mayor de 75 años, con una expectativa de vida que no sea inferior a 5 años.

2.- Insuficiencia cardíaca severa, clase funcional III o IV de la NYHA, con la excepción de episodios autolimitados de insuficiencia cardíaca aguda en el momento del evento isquémico agudo.

3.- Disfunción ventricular izquierda sistólica severa (Con fracción de eyección igual o inferior a 35%).

4.- Pacientes con limitación para seguir el protocolo: Se excluirán las personas sin capacidad personal o familiar de adscribirse a la dieta indicada, por cualquier causa.

5.- Factores de riesgo graves o de difícil control: Se excluirán los enfermos con hipertensión y diabetes en los que haya afectación orgánica que limite su supervivencia (insuficiencia renal crónica con creatinina persistentemente >2.5 mg/dl) y manifestaciones clínicas incapacitantes de arteriosclerosis cerebral.

6.- Enfermedades crónicas no relacionadas con el riesgo coronario: Enfermedades psiquiátricas severas, procesos crónicos necesitados de tratamiento que pueda modificar el metabolismo lipídico (insuficiencia renal crónica, hepatopatías crónicas, neoplasias en tratamiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con insuficiencia respiratoria pulmonar con oxigenoterapia domiciliaria, endocrinopatías susceptibles de descompensación y enfermedades del tubo digestivo que cursen con episodios de diarrea).

7.- Participantes en otros estudios: Se excluirán a los pacientes participantes en otros estudios, en el momento de la selección o en los 30 días previos al comienzo del estudio.

C.- SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE LOS PACIENTES

El cardiólogo que atienda al enfermo le sugerirá su participación en el estudio, una vez comprobado que cumple los criterios de inclusión y que no posee los de exclusión. Si el paciente decide colaborar, uno de los médicos internistas le abrirá el correspondiente cuaderno de recogida de datos (CRD), que será valorado seguidamente por el coordinador y por los cardiólogos externos independientes. Si la información de éstos es favorable se le solicitará al paciente el consentimiento informado. Seguidamente se le realizarán los estudios basales y será aleatorizado y asignado a una de las dos dietas del estudio. Para que la adscripción a ambas dietas quede bien equilibrada, la aleatorización se hará por las siguientes variables:

- 1.- Hombre o mujer
- 2.- Tener menos de 60 años o edad superior.
- 3.- Haber o no sufrido un infarto de miocardio previo.

Con esta distribución resultarán 8 grupos distintos.

Tabla 2. Grupos de aleatorización, resultantes de aplicar los criterios de selección.

Grupos de aleatorización			
Hombres <60 años, sin IAM previo	Hombres <60 años, con IAM previo	Mujeres <60 años, Sin IAM previo	Mujeres <60 años, con IAM previo
Hombres >60 años, sin IAM previo	Hombres >60 años, con IAM previo	Mujeres >60 años, Sin IAM previo	Mujeres >60 años, con IAM previo

Procedimiento de aleatorización.

Se realizará una aleatorización fija, estratificada en bloques manteniendo a ciegas todo el proceso de aleatorización por parte de los investigadores que han de participar en la recolección de los datos y en el tratamiento de los enfermos. Este proceso de aleatorización será realizado por un organismo Internacional de reconocido prestigio en el campo de la Epidemiología e Investigación Clínica (Escuela Andaluza de Salud Pública) que conocerá con todo detalle todo el proceso de aleatorización de los enfermos.

Procedimiento practico

1. Paciente cumple criterios de inclusión.
2. Consentimiento informado. Recogida de toda la información en el tiempo 0
3. Aleatorización por parte de un grupo que no participa en la realización del estudio.
4. Asignación a grupo de tratamiento e instauración de tratamiento por parte del grupo de dietética.
5. Continúa con el seguimiento.

D.- PUNTOS CLINICOS FINALES

Variable principal:

Monitorización del riesgo de sufrir nuevos episodios clínicos, realización de técnicas de revascularización (angioplastia y cirugía), trasplante cardiaco, mortalidad coronaria, ACVA, insuficiencia cardiaca y cualquier otra manifestación clínica de enfermedad cardiovascular.

A) Puntos primarios:

1.- Infarto de Miocardio mortal y muerte de origen cardiovascular

Se considerará como tal cuando en la historia clínica del hospital existan evidencias consistentes con dicha causa de muerte. Cuando el registro de infarto agudo de miocardio o isquemia coronaria vaya seguido de la muerte, dentro de la primera hora de desarrollo de los síntomas, se considerará muerte súbita. En caso de que se certifique la muerte sin registro hospitalario se contactará con el médico que firmó el certificado de defunción y si no existe otra causa aparente se considerará que existe sospecha de muerte de origen cardiaco.

2.-Infarto agudo de miocardio no mortal

Existencia de, al menos, 2 de las tres siguientes manifestaciones: dolor torácico de características anginosas (o equivalentes anginosos), modificaciones típicas en el electrocardiograma (aparición de nuevas ondas Q y/o cambios del segmento ST y/o onda T), y elevación de las enzimas miocárdicas (CPK y/o CPK/MB > 2 veces el límite superior normal del laboratorio. El criterio del valor de la MB prevalecerá, en caso de discrepancias, sobre el de la CPK total.

3.- Angina

Ingreso hospitalario por dolor torácico de características anginosas de, al menos, 15 minutos de duración, tanto en reposo como el dolor de esfuerzo que se haya incrementado en frecuencia y duración en los últimos días o semanas. El último episodio debe haber ocurrido en las 48 horas previas al ingreso y debe acompañarse de, al menos, una de las siguientes alteraciones electrocardiográficas:

- Descenso del ST de, al menos, 0,5 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Ascenso del ST de, al menos, 1 mm en 2 derivaciones contiguas.
- Inversión de la onda T de, al menos, 2 mm en 2 derivaciones contiguas.

4.- Realización de revascularización o trasplante cardiaco

Se considerará la realización de procedimientos de revascularización, tanto percutánea (angioplastia o Stent) como quirúrgica y la práctica de trasplante cardiaco.

B) Puntos secundarios:

Se incluyen aquí aquellos episodios, relacionados con la enfermedad coronaria, pero que no se han considerado incluibles en las evidencias clínicas finales. Son los siguientes:

- a.- Insuficiencia cardiaca que precise ingreso hospitalario
- b.- Episodios isquémicos transitorios.
- c.- Ictus isquémicos establecidos.
- d.- Claudicación intermitente.

E.- ESQUEMA DE SEGUIMIENTO

Tabla 4.- Esquema del primer año de seguimiento. Los años sucesivos guardarán el mismo esquema, sustituyendo la “Selección y aleatorización” por “Control cuatrimestral”.

Meses del año

1	Consulta médica y nutricional	Aleatorización e inicio
2		
3	Consulta dietética	Control telefónico
4		
5	Consulta médica y nutricional	Control cuatrimestral
6		
7	Consulta dietética	Control telefónico
8		
9	Consulta médica y nutricional	Control cuatrimestral
10		
11	Consulta dietética	Control telefónico
12		