

TESIS DOCTORAL

INERCIA TERAPEUTICA EN
ANTIAGREGACION PLAQUETARIA EN
PACIENTES QUE ACUDEN CON UN
EVENTO CARDIOVASCULAR AL
SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
DE ELDA



JOSE ANTONIO GARCIA MACIAS

ELDA 2017

TITULO

INERCI A TERAPEUTICA EN ANTIAGREGACION PLAQUETARIA EN PACIENTES QUE ACUDEN CON UN EVENTO CARDIOVASCULAR AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA.

AUTOR

José Antonio García Macías.

Médico de Urgencias. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Certificado de Medicina de Urgencias y Emergencias por la SEMES.

Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda. Servicio de Urgencias.

DIRECTORES

Dr. Vicente Francisco Gil Guillén.

Dra. M^a Ángeles Carbonell Torregrosa.

Servicio de Urgencias Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda.

Elda a Septiembre de 2017.

AGRADECIMIENTOS:

- Profesor D. Vicente Francisco Gil Guillén por su apoyo en la viabilidad de este proyecto, así como su colaboración al mismo.
- Dra. M^a Ángeles Carbonell Torregrosa Jefa de Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda, por su apoyo, ayuda, amistad y enseñanzas.
- Dr. Antonio Palazón Brú, por buscar un hueco en su apretada agenda, y porque sin su ayuda, esta tesis no hubiera sido posible.
- Grupo de Investigación de Urgencias del Hospital General Universitario Virgen de La Salud de Elda.
- A todos mis compañeros de urgencias que todos los días me enseñan algo nuevo y que me llevan acompañando muchos años en la maravillosa tarea de curar.
- A mi mujer Marisol, por su apoyo, entrega y ánimo continuo para que pudiera terminar esta tesis.
- A mi familia por su continuo apoyo en cualquier situación.



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “INERCIA TERAPEUTICA EN ANTIAGREGACION PLAQUETARIA EN PACIENTES QUE ACUDEN CON UN EVENTO CARDIOVASCULAR AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA” realizado por D. José Antonio García Macías bajo la dirección del Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén y Dña. M^a Ángeles Carbonell Torregrosa.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a 15 de septiembre de 2017

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez

Director del Departamento de Medicina Clínica

D. Vicente Francisco Gil Guillén y M^a Ángeles Carbonell Torregrosa,
como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “INERCIA TERAPEUTICA EN ANTIAGREGACION PLAQUETARIA EN PACIENTES QUE ACUDEN CON UN EVENTO CARDIOVASCULAR AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA” realizado por D. José Antonio García Macías ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

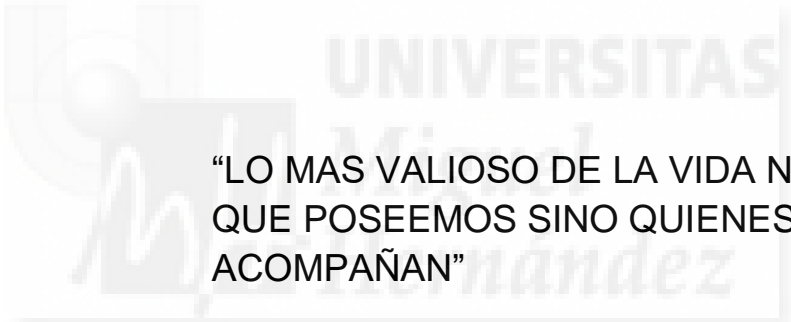
Lo que firman para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a
15 de septiembre de 2017

D. Vicente Francisco Gil Guillén
Director de Tesis Doctoral.

Dña. M^a Ángeles Carbonell Torregrosa
Directora de Tesis Doctoral.



“A Marisol y Sofía,
toda mi vida”



“LO MAS VALIOSO DE LA VIDA NO ES LO
QUE POSEEMOS SINO QUIENES NOS
ACOMPañAN”

(Anónimo)

ÍNDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	12
RESUMEN	14
1.- INTRODUCCIÓN	16
1.1 DESARROLLO DEL CONCEPTO DE INERCIA CLINICA: UN CONCEPTO EVOLUTIVO	16
1.2 DESARROLLO DEL CONCEPTO DE INERCIA CLINICA: SU IMPLICACION EN LA PRACTICA CLINICA Y SU INTEGRACION EN EL PROCESO CLINICO ASISTENCIAL	18
1.2.1 Proceso clínico asistencial	19
1.3 CONCEPTO DE INERCIA TERAPÉUTICA	21
1.4 LA ANTIEGREGACIÓN PLAQUETARIA	24
1.4.1 Aspirina	25
1.4.1.1 Mecanismo de acción	25
1.4.1.2 Farmacocinética	26
1.4.1.3 Dosis	27
1.4.1.4 Indicaciones y contraindicaciones	27
1.4.1.5 Interacciones y resistencia	27
1.4.2 Clopidogrel	28
1.4.2.1 Mecanismo de acción	28
1.4.2.2 Farmacocinética	29
1.4.2.3 Dosis	29
1.4.2.4 Efectos secundarios	30
1.4.2.5 Indicaciones	30
1.4.2.6 Resistencia	30
1.4.3 Nuevos antiagregantes. Prasugrel y Ticagrelor	30
1.4.4 Vorapaxar	33
1.5 CONCEPTO DE EVENTO CARDIOVASCULAR	35
1.5.1 Importancia	35
1.5.2 Clasificación	39
1.5.3 Prevención	40

1.5.3.1 Factores de riesgo	41
1.5.3.1.1 Factores de riesgo no modificables	42
1.5.3.1.1.1 Edad y sexo	42
1.5.3.1.1.2 Raza	43
1.5.3.1.1.3 Antecedentes familiares	43
1.5.3.1.2 Factores de riesgo modificables	43
1.5.3.1.2.1 Hipertensión arterial	43
1.5.3.1.2.2 Dislipidemia	44
1.5.3.1.2.3 Diabetes Mellitus	45
1.5.3.1.2.4 Tabaquismo	46
1.5.3.1.2.5 Obesidad	47
1.5.3.1.2.6 Sedentarismo	48
1.5.3.1.3 Nuevos Factores de Riesgo cardiovascular	49
1.5.4 Diagnóstico	50
1.5.4.1 SCA	50
1.5.4.2 ACVA	53
1.5.4.2.1 HIC y HSA	54
1.5.4.2.2 Isquemia cerebral	54
1.5.4.2.3 Síntomas característicos	55
1.5.5 Tratamiento	57
1.5.5.1 Terapia antitrombótica	57
1.5.5.1.1 Terapia antiplaquetaria	57
1.5.5.1.2 Terapia antiacoagulante	58
1.5.5.2 Beta Bloqueantes	59
1.5.5.3 IECAs y ARA-II	60
1.5.5.4 Antagonistas de la Aldosterona	61
1.6 GUIAS PRÁCTICAS PARA ANTIAGREGACION PLAQUETARIA	61
1.6.1 Guía para manejo de SCASEST	61
1.6.2 Guía para manejo de SCACEST	63
1.6.3 Guía para manejo del ACVA	64
1.6.3.1 Código ictus	64
1.7 PAPEL DE LA MEDICINA DE URGENCIAS EN UN EVENTO CARDIOVASCULAR	66

1.8 PAPEL DE LA MEDICINA DE URGENCIAS EN RELACION CON ATENCION PRIMARIA	68
2.- JUSTIFICACION	71
3.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS	72
3.1 HIPÓTESIS	72
3.2 OBJETIVOS	72
3.2.1 Objetivo primario	73
3.2.2 Objetivos secundarios	73
4.- MATERIAL Y METODOS	74
4.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO	74
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	74
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	75
4.4 DISEÑO DEL ESTUDIO	75
4.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	75
4.6 TIPO DE MUESTREO	76
4.7 RECURSOS MATERIALES DEL SERVICIO DE URGENCIAS	76
4.8 RECURSOS HUMANOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS	79
4.9 VARIABLES DE ESTUDIO	79
4.9.1 Variable principal	79
4.9.2 Variables secundarias	79
4.9.2.1 Variables sociodemográficas	79
4.9.2.2 Variables clínicas	80
4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
4.11 FORMACIÓN EN INERCIA TERAPÉUTICA	82
4.12 ASPECTOS ÉTICOS	82
4.13 BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	82
5.- RESULTADOS	83
5.1 EXPLICACIÓN DE LA TABLA DE RESULTADOS	83
5.2 RESULTADO DEL OBJETIVO PRIMARIO	85
5.3 RESULTADOS DEL OBJETIVO SECUNDARIO	85
5.3.1 Resultados análisis descriptivo	85
5.3.2 Resultado análisis bivariate	86

5.3.3 Resultado análisis multivariante	87
5.4 Análisis de la bondad de ajuste y predicción del modelo	87
6.- DISCUSION	88
6.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA ESTUDIADA	88
6.2 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	89
6.2.1 Respuesta al Objetivo primario	89
6.2.2 Respuesta al Objetivo secundario	90
6.3 COMPARACION DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS TRABAJOS	91
6.4 FORTALEZA Y LIMITACIONES	92
6.5 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	93
7.- CONCLUSIONES	95
8.- BIBLIOGRAFIA	96



ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACVA: Accidente cerebrovascular.

AMPA: Automedida de la Presión Arterial.

AAS: Ácido acetil salicílico.

ADP: Adenosina difosfonato.

AMPc: AMP cíclico.

AIT: Accidente isquémico transitorio.

AHA: American Heart Association.

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

ACO: Anticoagulación oral.

CABG: Cirugía de revascularización aortopercutánea.

CV : Cardiovascular.

CAP: Centro de atención primaria.

CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular.

DM: Diabetes Mellitus.

DLP: Dislipidemia.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ESC: European Society of Cardiology (Asociación Europea de Cardiología).

ECG: Electrocardiograma

FRCV: Factor de Riesgo cardiovascular.

FR: Factor de riesgo.

FA: Fibrilación auricular.

HTA: Hipertensión arterial.

HIC: Hemorragia intracerebral.

HSA: Hemorragia subaracnoidea.

HDL: High density lipoprotein (proteína de alta densidad).

IC: Inercia clínica.

IT: Inercia terapéutica.

ID: Inercia diagnóstica.

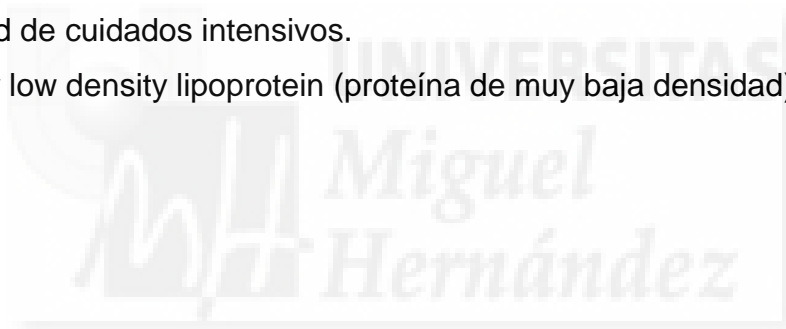
IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IMC: índice de masa corporal.

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

LDL: Low density lipoprotein (Proteína de baja densidad).
Lp (a): Lipoproteína a.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.
MIR: Médico interno residente.
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.
PA: Presión arterial.
PAS: Presión arterial sistólica.
PAD: Presión arterial diastólica.
PCR: Proteína C reactiva.
RCV: Riesgo cardiovascular.
SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST.
SEC: Sociedad española de Cardiología.
SCA: Síndrome coronario agudo.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
VLDL: Very low density lipoprotein (proteína de muy baja densidad).



RESUMEN

Introducción.

Phillips en el año 2001 introdujo el concepto de inercia en la práctica clínica y la definió como “fallo en los médicos en la iniciación o intensificación del tratamiento cuando este está indicado”. Los estudios de inercia realizados sobre los factores de riesgo cardiovascular, la magnitud encontrada es importante y oscila entre un 60-90%.

Objetivos.

Este trabajo se plantea determinar la magnitud de inercia terapéutica (IT) a la antiagregación plaquetaria en pacientes que acude al servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Elda y que han tenido un evento cardiovascular. También se analiza que factores se asocian a la misma.

Material y Métodos.

Diseño observacional, descriptivo y transversal. Mediante muestro consecutivo se seleccionaron 223 pacientes que acudieron al servicio de Urgencias, durante los días seleccionados del año 2016. Se valoró la IT a la antiagregación plaquetaria en aquellos pacientes que tenían indicación según las guías clínicas por presentar una enfermedad cardiovascular y no la tomaban.

Para minimizar el sesgo de confusión se realizó un análisis multivariante por regresión logística binaria y se calculó las odds ratio con su límite de confianza al 95%. Para valorar la capacidad discriminativa del modelo multivariante se calculó la curva ROC junto con los límites de confianza del 95% del área bajo la misma. La labor de campo se realizó en el servicio de Urgencias mediante entrevista directa con el paciente.

Resultados.

La magnitud de inercia terapéutica fue del 48% (IC95%:44.2-57%). Los factores que se asocian a la IT fueron: sexo femenino (OR=2.4; p=0.021), nivel cultural superior (OR=1.17; p=0.020), no estar diagnosticado de HTA (OR=4; p=0.003) y no estar diagnosticado de DLP (OR=3; p=0.002).

La curva ROC obtuvo un área bajo la curva de 0.798 (p<0.001) y su límite de confianza al 95% osciló de 0.74 a 0.86.

Conclusiones.

Aproximadamente uno de cada dos pacientes con ECV que acuden al servicio de Urgencias del Hospital de Elda presentan IT a la antiagregación plaquetaria y las variables que se asociaron a ella fueron: ser mujer, presentar un nivel de estudios superiores, no estar diagnosticado de hipertensión arterial (HTA) y no estar diagnosticado de dislipidemia (DLP).

1.- INTRODUCCION

1.1 DESARROLLO DEL CONCEPTO DE INERCIA CLINICA: UN CONCEPTO EVOLUTIVO.

Para explicar el desarrollo del concepto de Inercia Clínica (IC), tomaremos como ejemplo la hipertensión arterial (HTA) y su relación en el desarrollo de la Enfermedad Cardiovascular (ECV). Su importancia radica en su elevada prevalencia, y en todos los procesos que la rodean, desde su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, hasta el desarrollo de complicaciones posteriores.

La evolución de la HTA pasa por distintas fases desde que es diagnosticada hasta que se instaura y comienza a producir alteraciones en órganos diana o ECV. Lo ideal sería poder actuar cuando el individuo presenta cifras de normotensión, en el marco de una prevención primaria para evitar todas las complicaciones posteriores

El diagnóstico y control de la presión arterial (PA) puede ser complejo, y de todos los factores que actúan sobre ella, en los últimos tiempos, la IC ha tomado un protagonismo especial. No son pocos los estudios que la culpan del mal control que existe de la PA. Phillips [1] definió la IC como la no iniciación o intensificación de un tratamiento por parte del médico cuando éste está indicado según las guías clínicas. Si la aplicamos a la HTA, vemos como un facultativo ante unos valores determinados de PA no actúa acorde lo establecido, normalmente no aumentando el tratamiento farmacológico.

Los determinantes de IC definidos por Phillips son:

- 1- Sobreestimación de los cuidados prestados, considerando como tal la generación de hiperfrecuentación del paciente.
- 2- Excusas razonadas para no iniciar o intensificar el tratamiento.
- 3- Ausencia de formación y de preparación por parte de los profesionales.

Posteriormente el concepto de IC se amplía al introducir el incumplimiento, o no adherencia al tratamiento por parte del paciente en un intento de culparlo de la IC al influir sobre el médico negativamente.

Para Ceitlin [2] el principal culpable de IC es el profesional como consecuencia de una deficitaria formación, y llegó a la conclusión de que la IC no es un problema sólo de la HTA, sino de otras enfermedades consideradas crónicas como pueden ser la DM y la DLP.

Continuando en la búsqueda de un mejor control de la PA, aparece otro término nuevo, la inercia terapéutica (IT). Andrade [3] acuña el término en relación al manejo de la HTA y la diferencia entre las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y la práctica real. Por primera vez se define un aspecto del acto clínico que atañe a las medidas terapéuticas.

Numerosas publicaciones proliferaron a la búsqueda de un mejor conocimiento de los determinantes que afectan a la IC y aportar soluciones a los mismos. Así O'Connor [4] describe una serie de factores relacionados con la IC y la importancia de cada uno de ellos en la composición de la misma. Estos factores son:

- 1- Relacionados con el médico (50%).
- 2- Relacionados con el paciente (30%).
- 3- Relacionados con el sistema (20%).

Siguiendo con la evolución de la IC en la HTA, en 2010 Gil-Guillén [5] desarrolla el concepto de Inercia Diagnóstica (ID) definida como “una actitud conservadora de los médicos al interpretar un test de cribado positivo (medida aislada de PA clínica con valores por encima de los considerados de normotensión, >140 y/o >90 mmHg)”. La importancia de este trabajo radica en que por primera vez se abandona la idea de la inercia como un inadecuado tratamiento farmacológico, centrándose en una inercia referida específicamente al diagnóstico de la HTA.

Posteriormente, Palazón-Bru [6] profundiza en la definición de ID y reconoce dos componentes, la ID de cribado y la ID de confirmación. La ID de cribado hace referencia a la no emisión explícita de un diagnóstico en

presencia de un test de cribado positivo, y la ID de confirmación a la ausencia de diagnóstico definitivo o confirmación de la sospecha diagnóstica inicial, incluso cuando se dispone de dos o más mediciones de perfil lipídico. Un trabajo reciente de Pallarés-Carratalá [7] define la ID de confirmación en HTA como la ausencia de una emisión del diagnóstico de HTA en presencia de valores de PA alterados en tres o más visitas.

1.2 DESARROLLO DEL CONCEPTO DE INERCIA CLINICA: SU IMPLICACION EN LA PRACTICA CLINICA Y SU INTEGRACION EN EL PROCESO CLINICO ASISTENCIAL.

La HTA supone un gran problema de salud pública, no sólo por la alta prevalencia de la misma, sino también por los riesgos asociados de ECV. Un correcto y precoz tratamiento de la misma se ha demostrado eficaz en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para el infarto agudo de miocardio (IAM) como para el accidente cerebrovascular (ACVA). A pesar de todos los estudios realizados, y de las guías clínicas de actuación, los resultados en el control de la PA son más bien decepcionantes.

La IC se considera como el determinante más importante en el control de la PA, pero no es el único. Para analizar el resto los podemos enfocar en diferentes apartados:

- a) Uno derivado de la naturaleza intrínseca por la variabilidad de la PA, que se podría subsanar a través del conocimiento de la Automedida de la PA (AMPA) y la monitorización Ambulatoria de la PA (MAPA). Ambas se aplicarían en el primer nivel asistencial (Atención Primaria) [8].
- b) En este apartado se incluyen los colectivos que intervienen en la HTA: profesionales de la sanidad, pacientes y sistemas sanitarios (gestores).

Hoy en día se intenta buscar una colaboración activa entre médico y paciente en el cuidado de su enfermedad, tratando de modificar hábitos, factores ambientales y/o socioeconómicos, así como valorar y compensar carencias y/o sobrecargas en su vida que suponen una barrera en el acceso o condicionan el uso que las personas hacen del sistema sanitario [9]. Es responsabilidad del sistema sanitario facilitar todos los medios para una detección precoz de la enfermedad, así como para el tratamiento de la misma.

- c) El tercer apartado hace referencia al ámbito de aplicación de la estrategia, es decir, si es en la prevención primaria o es en la secundaria o terciaria. También si se hace en el ámbito individual o poblacional. Las últimas tendencias optan por una estrategia poblacional, donde la educación en salud es primordial en la prevención primaria.

Al revisar el desarrollo evolutivo de la IC en HTA, observamos cómo, en contra de la idea de que este fenómeno se centra en la implementación del tratamiento farmacológico como solución al problema de control de la PA, se asume una idea más globalizadora y dinámica, en la medida que este concepto puede afectar a cada una de las etapas del proceso clínico asistencial [7].

1.2.1 EL PROCESO CLINICO ASISTENCIAL

En HTA, como en otras patologías crónicas, se aceptan seis etapas que configuran el proceso clínico asistencial:

1ª. Está aceptada la toma sistemática de PA de forma preventiva a todo paciente que acuda a un servicio sanitario con independencia del motivo de consulta [10]. Cuando a un paciente se le detecta en una medida aislada valores de PA >140 y/o >90 mmHg y se interpreta como cribado preventivo normal, el profesional está realizando ID de cribado.

2ª. La segunda etapa es la confirmación diagnóstica. Se acepta que como mínimo el diagnóstico tiene que ser en tres visitas diferentes y que en cada visita se haya tomado una o más veces la PA.

Es importante que antes de realizar el diagnóstico definitivo de HTA debamos confirmar esas cifras inicialmente elevadas. Se hablaría de ID de confirmación cuando a pesar de haberse obtenido cifras elevadas de PA en tres o más ocasiones, el médico no haya diagnosticado al paciente de HTA. La consecuencia será el retraso en el diagnóstico, con las evidentes consecuencias a lo largo plazo.

Otro tema poco abordado en la ID de cribado y de confirmación es la posibilidad de diagnóstico erróneo de HTA, con lo que supone de gasto de recursos, y lo más importante, la iatrogenia derivada de la toma de medicación no necesaria y sus efectos adversos.

3ª. La tercera fase sería la de estudio de la enfermedad una vez que se confirma el diagnóstico de HTA. Esta comprendería cuatro fases:

- a- Establecer la existencia o no de una HTA corregible o secundaria.
- b- Establecer el grado de repercusión orgánica.
- c- Detección de otros factores de riesgo cardiovasculares.

4ª. En esta fase, La ECV ya está establecida con un seguimiento más individualizado, que se aleja de simples valores numéricos para abordar la HTA entre médico y paciente conjuntamente para intentar modificar estilos de vida.

5ª. La quinta fase, Sería la etapa de tratamiento, intentando no caer en una IT a la hora de tratar al paciente.

6ª. Esta última etapa Correspondería a la etapa de seguimiento, con exploraciones complementarias de una intensidad proporcional al riesgo individual de desarrollo de eventos futuros.

Nos encontramos ante una situación en la que contamos con numerosas estrategias focalizadas a disminuir la IC en todo el ámbito de la

prevención, que redunde en mejores tasas de diagnóstico lo más precoz posible y un mejor control de la HTA y sus complicaciones.

En definitiva, la inercia evoluciona en paralelo a las evidencias y nuevas formas de entender la HTA. Para seguir evolucionando deberemos ser capaces de detectarla, cuantificarla, identificar sus causas, los factores asociados y las estrategias de mejora para combatirla.

1-3 CONCEPTO DE INERCIA TERAPEUTICA

La inercia terapéutica (IT) es la no iniciación o intensificación de un tratamiento por parte del médico cuando éste está indicado según las guías clínicas. Phillips (1) definió la inercia clínica (IC) en los mismos términos, por lo que hoy en día la misma definición se utiliza para referirnos tanto a inercia terapéutica como clínica, si bien la IC puede afectar a otros elementos del proceso asistencial como el diagnóstico y el seguimiento.

Okonofua [11] la definió como “el fracaso de los médicos para iniciar nuevos tratamientos o aumentar las dosis de los tratamientos ya existentes cuando se registran valores anormales en un parámetro clínico”.

La IT es un problema común en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas asintomáticas, como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) tipo 2 o dislipemia (DLP). La intensificación de los tratamientos en estas patologías ha sido asociada a una mayor probabilidad de conseguir los objetivos de control de las mismas [12].

El grado de inercia conocido en patologías crónicas es muy elevado. En un estudio realizado en diabéticos con mal control glucémico, no se inició tratamiento en el 21% y no se intensificó en el 43% de los tratados

[13]. En la HTA, se encontró inercia diagnóstica en el 32.5% e IT en el 37.0% [5].

Para la DLP se observó que solo se intensificaba tratamiento en 16% de los mal controlados [14]. Otro estudio valoró el grado de IT en el tratamiento de la DLP en pacientes con cardiopatía isquémica, encontrando que en el 43% de las visitas se actuaba con inercia [15].

La IT no se puede atribuir a la falta de conocimiento de los médicos de los objetivos de control fijados en las guías de práctica clínica, si bien existe una discrepancia entre este conocimiento y la aplicación a pacientes concretos. Las guías intentan ayudar a los profesionales a tomar decisiones basadas en la mejor evidencia posible para una patología, apoyándose en ensayos clínicos aleatorizados y en meta-análisis, dando lugar a un enfoque centrado en la enfermedad.

Una causa fundamental para el mantenimiento de la IT es la falta de formación y entrenamiento de los médicos para orientar los tratamientos hasta conseguir los objetivos terapéuticos, lo que es causa de la sobreestimación de la atención prestada, así como del uso de razones inconsistentes para evitar la intensificación del tratamiento. A medida que avanza la enfermedad se complica el tratamiento y los profesionales pueden sentir que no están preparados para iniciar o intensificar nuevos fármacos.

No hay unanimidad en qué características del paciente están más relacionadas con la inercia. Los pacientes de mayor edad se han relacionado con menor intensificación de los diferentes tratamientos, probablemente por prevención a los efectos secundarios de los fármacos. Respecto al sexo, parece existir menor probabilidad de intensificar tratamientos en mujeres que en varones [16]. La mayor frecuentación de los pacientes en consultas también ha sido relacionada con presentar mayor inercia [17].

Varias medidas se propusieron para intentar disminuir la inercia terapéutica:

-En primer lugar, los profesionales deberían realizar autoevaluación sistemática de su práctica clínica para conocer el grado de control de sus pacientes y posteriormente comparar los resultados obtenidos con los de otros compañeros.

-La historia clínica informatizada, que ya se aplica, y que permite adaptar sistemas de alerta que informen de las exploraciones pendientes de realizar, la falta de consecución de los objetivos de control y el uso de fármacos según los algoritmos de tratamiento. Estos avisos electrónicos permiten al médico tomar decisiones inmediatamente, en presencia del paciente [1].

Los sistemas de alertas informáticas se propusieron como la herramienta que con más probabilidad permitiría combatir la inercia clínica. Tienen como inconveniente que son fáciles de eludir y parecen funcionar sólo mientras se presentan. Un exceso de recordatorios puede abrumar y hacer que se ignoren.

-También el uso de incentivos económicos a los profesionales se ha demostrado que mejoran el grado de control [18] y disminuyen la inercia terapéutica. Como inconveniente, que los resultados tienden a empeorar cuando se deja de aplicar.

-Organización de las consultas de atención primaria. Un diseño adecuado de la consulta médica donde exista una revisión previa de la historia clínica y valoración de las intervenciones que se pueden hacer. Después un inicio y ajuste de los tratamientos hasta conseguir los objetivos y por último un registro sistemático de que las intensificaciones se han hecho correctamente, así como justificar por qué no se modificó el tratamiento si estaba indicado [1].

Aumentar la frecuencia de las visitas al inicio del tratamiento se ha visto que es una herramienta útil, ya que el médico tiene más posibilidades de intensificar tratamientos y permite un ajuste más rápido para conseguir el objetivo; por otro lado, refuerza la relación médico-paciente.

Sería recomendable la elaboración de un plan de atención específica para cada paciente, adaptando las recomendaciones de tratamiento de las guías clínicas basadas en mejor evidencia.

Al analizar los encuentros médicos en los que se realizaba cambio en la medicación, respecto a los que no se llevaba a cabo dicho cambio, se encontró que las visitas eran más largas, se había planificado previamente el tratamiento y se había dedicado tiempo a evaluar el cumplimiento terapéutico y a intercambiar información con el paciente [19].

1-4 LA ANTIAGREGACION PLAQUETARIA.

La historia antigua y reciente del AAS es rica y ha sido revisada por Mueller y Scheisdt [20]. La primera descripción registrada de los efectos beneficiosos de la corteza de sauce, fue realizada por Hipócrates hace más de 2.000 años, que escribió acerca de una sustancia amarga extraída del sauce blanco y que podía calmar los dolores y aliviar la fiebre. Los nativos indios americanos ya la usaban antiguamente para los dolores de cabeza, fiebres, dolores musculares y reumatismos. Más tarde el reverendo Edward Stone comprobó que efectivamente el sauce blanco disminuía la fiebre.

La corteza del sauce blanco contiene una sustancia llamada Salicina, de la cual se obtiene el ácido salicílico, predecesor de la actual Aspirina. La salicina reduce la sensación de dolor, y además de propiedades analgésicas, posee propiedades antiinflamatorias, y antipiréticas.

La industria farmacéutica Bayer (Hoffman-Alemania) la utilizó al principio extensamente por sus propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Vane [21] describió en 1971 su efecto inhibitor sobre la prostaglandina sintetasa y comenzó su aplicación como fármaco antiagregante.

El beneficio de la terapia antiplaquetaria con la aspirina en la prevención secundaria de los síndromes coronarios agudos, está bien establecido. Un amplio metaanálisis, el Antiplatelet Trialist's Collaboration [22], incluye los resultados de 145 ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, que agrupaban unos 100.000 pacientes. La probabilidad de muerte, recurrencia del infarto agudo de miocardio y accidente vascular cerebral, se redujeron globalmente en un 25% con el tratamiento antiplaquetario. En los ensayos clínicos, la aspirina, fue con diferencia, el antiplaquetario más utilizado.

En este contexto se inician los estudios con tienopiridinas. La Ticlopidina fue la primera y aportó unos excelentes resultados en los ensayos clínicos, con muy importantes reducciones del riesgo relativo de ictus, infarto de miocardio o muerte vascular. Ante la presencia en los estudios de efectos adversos potencialmente graves, se inician valoraciones con una nueva tienopiridina, el Clopidogrel.

1.4.1 Aspirina

1.4.1.1 Mecanismo de Acción

Tras la ruptura de la placa de ateroma, se desencadenan, por orden cronológico, cuatro estadios:

- Vasoconstricción localizada en el área afecta.
- Formación de un agregado o trombo de plaquetas sobre la superficie vascular lesionada. En un primer momento se produce la adhesión de las plaquetas al subendotelio del vaso lesionado,

posteriormente la activación de las plaquetas con formación del tromboxano A2 (potente vasoconstrictor y proagregante) y por último, la agregación interplaquetaria mediada por la activación de receptores IIb/IIIa, estableciéndose puentes interplaquetarios mediante el fibrinógeno.

- Formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario.
- Eliminación de los depósitos de fibrina o fibrinólisis.

El AAS inhibe la enzima ciclooxigenasa-1 de manera irreversible, causando un descenso de la producción de Tromboxano A2, sin restablecer de nuevo su actividad hasta que se forman nuevas plaquetas. Actúa disminuyendo la concentración de las plaquetas y la activación de los receptores de membrana plaquetarios del tromboxano A2, colágena, trombina, ADP (difosfonato de adenosina) y serotonina. Es un inhibidor de la activación plaquetaria [23].

1.4.1.2 Farmacocinética

La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, por difusión pasiva, convirtiéndose en ácido salicílico tras la hidrolización por esterasas. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 min y la biodisponibilidad de la aspirina por vía oral es del 50%, aunque ambas disminuyen significativamente si el producto tiene protección entérica o está microencapsulado. La vida media plasmática de la aspirina es de 20 min.

La aspirina inhibe la Ciclooxigenasa-1 de las plaquetas en la circulación portal, que tiene concentraciones de aspirina más elevadas que la circulación sistémica. Este efecto irreversible sólo puede modificarse con la generación de nuevas plaquetas. Por este mecanismo de acción, a pesar de tener una vida media muy corta, basta con una administración de aspirina al día [24].

1.4.1.3 Dosis

En pacientes con SCA se administrará una dosis de carga de 160-325 mg masticada e ingerida tan pronto se inicien los síntomas [25], y en caso de no ser posible la ingesta oral, se optará por 250-500 mg intravenosos. La administración de la menor dosis eficaz (75-100 mg/24h) es la mejor estrategia para reducir los efectos secundarios. Es mejor administrar el fármaco diariamente, ya que en días alternos puede ser menos eficaz debido a la gran variabilidad individual en la producción de nuevas plaquetas.

1.4.1.4 Indicaciones y contraindicaciones

Las dosis baja de aspirina están indicadas en el tratamiento de la angina estable, los síndromes coronarios agudos, en el intervencionismo coronario percutáneo asociado con otros fármacos antiplaquetarios, la cirugía de revascularización coronaria y la prevención primaria (grupos de alto riesgo) y secundaria [26].

La aspirina está contraindicada en pacientes con hemorragia gastrointestinal, ya que la inhibición de la ciclooxigenasa-1 reduce la prostaciclina y su protección sobre la mucosa gástrica y también en los pacientes alérgicos.

1.4.1.5 Interacciones y resistencia

Tanto el ibuprofeno como el naproxeno pueden interferir con dosis bajas de aspirina, ya que evitan la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa1; este fenómeno no se observa con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (coxib), o el diclofenaco, que tiene mayor selectividad por la Ciclooxigenasa-2.

El término resistencia a la aspirina debería abandonarse y en su lugar utilizar el de pacientes “no respondedores”. La falta de respuesta a la

aspirina debería evaluarse por la supresión de tromboxano A2 mediante la determinación de concentración de tromboxano B2 en el suero. El problema se detecta solamente en una proporción muy baja de pacientes (1-2%) tratados con dosis bajas de aspirina y puede indicar falta de cumplimiento del tratamiento o bien interacciones con inhibidores de la ciclooxigenasa-1, como el ibuprofeno o el naproxeno.

1.4.2 Clopidogrel

1.4.2.1 Mecanismo de acción

Las tienopiridinas producen la inhibición de la activación-agregación plaquetaria mediada por el ADP [27]. Gracias a dicha activación, la plaqueta expresa, en su membrana, diferentes receptores glucoprotéicos o integrinas, las cuales, permiten la unión de las plaquetas al subendotelio y de ellas entre sí. Normalmente el ADP, formado por los glóbulos rojos, plaquetas activadas y células endoteliales lesionadas, se adhieren a los receptores del ADP plaquetario.

El clopidogrel inhibe selectivamente el receptor P2Y que es uno de los receptores plaquetarios de ADP. Estos receptores tienen 7 dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G inhibitorias [28]. A través de la unión selectiva al receptor P2Y, el clopidogrel antagoniza la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenilciclase, que resulta en un incremento de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) [29].

Estos valores elevados de AMPC causan un estado refractario de la plaqueta y evitan los cambios conformacionales de los receptores GP IIb/IIIa, obviando la agregación plaquetaria. Así pues, el clopidogrel interfiere con las vías de señalización intraplaquetaria que conduce a la activación de la GP IIb/IIIa.

1.4.2.2 Farmacocinética

El Clopidogrel es un producto inactivo in vitro que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alto y se oxida en el hígado, vía CYP3A4, convirtiéndose en el metabolito activo. La acción antiplaquetaria se observa a las pocas horas de la toma de una sola dosis, pero una inhibición constante y estable se alcanza a los 8 días de administración de 75 mgr/día.

Una dosis de carga de 600 mgr inhibe casi completamente la agregación plaquetaria unas 2 horas, mientras que con una carga de 300 mgr se necesitan de 24 a 48 horas para obtener el mismo grado de inhibición de la agregación [30]. El clopidogrel se elimina por las heces y la orina.

La biodisponibilidad de clopidogrel no se modifica con la administración de fármacos muy utilizados en patología cardiovascular, como el atenolol, nifedipino y digoxina entre otros. La administración simultánea con heparina y aspirina no prolongó el tiempo de sangría en individuos sanos [31]. Cuando se suspende la administración de clopidogrel, su efecto tarda unos 5 días en desaparecer.

1.4.2.3 Dosis

Los pacientes que van a ser tratados con un stent intracoronario deben recibir una dosis de carga de 600 o 300 mgr, dependiendo de si se administran 2 horas antes o 24 horas antes del intervencionismo percutáneo. La dosis de mantenimiento es de 75 mgr/día y debe asociarse siempre con dosis bajas de aspirina durante al menos un mes. Si el stent es recubierto, se recomienda que la asociación se mantenga durante al menos 9-12 meses, ya que se han descrito trombosis tardías con estos stents.

1.4.2.4 Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la hemorragia. En pacientes que deben someterse a una cirugía mayor es recomendable suspender el clopidogrel 5 días antes para evitar un exceso de sangrado.

1.4.2.5 Indicaciones

En el intervencionismo coronario, está indicado en la prevención de la trombosis del stent intracoronario. Asociado con la aspirina se administra también en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST [32], y hay datos de su eficacia en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST administrado conjuntamente con aspirina y fibrinolíticos [33].

1.4.2.6 Resistencia

Al igual que con la aspirina se ha descrito una falta de respuesta al clopidogrel. La respuesta variable a la acción del clopidogrel, es debida a la dosis administrada, a problemas de absorción intestinal y a interacciones con otros fármacos, especialmente las estatinas.

1.4.3 NUEVOS ANTIAGREGANTES. PRASUGREL Y TICAGRELOR

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan 12 meses de doble terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del difosfato de adenosina para pacientes con síndrome coronario agudo, a fin de prevenir nuevos episodios isquémicos. Hasta hace relativamente poco, el único inhibidor del difosfato de adenosina disponible era el clopidogrel.

Actualmente, dos nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂ han demostrado una inhibición plaquetaria mayor y más rápida que la del

clopidogrel. El prasugrel, una nueva tienopiridina, muestra beneficio clínico neto sobre el clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervencionismo coronario. El ticagrelor, inhibidor oral directo, produce una importante disminución en la mortalidad y el infarto de miocardio sin incremento del sangrado total en un amplio espectro de pacientes con síndrome coronario agudo.

Por estos motivos, las guías han incorporado la recomendación del empleo preferente de estos fármacos sobre el clopidogrel. Pese a que el prasugrel y el ticagrelor llevan disponibles en la práctica clínica desde 2009 y 2011 respectivamente y, son una alternativa mejor que el clopidogrel en el SCA, su empleo era subóptimo en 2014 y se estimaba en menos de un 20% de los pacientes con clara indicación de recibirlos en nuestro país [34].

Dado que la activación plaquetaria es intensa en el síndrome coronario agudo (SCA), el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y la cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG), es prioritario seleccionar el mejor régimen antiplaquetario para estos pacientes.

No es sorprendente que la doble antiagregación añadiendo al ácido acetilsalicílico un inhibidor del difosfato de adenosina (ADP) -hasta hace unos años, solo clopidogrel- sea la mejor estrategia para conseguir la supresión de posteriores complicaciones isquémicas en pacientes con SCA [35].

El estudio TRITON [36] ha demostrado que el prasugrel, una tienopiridina de tercera generación, es más efectivo que el clopidogrel para prevenir el infarto agudo de miocardio y la trombosis del stent en pacientes con SCA sometidos a ICP. Sin embargo, en contrapartida a su mayor potencia, aumenta el riesgo de hemorragia mayor, que como sabemos está estrechamente ligada al aumento de mortalidad [37]. Así, pese al beneficio clínico neto del prasugrel, este fármaco no disminuye la mortalidad en el SCA.

El ticagrelor, que no es una tienopiridina, sino un nuevo grupo farmacológico que inhibe de forma reversible y directa el receptor plaquetario de P2Y12 del ADP, ha mostrado en el estudio PLATO [38] que disminuye significativamente la tasa de reinfarto y trombosis del stent como el prasugrel, pero acompañado de un mejor perfil de seguridad, pues no incrementa la tasa total de hemorragias mayores. Además, el estudio PLATO puso de manifiesto un hecho de absoluta relevancia clínica: el ticagrelor disminuye significativamente la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en SCA de manera homogénea y constante en todos los subgrupos de pacientes predefinidos en el estudio.

La aparición de estos dos nuevos antiagregantes, más potentes y más rápidos que el clopidogrel ha llevado a que la guía de práctica clínica europea instaurara una indicación preferente de prasugrel y ticagrelor sobre clopidogrel en el tratamiento del SCA, tanto en el SCA sin elevación del ST (SCASEST) [39] como en el SCA con elevación del ST (SCACEST) [40], durante 12 meses.

En el caso del prasugrel existen, sin embargo, importantes restricciones de uso derivadas del diseño del estudio TRITON [36], los resultados negativos del estudio TRILOGY [41], llevado a cabo en pacientes con SCASEST y tratamiento inicial conservador, y la conclusión del estudio ACCOAST [42], que contraindica el pretratamiento con prasugrel en el SCASEST antes de ICP, no solo por la ausencia de mejora de la eficacia con respecto al clopidogrel, sino por el riesgo aumentado de hemorragia mayor que conlleva.

La guía europea establece que se puede emplear prasugrel para todo SCA con anatomía coronaria conocida y estrategia invasiva con ICP, y siempre que estos pacientes no hayan recibido previamente ninguna dosis de clopidogrel. El prasugrel no ofrece beneficio clínico sobre el clopidogrel a los pacientes con SCA tratados médicamente, por lo que no está indicado en estos casos. Además, el prasugrel no puede utilizarse como pretratamiento en el SCASEST antes de ICP [42]; por lo

tanto, no podría darse en las condiciones óptimas que indica la guía lo antes posible añadido al AAS.

Por el contrario, el ticagrelor no presenta ninguna de estas restricciones. Es igual de efectivo disminuyendo la muerte de causas cardiovasculares, el infarto agudo de miocardio, la trombosis del stent y la muerte por cualquier causa en todo tipo de SCA, con y sin elevación del ST, con estrategia terapéutica inicial conservadora o invasiva, independientemente de si han sido pretratados o no con dosis de carga de clopidogrel altas o bajas o con cualquier dosis [43, 44, 45, 46].

Su instauración como terapia antiplaquetaria preferente es, además, irregular y diferente entre los países de la Unión Europea. Cualesquiera que sean las razones de esta situación, corresponde a los profesionales implicados en la atención del SCA identificar a los pacientes que más se benefician del uso preferente de los dos nuevos antiagregantes orales para optimizar su empleo.

La mejor ayuda para alcanzar este objetivo es implementar protocolos comunes de práctica clínica en antiagregantes para evitar la variabilidad clínica interprofesional y, por lo tanto, mejorar la calidad de la atención médica.

1.4.4 Vorapaxar.

Vorapaxar. Es un antagonista competitivo del receptor 1 activado por la proteasa (PAR-1), el principal receptor de la trombina en las plaquetas. La trombina se une al PAR-1, escinde al receptor y le permite unirse al receptor de trombina adyacente, lo que conduce posteriormente a una mayor activación y agregación plaquetaria [47]. Es el primer fármaco de su clase en estar disponible en el mercado. Vorapaxar ha sido aprobado sólo en los Estados Unidos y sólo para pacientes con antecedentes de IAM o con enfermedad arterial periférica.

Vorapaxar se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. La concentración plasmática máxima ocurre dentro de 1-2 horas [48]. Los alimentos no tienen ningún efecto sobre su biodisponibilidad oral. Los metabolitos del vorapaxar son eliminados por el riñón. Se necesitan concentraciones de 5 mg / ml para lograr un bloqueo de por lo menos el 80% de los receptores de trombina. La función plaquetaria se recupera después de 28 días de interrupción del vorapaxar [48].

La transfusión de plaquetas o hemodiálisis no puede revertir el efecto antiplaquetario del vorapaxar [48].

El ensayo TRA 2P-TIMI 50 asignó aleatoriamente 26.449 pacientes con ECV aterosclerótica estable (IAM o accidente cerebrovascular isquémico en los últimos 2 a 12 meses o enfermedad arterial periférica) tratados con al menos otro fármaco antiplaquetario (muy pocos pacientes recibieron ticagrelor o prasugrel) vorapaxar o placebo [49]. A los tres años, los pacientes asignados a vorapaxar tuvieron una reducción significativa del 13% en el punto final compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (9.3 frente a 10.5%).

Además, el vorapaxar se asoció con aumentos significativos de aproximadamente 68 por ciento en sangrado moderado o severo (4.2 contra 2.5%), así como hemorragia intracraneal, particularmente entre el subgrupo de pacientes con ictus previo.

En un análisis de subgrupos preestablecido de 17.779 pacientes con IAM previo (de 2 a 12 semanas), los asignados al vorapaxar tuvieron un riesgo 20% menor de desarrollar el punto final primario (vorapaxar 8.1 vs placebo 9.7%) [50].

Para pacientes con IAM reciente tratados con stent, se prefiere utilizar ticagrelor o prasugrel a clopidogrel y para aquellos tratados con un enfoque conservador, preferimos ticagrelor a clopidogrel o prasugrel.

TRA 2P-TIMI 50 incluyó a pocos pacientes que tomaron cualquiera de estos potentes agentes antiplaquetarios. Por lo tanto, se agregará vorapaxar a la aspirina y al clopidogrel (o solo a la aspirina) en pacientes con historia de IAM, y en particular aquellos con diabetes, que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel y que tienen bajo riesgo de hemorragia [49].

1.5 CONCEPTO DE EVENTO CARDIOVASCULAR

1.5.1 IMPORTANCIA

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte prematura en nuestro país, siendo también una causa importante de invalidez [51]. Es común en la población general, afectando a la mayoría de adultos mayores de 60 años [52]. Aparte del impacto sobre la salud y la calidad de vida, las enfermedades cardiovasculares constituyen el 15% de los costes sanitarios tanto directos como indirectos, así como el 14% de la productividad perdida por mortalidad prematura [53].

El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), integrado por la Guía Europea de Prevención y catorce sociedades científicas españolas y sendos representantes de los Ministerios de Sanidad y Consumo y Ciencia e Innovación Cardiovascular, realizó la adaptación española de la Guía Europea de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) [54] [53].

Esta guía [54] recomienda el modelo SCORE para España de bajo riesgo para la valoración del riesgo cardiovascular. El objetivo es prevenir la mortalidad y morbilidad debidas a las ECV mediante el manejo de sus factores de riesgo en la práctica clínica. La meta

terapéutica para la presión arterial es en general < 140/90 mmHg, pero en pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o ECV el objetivo es 130/80 mmHg. El colesterol debe mantenerse por debajo de 200 mg/dl (cLDL < 130 mg/dl); en los pacientes con ECV o diabetes el objetivo es cLDL <70 mg/dl [55] y la glucosa < 110 mg/dl.

Todos los modelos de riesgo tienen ventajas y desventajas, ningún modelo de riesgo único será apropiado para todos los pacientes [56]. La elección de un modelo de riesgo específico para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular debe individualizarse en función de las características específicas del paciente (por ejemplo, edad, sexo, origen étnico). La mayoría de expertos prefieren el uso de modelos que predicen eventos cardiovasculares extremos, como la muerte, IAM, o ACVA.

En 1948, el *Framingham Heart Study* inició un ambicioso proyecto de investigación cuyo objetivo fue identificar los factores que contribuían a que una persona tuviera una enfermedad cardiovascular. Los investigadores reclutaron 5.209 hombres y mujeres de 30 a 62 años de la ciudad de *Framingham (Massachusetts)*, les hicieron una evaluación basal y después cada dos años. En 1971, reclutaron a una segunda generación (5.124 hijos y parejas de la primera generación).

Durante años (1.200 publicaciones), la monitorización cuidadosa de la población del estudio ha servido para identificar los factores de riesgo cardiovascular mayores (presión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, inactividad física) y para construir unas escalas de riesgo cardiovascular.

La escala de estimación del riesgo coronario (angor, infarto agudo de miocardio, muerte por enfermedad coronaria) predice la evolución a 10 años. Hay escalas separadas para hombres y mujeres y los factores de riesgo utilizados incluyen edad, colesterol total (o cLDL-colesterol), cHDL-colesterol, presión arterial, tabaquismo y diabetes mellitus. Hay

que precisar que esta escala debe aplicarse a personas sin cardiopatía conocida y que el riesgo que predice sólo es de enfermedad coronaria y no de otras enfermedades cardíacas o vasculares.

La puntuación SCORE (ver tabla 1), recomendada en las directrices de la *European Society of Cardiology* para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica, incluyó datos de más de 200.000 pacientes agrupados en estudios de cohorte en 12 países europeos [57]. Un aspecto único de SCORE es que se calcularon puntuaciones de riesgo por separado para las regiones de alto y bajo riesgo de Europa. El valor predictivo de SCORE fue alto en cada cohorte de estudio componente.

SCORE difiere del modelo de riesgo de *Framingham* de dos maneras importantes: estima el riesgo a 10 años de cualquier primer evento aterosclerótico fatal (por ejemplo, accidente cerebrovascular o aneurisma abdominal roto), y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (no sólo las muertes relacionadas con la cardiopatía).

Tabla 1. Score.

		Colesterol total en mg/dl (mmol/l)																				
		MUJERES					EDAD	HOMBRES														
		No fumadoras		Fumadoras				No fumadores		Fumadores												
Presión arterial sistólica (mmHg)	180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	65 años	8	9	10	12	14	15	17	20	23	25
	160	3	3	4	4	6	6	6	7	8	10		9	6	7	8	10	10	12	14	16	19
	140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7		4	4	5	6	7	7	8	9	11	13
	120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
	180	3	3	3	3	3	5	5	6	7	8		60 años	5	6	7	8	9	10	11	13	15
	160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6	3		4	5	5	6	7	8	9	11	13
	140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	2		3	3	4	4	5	5	6	7	9
	120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2		2	2	3	3	3	4	4	5	6
	180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	55 años	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3		2	2	3	3	4	4	5	8	7	8
	140	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	1	2	2	2	3	3	3	4	5
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	50 años	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	2	3	3	4	4	4	5	6	7
	160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
	140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	40 años	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	1	1	1	1	1	1	2	2	
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	1	1	1	1	1	1	1	
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	1	1	1	1	
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
mg/dl		154	193	232	270	309	154	193	232	270	309	154	193	232	270	309	154	193	232	270	309	
mmol/l		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

* Reproducido de la versión original de *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Versión resumida (European Heart Journal 2007;28:2375-414) y texto completo [(European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007;14[suppl 2]:S1-S113),(Rev Esp Cardiol. 2008;61[1]:e1-e49)]. Reproducido con el permiso de la European Society of Cardiology. © 2007 ESC.

VARIABLES DE PREDICCIÓN UTILIZADAS EN SCORE. ESTIMADOR DEL RIESGO DE MUERTE POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

- Edad
- Género
- Colesterol total (mg / dL)
- Colesterol HDL (mg / dL)
- Presión arterial sistólica (mmHg)
- El fumar actual (sí o no)

Si hacemos una comparación entre diferentes estudios de riesgo cardiovascular, se observa un componente importante de los modelos de riesgo multivariante, es que muchos de los factores de riesgo (por ejemplo, edad, hipertensión, cLDL-colesterol sérico) se reconocen produciendo un aumento gradual del riesgo [58]. Además, estos modelos estiman el riesgo de un paciente individual durante los próximos 10 años, a pesar de que los modelos de riesgo se han derivado de grandes estudios basados en la población.

Varios estudios han sugerido que los criterios de *Framingham* sobrestiman o subestiman el riesgo de eventos cardíacos coronarios iniciales en otras poblaciones tales como hombres japoneses e hispanos, pacientes chinos, mujeres nativas americanas, poblaciones europeas y asiáticas y afroamericanos Hombres y mujeres, así como pacientes mayores de 85 años [59, 60].

Estas diferencias se explican en parte por los métodos de investigación utilizados, los procedimientos de adjudicación, los intervalos de tiempo estudiados y el año de las evaluaciones de la línea de base. Múltiples modelos, incluyendo SCORE, se han desarrollado en un intento de proporcionar una mejor predicción exacta para los pacientes europeos.

1.5.2 CLASIFICACION

Como categoría diagnóstica, la Enfermedad cardiovascular incluye cuatro áreas principales:

1-Enfermedad Coronaria, que se manifiesta por infarto agudo de miocardio (IAM), que puede resultar fatal, o no fatal, angina de pecho y / o insuficiencia cardíaca.

2-Enfermedad cerebrovascular manifestada por accidente cerebrovascular fatal, o no fatal (ACVA) y ataque isquémico transitorio (AIT).

3-Enfermedad arterial periférica manifestada por claudicación intermitente e isquemia crítica de extremidades.

4 -Aterosclerosis aórtica y aneurisma torácico o abdominal [52].

1.5.3 PREVENCIÓN

La prevención de la ECV sería un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a la persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de la ECV y las discapacidades asociadas. Es importante realizar un enfoque de por vida para controlar el riesgo cardiovascular. Esto implica que, además de mejorar el estilo de vida y reducir el nivel de los factores de riesgo de los pacientes con ECV establecida y aquellos en riesgo creciente de presentar ECV, se debe animar a las personas sanas de todas las edades a adoptar hábitos de vida saludables.

Todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica deben recibir intervenciones para prevenir un evento posterior [61]. Se denominan intervenciones preventivas secundarias, y dentro de ellas nos encontramos el tratamiento con aspirina o AAS [62].

Otros individuos sin enfermedad cardiovascular establecida también están en alto riesgo de eventos cardiovasculares e incluyen individuos con múltiples factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular o pacientes con enfermedad renal crónica.

Definimos pacientes con alto riesgo como aquellos con un evento cardiovascular previo, así como aquellos cuyo riesgo a 10 años es > 10%. Es probable que estos últimos sujetos incluyan a la mayoría de los pacientes con diabetes y aquellos con enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular estimada en 30-59ml/min/1.73 m² para pacientes de alto riesgo, y <30 ml/min para pacientes de muy alto riesgo [55]. También se incluirán los que estén diagnosticados de síndrome

metabólico, la constelación de abdomen Obesidad, hipertensión, diabetes y dislipidemia, que también se conoce como síndrome de resistencia a la insulina. En todos los sujetos sin un evento cardiovascular previo, las intervenciones preventivas se etiquetan como primarias.

Para cuantificar el riesgo cardiovascular (RCV) las guías Europeas proponen la función SCORE, pero en España también existen diferentes funciones adaptadas y desarrolladas: REGICOR [63], FRESCO [64] y ERICE [65]. La mayoría de comunidades autónomas utiliza el SCORE, pero en otras se utiliza la función REGICOR e incluso *Framingham* [66].

Dentro de los factores de riesgo, que provocan un evento cardiovascular, se podrá actuar sobre ellos, para intentar evitar que se repita, o que se produzca por primera vez. Sobre todos se podrá actuar, pero en este apartado, tan importante como la labor del médico, será la concienciación del paciente en intentar controlar estos factores. Sin la colaboración conjunta de médico y paciente será imposible conseguir una mejora en la calidad de vida y evitar esta serie de eventos, que en muchos casos son mortales.

1.5.3.1 Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser a su vez no modificables o modificables. Entre los primeros se encuentra el sexo, la edad, la genética y la raza. Entre los que sí se pueden controlar y modificar, destacan el tabaco, la inactividad física, la obesidad, el colesterol, la tensión arterial y la diabetes. Como consecuencia de estos factores se produce un daño en los vasos sanguíneos, muchas veces irreversible. Existen [67] otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) llamados emergentes como la lipoproteína A, la Proteína c reactiva, la homocisteína y el fibrinógeno [53].

En el estudio mundial INTERHEART de pacientes de 52 países, los factores de riesgo modificables representaron más del 90% del riesgo atribuible a la población de un primer evento cardiovascular en forma de IAM [68].

1.5.3.1.1 FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

1.5.3.1.1.1 Edad y sexo

La incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta después de los 45 años en los varones y de los 55 años en las mujeres. El porcentaje de muerte por enfermedad coronaria en varones aumenta con la edad un 12% entre los 35-45 años y hasta un 27% entre 65-74 años. En mujeres alcanza un 23% en edades comprendidas entre 65-74 años [53].

La edad cambia la gravedad de los factores de RCV, en personas jóvenes, el tabaquismo y el sexo son los principales factores, mientras en la población adulta, la HTA, la DLP y la diabetes tienen mayor relevancia [53].

Las mujeres desarrollan enfermedad cardiovascular 10 años más tarde que los varones, siendo el pronóstico peor en aquellas. Las mujeres presentan mayor frecuencia de infartos cerebrales (Ictus), insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular, generalmente asociada a la menopausia [69].

Para muchos adultos mayores, mantener una alta calidad de vida puede ser más importante que la cantidad de vida. Estos problemas deben ser considerados por el médico y cada uno de sus pacientes.

1.5.3.1.1.2 Raza

La raza negra se asocia a mayor frecuencia de ECV, probablemente debido a la mayor prevalencia de HTA maligna [70].

1.5.3.1.1.3 Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular sobre todo coronaria, en fase precoz antes de los 55 años para hombres y 65 años para las mujeres, tiene un RCV aumentado, tanto más cuanto más precoz ha acontecido el antecedente familiar y cuanto mayor es el número de miembros afectados.

1.5.3.1.2 FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

1.5.3.1.2.1 Hipertensión arterial

Es un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca y renal. El tratamiento de la hipertensión arterial se ha asociado a una reducción del 35 - 40% del riesgo de accidente cerebrovascular y al menos a una reducción del 16% del riesgo de infarto de miocardio.

Todas las guías clínicas sobre el control de la HTA recomiendan un tratamiento precoz y agresivo para conseguir reducir la morbimortalidad cardiovascular. Como control óptimo de la PA se considera por debajo de 140/90 mmHg. En individuos con enfermedad cardiovascular previa, diabetes o enfermedad renal se recomienda 130/80 mmHg.

La publicación de las nuevas guías de hipertensión EHS/ESC en Junio de 2013, han modificado estos valores, así en paciente diabéticos la

presión arterial sería 140/85 mm/Hg y en riesgo cardiovascular alto y en nefropatía diabética con albumina en orina la PAS < 130 mmHg [71].

Además, ciertas enfermedades subyacentes justifican el uso de fármacos antihipertensivos específicos, independientemente de su efecto sobre la presión sanguínea. La mayoría de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, especialmente aquellos con diabetes o síndrome metabólico, deben ser tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARA II), así como un bloqueador beta independiente del control de la presión arterial. Los pacientes con angina estable pueden requerir terapia con un bloqueador beta o bloqueador de los canales de calcio para el control de los síntomas.

1.5.3.1.2.2 Dislipidemia

Es el concepto donde se asocia tanto las hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL. Los niveles elevados de cLDL y triglicéridos, así como los bajos niveles de cHDL, se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

La DLP es uno de los FR con mayor asociación con las enfermedades cardiovasculares [68]. Grandes ensayos aleatorios de prevención secundaria han demostrado el beneficio de la reducción de lípidos con la terapia de estatinas en los riesgos posteriores de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACVA) y otros eventos cardiovasculares [72]. Las estatinas mejoran los resultados en una amplia gama de niveles basales de cLDL en pacientes con ECV establecida o en aquellos pacientes de alto riesgo.

La terapia con estatinas disminuye el riesgo de muerte en un 15 a 20% y reduce aún más el riesgo de eventos cardiovasculares no fatales. Las

reducciones en el riesgo de accidente cerebrovascular pueden ser tan altas como 30% sobre una amplia gama de valores de lípidos [73].

La *American Heart Association*, recomienda que todos los adultos con una amplia gama de eventos oclusivos previos de ECV se prescriban dosis basadas en evidencia de una estatina de alta potencia. Esta recomendación es independiente del nivel de cLDL del paciente.

Otros expertos, sin embargo, sienten que el tratamiento a unos niveles óptimos de cLDL es una opción razonable. Después de un síndrome coronario agudo, se recomienda a los pacientes que sean tratados con terapia intensiva de estatinas tan pronto como sea posible después del diagnóstico.

Para los pacientes con ECV establecida en los que las dosis basadas en evidencia de estatinas de alta potencia no son suficientes, las posibles opciones incluyen la adición de otros agentes hipolipemiantes como fibratos, o ezetimiba. Entre estas terapias que se asocian a las estatinas, sólo se ha demostrado que la ezetimiba agrega un beneficio pequeño pero estadísticamente significativo en los eventos clínicos de ECV. Con IMPROVE-IT, finalmente ha aparecido el estudio clínicamente relevante sobre la reducción de los niveles de colesterol con ezetimiba añadida a una estatina (simvastatina), en el que se ha demostrado una mejoría pronóstica a pesar de partir con unos niveles LDL basales bajos [74].

1.5.3.1.2.3 Diabetes Mellitus

La diabetes constituye uno de los principales motivos de muerte en el mundo y ocupa un papel central como factor de riesgo de las ECV. El 65% de los diabéticos fallecen a consecuencia de una enfermedad CV, en parte debido a la propia diabetes (el riesgo CV se multiplica por dos en hombres y por cuatro en mujeres), pero también debido a su

frecuente asociación con otro FRCV como son la hipertensión la dislipemia y la obesidad [75].

En múltiples estudios ha quedado demostrado que los diabéticos presentan un RCV elevado [76], aunque sin llegar al nivel de pacientes no diabéticos que padecen una enfermedad coronaria, por lo que se recomienda actuar agresivamente sobre todos los FRCV, persiguiendo los mismos objetivos de control que en prevención secundaria.

Las directrices de la *American Heart Association* no son una recomendación fuerte para un objetivo específico de HbA1c, sino que enfatiza la importancia de las modificaciones del estilo de vida y la atención coordinada entre el médico de cabecera y / o endocrinólogo y el cardiólogo [62].

1.5.3.1.2.4 *Tabaquismo*

El tabaco es uno de los principales factores de riesgo y una de las causas más importantes de muerte prematura que se puede prevenir. El consumo en nuestro país es muy elevado.

Los efectos negativos del tabaco se incrementan con el número de cigarrillos diarios y la antigüedad. Los mecanismos nocivos son sistémicos, vasculares y protrombogénicos. Los componentes perniciosos son la nicotina y el monóxido de carbono, esta última forma la carboxihemoglobina interfiriendo en la capacidad transportadora de oxígeno [53].

En los fumadores las lipoproteínas también se alteran, los valores de colesterol total, cLDL, TG son mayores, mientras que el cHDL desciende, las LDL son más pequeñas, densas y susceptibles a la oxidación, esto lleva consigo un añadido RCV [77].

El abandono del tabaco produce beneficios estadísticamente significativos y clínicamente importantes sobre las enfermedades cardiovasculares (ECV), comenzando en cuestión de meses y llegando al no fumador en tres a cinco años. Estos beneficios se han demostrado en la prevención secundaria y primaria.

1.5.3.1.2.5 Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para la cardiopatía coronaria en hombres y mujeres [78]. El aumento del riesgo se observa con el aumento del peso dentro del rango "normal", pero es más pronunciado con la obesidad.

La obesidad, en particular la obesidad central o abdominal, se asocia con un aumento del riesgo de ECV y es quizás el segundo después del consumo de tabaco como una de las principales causas evitables de muerte prematura. Los beneficios de la reducción de peso son difíciles de detectar, tal vez porque entre el 90% de los sujetos que tienen éxito en la pérdida de peso, sólo el 10% mantiene el peso perdido.

Se ha sugerido que el control de la obesidad eliminaría el 48% de la hipertensión arterial. En promedio, la presión arterial baja de 0.5 a 2.0 mmHg por cada kg de peso que se pierde [79]. Además, una disminución sostenida de 4 a 5 mmHg en la presión arterial entre aquellos con PA sistólica >140 o PA diastólica >90 conduce a reducciones estadísticamente significativas y clínicamente importantes de un accidente cerebrovascular de 42% y de 14% en IAM.

Para luchar contra la obesidad habrá que hacer hincapié en modificar estilos de vida y en dietas que estén controladas y supervisadas por profesionales. Individuos que se deciden por dietas saludables

experimentan menores índices de eventos cardiovasculares. Las pruebas aleatorias emergentes sugieren que las intervenciones dietéticas, en particular una dieta mediterránea, mejoran los resultados en pacientes con ECV establecida [80].

Las directrices de 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre la prevención de las ECV (tanto primarias como secundarias) hacen una fuerte recomendación para una dieta saludable, que se define con las siguientes características: ácidos grasos saturados <10 por ciento de la ingesta total de energía; Tan poco como sea posible de ácidos grasos insaturados; 30 a 45 g de fibra por día; 200 g de fruta por día; 200 g de verduras al día. Y el pescado al menos dos veces por semana, uno de los cuales debe ser pescado graso [81].

1.5.3.1.2.6 Sedentarismo

Las personas de cualquier edad y condición que practican actividad física regularmente tienen menos riesgo de complicaciones y de mortalidad cardiovascular. Este efecto es debido a la influencia favorable del ejercicio habitual sobre muchos factores de RCV (HTA, aumento de HDL, peso y diabetes) y a la mejora de la capacidad física y la salud mental [82].

Un metaanálisis de 2005 incluyó 11 ensayos aleatorios de 2.285 pacientes con enfermedad coronaria a los que se les propuso ejercer la rehabilitación o no [83]. El ejercicio se asoció con una reducción significativa del 28 por ciento en la mortalidad por todas las causas.

La AHA, elaboró en 2011 una guía sobre la prevención secundaria, que recomendaba que antes de iniciar un programa de ejercicios, todos los pacientes deben someterse a evaluación de riesgos con una historia de

actividad física y/o una prueba de ejercicio [61]. El riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el ejercicio es extremadamente bajo (5-17 fallecimientos/millón/año, según la intensidad del mismo) en adultos aparentemente sanos [84].

El estilo de vida sedentario, en consecuencia, está considerado como uno de los factores de riesgo principales de ECV y en las guías europeas se recomienda la práctica de ejercicio aerobio a todos los adultos sanos de cualquier edad.

1.5.3.1.3 NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se han propuesto nuevos factores de riesgo capaces de predecir ECV [67]. Entre éstos se mencionan marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, factores relacionados con las plaquetas o con los lípidos como la lipoproteína a (Lp(a)) y la homocisteína.

Algunos expertos sugieren evaluar la respuesta de la **PCR** después de una terapia con estatinas óptima e implementar un tratamiento adicional para reducir la elevación de la PCR en suero. Este enfoque se basa en parte en los análisis de subgrupos de PROVE IT-TIMI 22 en los que los pacientes con valores de PCR séricos ≥ 2 mg/L, presentaron mayores riesgos de eventos cardiovasculares que aquellos con niveles más bajos (3,9 versus 2,8 por 100 pacientes-año) [85, 86].

La **homocisteína** se considera otro factor de RCV emergente, a pesar del hecho de que se esté estudiando acerca de ella desde hace más de 30 años. Los pacientes con hiperhomocisteinemia, hipertensos y niveles elevados de monocitos en sangre, podrían representar un grupo de mayor RCV y, consecuentemente, requerir un tratamiento más agresivo [87].

Otro factor de RCV emergente es el **fibrinógeno**, los pacientes hipertensos presentan un incremento de los niveles de fibrinógeno, derivándose en un incremento del RCV. En varios estudios prospectivos se ha identificado el fibrinógeno como un factor de RCV independiente [88, 89].

La cantidad de **Lipoproteína a** está determinada genéticamente y puede variar mucho. En la mayoría de los individuos alrededor del 6% del colesterol circulante es transportado por la Lp (a) [90].

Los niveles séricos elevados de Lp (a), constituyen un factor de RCV, aumentando un 70% la posibilidad de sufrir ECV [91].

1.5.4 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ECV se basará en el conjunto de síntomas y signos clínicos que lo acompañan. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento serán claves en este tipo de eventos.

1.5.4.1 SCA

Si el síndrome coronario agudo (SCA) es el diagnóstico principal, la evaluación inicial y las intervenciones deben realizarse rápidamente. Debe tenerse cuidado en la evaluación de posibles SCA en mujeres, diabéticos y ancianos, que tienen más probabilidades de presentar síntomas "atípicos" incluso en presencia de isquemia coronaria aguda [92].

El protocolo específico para el dolor torácico debe aplicarse si la historia o los síntomas sugieren una isquemia aguda. El momento de la evaluación inicial, incluido el electrocardiograma (ECG), y el tratamiento preliminar de un paciente con posible isquemia coronaria aguda es idealmente 10 minutos después de la presentación [93].

Durante la fase de evaluación inicial, se deben realizar los siguientes pasos para cualquier paciente con riesgo significativo de SCA:

- Evaluación de las vías respiratorias, la respiración y la circulación
- Antecedentes preliminares y exámenes obtenidos
- ECG de 12 derivaciones interpretado
- Equipo de reanimación traído a la cabecera
- Monitor cardíaco conectado al paciente
- Oxígeno dado como necesario
- Acceso IV, con extracción de sangre para analítica general:
 - Hemograma
 - Bioquímica completa
 - Mioglobina: es, quizás, el marcador más precoz en el infarto de miocardio, pero tiene el inconveniente de ser muy fugaz ya que desaparece en 24 h y además de su falta de especificidad.
 - Troponinas I y T: son también relativamente precoces, se elevan a partir de las 4 a 6 horas del inicio de los síntomas, son muy específicas y pueden detectarse en plasma hasta 10-14 días postinfarto.
 - Muestras para CK y CK-MB o Troponina T al ingreso, y a las 24 horas del ingreso podría ser una pauta suficiente.

-Coagulación

-Gasometría arterial si disnea

- Aspirina 325 mg administrada
- Nitratos administrados (a menos que estén contraindicados).

Una vez diagnosticado y estabilizado, el paciente ingresará en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en Cardiología, dependiendo de la

necesidad de un tratamiento urgente o no, y la disponibilidad de unidades de cada centro.

La primera decisión tras el ingreso es la de plantearse el tipo de estrategia con el paciente: farmacológica o intervencionista. La elección de una u otra estrategia debe estar basada en la estricta valoración conjunta de los criterios de riesgo (muerte o episodios isquémicos) y de seguridad, tanto en la posibilidad de hemorragia como en la del riesgo que la realización de cada técnica tiene para cada paciente.

Del conjunto de la valoración de riesgo/seguridad se derivará la individualización de la estrategia a seguir. Parece evidente que ya que se trata de una enfermedad con 2 componentes fisiopatológicos, la placa aterosclerótica y el trombo que la ocluye, también el tratamiento será más eficaz si lo es de ambos componentes. La evolución del paciente será mejor si resolvemos el aspecto trombótico y el oclusivo y no sólo uno de ellos.

En la elección del tratamiento es importante reflexionar sobre el hecho de que placas muy estenosantes y crónicas raras veces se rompen y generan SCA, mientras que lesiones muy vulnerables, no siempre muy estenóticas, son las que se rompen y generan el trombo causante de la clínica.

Parece que el tratamiento invasivo es más beneficioso que sólo el tratamiento médico. Lo que está todavía siendo dilucidado es el momento óptimo de realizar el cateterismo y en qué medida el tratamiento médico previo puede mejorar los resultados de la potencial angioplastia posterior [93]. El concepto farmacológico implica que la indicación es de tratamiento médico, y sólo si la clínica lo demanda se realizará intervencionismo. El concepto intervencionista implica la realización de cateterismo, independientemente de la evolución, en 24-48h.

La realización de angioplastia se ha postulado como el mejor tratamiento para los SCA, siempre que se realice en el tiempo adecuado. El

tratamiento médico asociado es imprescindible, debe seguirse en el 100% de los casos [93].

Consideramos que todos los pacientes diagnosticados de SCASEST deben recibir tratamiento farmacológico. Éste incluye antiagregación, anticoagulación, antiisquemia y otros. La utilización de estos fármacos tiene algunas diferencias si la estrategia inicial es intervencionista o no. Nuestra recomendación es que el 100% de los pacientes debe recibir tratamiento antitrombótico.

1.5.4.2 ACVA

Nos encontramos con dos grandes categorías de accidente cerebrovascular, por una parte la hemorragia se caracteriza por sangrado dentro de la cavidad craneal cerrada, mientras que la isquemia se caracteriza por ausencia de sangre para suministrar una cantidad adecuada de oxígeno y nutrientes a una parte del cerebro [94].

Cada una de estas categorías puede dividirse en subtipos que tienen causas algo diferentes, cuadros clínicos, cursos clínicos, resultados y estrategias de tratamiento.

A modo de ejemplo, la hemorragia intracraneal puede ser causada por hemorragia intracerebral (HIC), también llamada hemorragia parenquimatosa, que implica sangrado directamente en el tejido cerebral y hemorragia subaracnoidea (HSA), que implica sangrado en el líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro y la médula espinal [94].

El accidente cerebrovascular se clasifica en los siguientes subtipos: hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea e isquemia cerebral debida a trombosis, embolia o hipoperfusión sistémica.

1.5.4.2.1 Hemorragia Intracerebral y Hemorragia Subaracnoidea.

El sangrado en la hemorragia intracerebral (HIC) se deriva generalmente de arteriolas o pequeñas arterias. La hemorragia es directamente en el cerebro, formando un hematoma localizado que se extiende a lo largo de las vías de materia blanca. La acumulación de sangre ocurre durante minutos u horas y los síntomas neurológicos suelen aumentar gradualmente en unos minutos o unas pocas horas.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) provocada por la ruptura de un aneurisma libera sangre directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) bajo presión arterial. La sangre se propaga rápidamente dentro del LCR, aumentando rápidamente la presión intracraneal, provocando la muerte o un coma profundo si el sangrado continúa. La hemorragia por lo general dura sólo unos segundos, pero volver a sangrar es muy común.

Los síntomas de la HSA comienzan abruptamente en contraste con el inicio más gradual de HIC. El aumento repentino de la presión provoca el cese de la actividad (por ejemplo, pérdida de memoria). El dolor de cabeza es un síntoma invariable y generalmente es instantáneamente severo y generalizado. Normalmente no hay signos neurológicos focales importantes a menos que el sangrado ocurra en el cerebro y el LCR al mismo tiempo (hemorragia meningocerebral).

1.5.4.2.2 Isquemia cerebral.

Los tres subtipos principales de la isquemia cerebral son trombosis, embolia e hipoperfusión.

- La **trombosis** generalmente se refiere a la obstrucción *in situ* local de una arteria. La obstrucción puede deberse a enfermedad de la pared arterial, como aterosclerosis, disección o displasia fibromuscular; Puede haber o no una trombosis superpuesta. Los accidentes

cerebrovasculares trombóticos pueden afectar a vasos grandes o pequeños. La aterosclerosis es con mucho la causa más común de enfermedad local *in situ* dentro de las grandes arterias extracraneales e intracraneales que abastecen al cerebro.

- La **embolia** se refiere a pequeños émbolos originados en otras partes que bloquean el acceso arterial a una región cerebral particular. Los derrames embólicos pueden surgir de una fuente en el corazón, aorta o vasos grandes. El émbolo de repente bloquea el sitio receptor, de modo que el inicio de los síntomas es abrupta, y generalmente máxima al comienzo. A diferencia de la trombosis, múltiples sitios dentro de diferentes territorios vasculares pueden verse afectados cuando la fuente es el corazón (por ejemplo, apéndice auricular izquierdo o trombo ventricular izquierdo) o aorta.

- La **hipoperfusión sistémica** es un problema circulatorio más general, que se manifiesta en el cerebro y en más de un órgano. La reducción del flujo sanguíneo cerebral es más global en pacientes con hipoperfusión sistémica y no afecta a regiones aisladas. Los síntomas de disfunción cerebral suelen ser difusos y no focales en contraste con las otras dos categorías de isquemia. Los signos neurológicos son típicamente bilaterales, aunque pueden ser asimétricos cuando existe una enfermedad oclusiva vascular craneocerebral asimétrica preexistente.

1.5.4.2.3 Síntomas Característicos.

Muchas características de la historia y del examen físico sugieren ciertos subtipos de ACVA. Este diagnóstico clínico presuntivo requiere confirmación por imágenes cerebrales y vasculares.

El elemento histórico más importante para la diferenciación de los subtipos de ACVA es el ritmo y curso de los síntomas y signos y su compensación. Cada subtipo tiene un curso característico [95]:

- La hemorragia intracerebral no mejora durante el período inicial; progresa gradualmente durante minutos o pocas horas.
- Los accidentes cerebrovasculares embólicos ocurren con mayor frecuencia. Los déficits indican pérdida focal de la función cerebral que suele ser máxima al inicio. La recuperación rápida también favorece la embolia.
- Los síntomas relacionados con la trombosis a menudo fluctúan, variando entre normales y anormales, o progresando de manera escalonada con algunos períodos de mejoría.
- La HSA se desarrolla bruscamente. La disfunción cerebral focal es menos común.

Los pacientes a menudo no aportan información específica con respecto al curso de los síntomas neurológicos. A menudo se pregunta si el paciente podía caminar, hablar, usar el teléfono, usar la mano, etc., como los acontecimientos desarrollados después de que se produjeran los primeros síntomas.

El empeoramiento neurológico después del accidente cerebrovascular isquémico agudo no es infrecuente. En un gran estudio prospectivo realizado por Weimar en 2005, observó que el deterioro neurológico durante la fase aguda (48 a 72 horas desde el inicio) de la isquemia cerebral se produjo en 256 (13%) de 1964 pacientes [96]. El deterioro se relacionó principalmente con infarto progresivo, aumento de la presión intracraneal, isquemia cerebral recurrente y hemorragia parenquimatosa secundaria.

- La mayoría de los accidentes cerebrovasculares trombóticos y embólicos relacionados con la aterosclerosis ocurren en pacientes mayores. Las personas menores de 40 años rara vez tienen aterosclerosis severa a menos que también tengan importantes factores de riesgo como diabetes, hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo o una fuerte historia familiar.

Por el contrario, las hemorragias (tanto HCl y HSA) son comunes en adolescentes y adultos jóvenes [95]. La embolia de origen cardiaco es también común en los jóvenes que se sabe que tienen enfermedad cardíaca.

La enfermedad cardíaca, incluyendo la fibrilación auricular, la enfermedad valvular, el infarto de miocardio reciente y la endocarditis, aumenta la probabilidad de un accidente cerebrovascular por embolismo. De éstos, la fibrilación auricular es la más prevalente, causando casi la mitad de todos los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos. El riesgo de accidente cerebrovascular parece ser mucho mayor después del IAM, en particular en los primeros 30 días.

1.5.5 TRATAMIENTO

En la prevención secundaria de ECV, las terapias beneficiosas y estadísticamente significativas incluyen estatinas, aspirina, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina. En algunos contextos clínicos, puede estar justificado un bloqueador de receptores de plaquetas P2Y12 y warfarina. En España el antiacoagulante que se usa es el acenocumarol.

1.5.5.1 *Terapia antitrombótica*

1.5.5.1.1 *Terapia antiplaquetaria.*

La terapia antiplaquetaria a largo plazo con aspirina reduce el riesgo de IAM posterior, ACVA y muerte vascular en pacientes con una amplia gama de manifestaciones de ECV oclusiva.

La monoterapia con un bloqueador del receptor plaquetario P2Y12 (ej. clopidogrel) mejora los resultados en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y es particularmente beneficioso en aproximadamente el 5% de los pacientes que no pueden tolerar la aspirina [96]. Además, la monoterapia con clopidogrel puede ser eficaz en pacientes con accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

La hipótesis de que la adición de un bloqueador de los receptores P2Y12 como el clopidogrel se agrega al beneficio de la aspirina en el tratamiento a largo plazo se ensayó en el estudio CHARISMA, en el que se asignaron aleatoriamente 15.603 pacientes estables con ECV clínicamente evidente o múltiples factores de riesgo aterotrombóticos (75 a 162 mg / día) más clopidogrel (75 mg / día) o placebo [98]. La terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel se asoció con un aumento significativo de la hemorragia moderada (2.1 versus 1.3%) y un posible pero no significativo aumento de la hemorragia severa (1.7 versus 1.3%).

La terapia antiplaquetaria dual a largo plazo con aspirina y un bloqueador de los receptores plaquetarios P2Y12 (ej. clopidogrel), mejora los resultados en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo o que han sido sometidos a colocación de *stents* coronarios.

1.5.5.1.2 Terapia Anticoagulante

Para la mayoría de los pacientes con ECV no se recomienda tratamiento anticoagulante si están tomando terapia antiplaquetaria [98]. Sin embargo, hay evidencia de que la terapia anticoagulante es mejor que la aspirina para la prevención de eventos de cardiopatía isquémica. Por ejemplo, en un metanálisis de seis ensayos realizado por Anand y Yusuf [99] en 2003, (4155 pacientes con enfermedad arterial coronaria), en comparación con la aspirina sola, los asignados a warfarina tuvieron una reducción significativa en el riesgo de muerte, IAM, o ACVA (13.5 frente

a 16.3) [100]. Sin embargo, también experimentaron un aumento de 2.1 veces en el sangrado mayor.

La anticoagulación a largo plazo añadida a la terapia antiplaquetaria puede mejorar los resultados de la enfermedad cardíaca isquémica en algunos pacientes con enfermedad coronaria, pero aumenta el riesgo de sangrado mayor.

Existen varias condiciones de alto riesgo para las que se indica el uso simultáneo de anticoagulación oral crónica y terapia antiplaquetaria dual, que se denomina triple terapia antitrombótica oral:

- Fibrilación auricular crónica.
Hay una falta considerable de adhesión a las guías al otorgar anticoagulación y terapia antiplaquetaria a pacientes con fibrilación auricular (3 de 5 pacientes). Se necesitan estudios cualitativos para determinar las causas de esta no adherencia y promover programas de capacitación para disminuir su magnitud y, en consecuencia, reducir la incidencia de eventos tromboembólicos. [101].
- Válvulas cardíacas protésicas.
- Prevención o tratamiento del tromboembolismo venoso, como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

1.5.5.2 Beta Bloqueantes

En pacientes con IAM o en aquellos con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica, los betabloqueantes disminuyen la mortalidad y, a menos que estén contraindicados, deben ser parte de la terapia de rutina [102]. Los beta-bloqueantes son eficaces para reducir la gravedad y la frecuencia de los ataques anginosos en pacientes con cardiopatía isquémica estable y deben utilizarse para este propósito.

Sin embargo, no existe evidencia de alta calidad de que el uso de beta bloqueantes disminuya el riesgo de muerte en pacientes con

enfermedad coronaria estable en ausencia de IAM o insuficiencia cardíaca reciente.

1.5.5.3 Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Alrededor del 80% de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se beneficiarán del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o del bloqueador de los receptores de la angiotensina (ARA-II).

Las indicaciones más comunes van desde el control de la presión arterial hasta el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del 40 por ciento, la diabetes y la enfermedad renal proteinúrica [103].

Entre los pacientes con un riesgo muy alto de eventos cardiovasculares, como los que tienen infarto de miocardio reciente, los IECAs y los ARA-II disminuyen la mortalidad cardiovascular. Otros individuos de alto riesgo incluyen aquellos con diabetes, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca. En estos pacientes de alto riesgo, se ha planteado la hipótesis de que los IECAs y los ARA-II tienen efectos cardioprotectores independientes de la disminución de la presión arterial. Los IECAs también pueden ser un fármaco de primera elección para controlar la presión arterial en pacientes con síndrome metabólico y diabético sin IAM previo.

La evidencia de beneficio en pacientes con cardiopatía isquémica estable con un riesgo relativamente bajo es mucho menos convincente. Aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida puede no tener una de las indicaciones claras anteriores. Estos individuos han alcanzado la presión arterial objetivo sin esta categoría de fármaco por lo que su indicación de beneficio no está claro.

1.5.5.4 Antagonistas de la Aldosterona

La AHA al tratar la prevención secundaria, recomienda el bloqueo de la aldosterona para pacientes post-IAM sin disfunción renal significativa o hipercalcemia que están recibiendo dosis terapéuticas de un IECA y un beta-bloqueante y que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y que tienen diabetes o insuficiencia cardíaca [61].

1.6- GUIAS PRÁCTICAS PARA ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA.

1.6.1- Guía para manejo SCASEST.

La guía para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del ST (SCASEST), elaborada en 2011 por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), está avalada por la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

El Comité de Guías de Práctica Clínica de la SEC formó un grupo de trabajo con expertos cardiólogos propuestos por las Secciones de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias, Hemodinámica y Cardiología Clínica de la SEC, con el objetivo de comentar las recomendaciones y evidencias aportadas por la nueva guía para el manejo del SCASEST.

- Recomendación de utilizar ticagrelor en los pacientes de riesgo moderado o alto para eventos isquémicos, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel y aquellos con anatomía coronaria no conocida.
- Recomendación de utilizar prasugrel en los pacientes que no hayan tomado previamente un inhibidor de P2Y12 con anatomía coronaria conocida y candidatos a intervención coronaria

percútanea (ICP), a menos que haya riesgo de sangrado amenazante para la vida u otras contraindicaciones

- Recomendación de reservar el clopidogrel para los pacientes que no puedan tomar prasugrel o ticagrelor.

La guía hace una clara apuesta por los nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂. El clopidogrel queda relegado a los pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel. Esta recomendación se justifica con la exposición detallada de los resultados del TRITON TIMI-38 [36] y del PLATO [38], estudios que muestran la superioridad del prasugrel y del ticagrelor, respectivamente, frente al clopidogrel.

Se debe tener en cuenta que ambos estudios incluyeron a pacientes con y sin elevación del ST y que se realizaron en poblaciones bien diferenciadas, lo que limita la extrapolación de sus resultados a una guía exclusiva de SCASEST.

Por otro lado, la dificultad para establecer comparaciones entre prasugrel y ticagrelor choca con la necesidad del clínico de recurrir a algún tipo de recomendación para su práctica diaria. Con limitaciones y basándose en evidencias indirectas, se intuye que el prasugrel es especialmente beneficioso en diabéticos tratados con ICP y en la prevención de la trombosis del stent, mientras que el ticagrelor, gracias al diseño y los resultados del PLATO [38], se presenta como alternativa al clopidogrel en cualquier paciente con SCASEST.

La farmacocinética del ticagrelor parece conferirle además un menor riesgo hemorrágico, sobre todo en candidatos a cirugía cardiaca, aunque cabe destacar que las hemorragias no quirúrgicas fueron similares con prasugrel o ticagrelor en ambos estudios.

A falta de un estudio que los compare, no se encuentran argumentos sólidos para preferir uno sobre el otro. Por razones fundamentalmente de coste, parecería razonable que cada centro elija uno de ellos y comience a utilizarlo en situaciones clínicas con relación coste-beneficio más favorable.

1.6.2- Guía para manejo de SCACEST.

La guía europea de revascularización coronaria recomienda añadir al AAS un inhibidor del ADP en el primer contacto médico [104]. En este sentido, el estudio ATLANTIC [105] ha demostrado que el uso prehospitalario de ticagrelor en SCACEST es seguro, aunque sin mejora en la perfusión previa a ICP pero sí en la incidencia de trombosis del stent.

Básicamente, para la elección del fármaco consideramos en primer lugar el tipo de revascularización o que no se realice.

Así, si el tratamiento que se ha llevado a cabo es la trombolisis, debemos utilizar clopidogrel, dado que no existen datos que avalen el uso de los nuevos antiagregantes asociado a fibrinólisis. En el caso hipotético de que no se haya realizado revascularización alguna, hecho que desgraciadamente aún se produce, debemos decantarnos por el ticagrelor, puesto que no se ha demostrado beneficio del prasugrel en pacientes no sometidos a ICP y debe utilizarse preferentemente un nuevo antiagregante antes que clopidogrel.

Si, por el contrario, se realiza ICP primario, debemos tener en cuenta un segundo hecho para la elección del antiagregante correcto: el pretratamiento con clopidogrel. De esta forma, si el paciente ha recibido tratamiento previo con clopidogrel, el fármaco antiplaquetario de elección es el ticagrelor. Si, por el contrario, el paciente no ha recibido ninguna dosis previa de clopidogrel, podemos elegir prasugrel o ticagrelor, teniendo siempre en cuenta que el prasugrel presenta, como ya se ha comentado, más restricciones de uso que el ticagrelor, que recientemente ha demostrado ser eficaz también en polvo tras triturar los comprimidos para su uso por sonda nasogástrica [106].

1.6.3- Guía para manejo del ACVA.

En la fase aguda de la isquemia cerebral el único antiagregante estudiado es la aspirina. El *International Stroke Trial* (IST) [107] y el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST) [108] demuestran un efecto beneficioso de la administración de aspirina a dosis de 300 mg/día dentro de las primeras 48 horas y durante dos semanas, en la evolución de los pacientes a los 6 meses, así como reducción de recidivas precoces y de mortalidad. El meta-análisis de ambos estudios muestra una reducción absoluta del 0,7% en la tasa de recurrencias y del 0.4% en la de mortalidad. El incremento de hemorragias es del 0.2%. El beneficio global es una reducción absoluta del 0.9% en el riesgo de muerte o recurrencia [109].

Otros fármacos antiagregantes administrados por vía intravenosa como el abciximab o tirofibrán se han estudiado en monoterapia o en combinación con trombólisis para conseguir recanalización arterial en el infarto cerebral agudo [110]. Pese a los primeros resultados esperanzadores, los ensayos clínicos con abciximab en las primeras 6 horas tras el ictus, muestran un aumento de la tasa de hemorragias en los pacientes tratados.

En todos los ensayos clínicos con trombólisis, la administración de cualquier fármaco antitrombótico se demoró hasta pasadas 24 horas desde la administración del trombolítico, por lo que actualmente esta sigue siendo la pauta recomendada.

1.6.3.1 Código Ictus.

Se denomina Código Ictus al protocolo de actuación basado en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas de un ictus, de posible naturaleza isquémica, con la consiguiente priorización de cuidados y traslado inmediato de aquellos pacientes candidatos para terapia de

reperfusión. Estos pacientes deben ser atendidos durante su fase aguda en hospitales que dispongan de los facultativos y de los medios diagnósticos y terapéuticos que el paciente requiera en cada momento. En función de los recursos y población atendida los hospitales se estructuran en tres tipos:

- Hospitales con Equipos de Ictus. Es el caso de nuestro hospital que carece de guardia de neurología 24 horas. En nuestro servicio contamos con un protocolo de teleictus, conjuntamente con el servicio de Neurología, Radiología y UCI. Disponemos de un Box adecuado para comunicar por videoconferencia con el Neurólogo del Hospital de referencia cuando no se encuentra el Neurólogo de presencia en nuestro hospital, que ocurre a partir de las 15.00h.
- Hospitales con Unidades de Ictus. Cuentan con todos los medios y con Neurólogo de Guardia 24 horas para administrar cualquier tratamiento en fase aguda.
- Hospitales de referencia para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Además de disponer de unidades de ictus agudos tendrán que garantizar atención a pacientes en régimen de cuidados intermedios y la ejecución de técnicas complejas.

El conjunto de hospitales de una determinada zona geográfica deberá disponer de un protocolo interhospitalario que determine la utilización de los recursos sanitarios, así como el intercambio de pacientes si estuviera indicado.

Serán pacientes candidatos aquellos con sospecha clínica de ictus isquémico, con un déficit neurológico medible según la escala NIHSS, y con un inicio de los síntomas reciente. Sería un tiempo no mayor de 4.5 horas desde que comienzan los síntomas hasta la realización de la fibrinólisis, o no mayor a 2 horas desde que comienzan los síntomas hasta que llega a puerta del Hospital.

El sistema sanitario y los sistemas de emergencias extrahospitalarios han de estar coordinados para que los pacientes que lo requieran sean

derivados directamente, o en su caso trasladados, a los hospitales más adecuados para cada caso.

1.7- PAPEL DE LA MEDICINA DE URGENCIAS EN UN EVENTO CARDIOVASCULAR.

La Medicina de Urgencias a la hora de tratar un evento Cardiovascular depende de muchos factores, pero el más importante de ellos, será el tiempo transcurrido entre el evento, una primera atención al paciente y la llegada a nuestro servicio.

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan que todos los hospitales establezcan equipos multidisciplinarios para desarrollar protocolos escritos basados en guías y específicos de cada institución para el triaje y manejo de pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica .

La mayoría de los pacientes que acuden con un evento cardiovascular al servicio de urgencias tanto el diagnóstico rápido como la estratificación del riesgo son cruciales para iniciar un tratamiento adecuado [111].

En nuestro servicio de Urgencias disponemos de un sistema de triaje que funciona desde 2006, con la idea de proporcionar una atención eficiente y rápida a los usuarios del servicio de urgencias y en especial aquellos pacientes que presentan patologías tiempo-dependientes (como los eventos cardiovasculares) [112].

En el servicio de urgencias, los pacientes que presentan dolor torácico deben ser evaluados rápidamente para determinar si sus síntomas son sugestivos de isquemia aguda, o alguna otra enfermedad de origen cardiovascular.

Una vez diagnosticado el evento cardiovascular, se comienza con un tratamiento basado en las guías clínicas científicas actuales y dentro de

los protocolos de actuación de otros servicios, entre los que se encuentra UCI, Neurología y Hemodinámica de Alicante. Dependiendo de la patología que presente el paciente, del estado general del mismo a su llegada, y de la posibilidad de una recuperación *ad integrum*, se recurrirá a uno u otro.

En los apartados de diagnóstico y tratamiento, se ha tratado los diferentes métodos con los que cuenta el Hospital General Universitario del Elda para realizar un trabajo rápido y efectivo ante la presencia de un evento cardiovascular, ya sea un síndrome coronario o accidente cerebrovascular, ya que son los más frecuentes.

Recientemente el Hospital de Elda cuenta con la unidad de teleictus, que conjuntamente con otros servicios y el hospital de referencia, se proporciona un tratamiento rápido y eficaz a los pacientes afectados por esta patología al activar el protocolo de actuación. Este hará que se pongan en marcha una serie de recursos técnicos y profesionales comunicados en todo momento para dar la mejor atención al paciente.

Ante la presencia de cualquier otro tipo de evento cardiovascular, se actúa de la misma manera, ya sea un aneurisma o patología arterial periférica.

Desde la implantación del triaje en los servicios de urgencias, la atención a los pacientes con patologías que requieren atención urgente, ha mejorado en tiempo y calidad.

1.8- PAPEL DE LA MEDICINA DE URGENCIAS EN RELACIÓN CON ATENCION PRIMARIA.

Cada departamento de salud dispone al menos de un hospital y de zonas básicas de salud. Para ofrecer una prestación integral de salud, es necesario coordinar todos los medios disponibles en el área.

El hospital es sin duda una institución clave del sistema sanitario, pero no tiene una importancia superior a la de la atención primaria (AP) y ha de perder su carácter de estructura cerrada que sólo se abre ante demandas urgentes o graves de asistencia.

En estos momentos en el sistema sanitario público en el que la medicina hospitalaria ha alcanzado para sus prestaciones un nivel de calidad aceptable, mientras que la AP se ha ido deteriorando progresivamente e incrementándose su desprestigio profesional y social. La medicina hospitalaria y primaria siguen desconectadas, formando dos mundos sanitarios independientes.

Así parecen vivirlo los pacientes, que acuden en exceso a los servicios de urgencia hospitalarios, sin una valoración previa de su médico de cabecera.

En varios estudios que se realizaron en la década de los ochenta, ya se podía apreciar estos datos [111] donde quedaba demostrado que un 50-90% del total de pacientes vistos en urgencias acudían directamente al hospital sin una valoración previa en atención primaria. Los motivos de esta decisión son varios, es más accesible, es más rápido en la resolución de los problemas, posee más tecnología, creen que son mejor atendidos, etc.

La información que recibe el hospital del centro de salud a veces es escasa, remitiendo al paciente en muchas ocasiones con informes que carecen de apartados básicos, como exploración física, anamnesis o impresión diagnóstica, y parte de su información se pierde por una defectuosa caligrafía.

La implantación de centros de salud ha resuelto en parte esta situación. Así, usando como indicador de calidad de la atención, el nivel de coincidencia entre los diagnósticos de atención primaria y hospitalario en los pacientes remitidos se ve que la mayoría de centros de salud cumplen su función de filtro. Los centros con docencia para especialistas en medicina familiar y comunitaria son los que presentan una mejor cumplimentación del informe con el cual el paciente es remitido a urgencias del hospital, debido probablemente a su mayor contacto con este servicio, a través de los médicos internos residentes (MIR), que realizan guardias en dicho servicio [113].

Es imprescindible que el hospital y la atención primaria funcionen coordinadamente y participen de forma conjunta en todas las fases de los programas y actuaciones concretas asistenciales, docentes e investigadoras diseñadas para el área de salud. Solamente de esta forma será posible racionalizar el aprovechamiento de los recursos sanitarios y satisfacer de forma adecuada las demandas y necesidades de la población.

Se sigue reivindicando la elaboración de protocolos diagnósticos-terapéuticos consensuados entre ambos ámbitos, así como las rotaciones periódicas de médicos de Atención Primaria por los distintos servicios del hospital de referencia [114].

En el caso de los eventos cardiovasculares, se necesitará coordinación y rapidez en la actuación, pues de ellos dependerá el éxito en el tratamiento y la ausencia de secuelas en el paciente. Una vez detectado en el centro de salud, se comenzará a administrar medicación, control de constantes y oxigenoterapia hasta la llegada de una ambulancia medicalizada para su adecuado traslado a un servicio de urgencias hospitalario más adecuado y con los recursos necesarios para un correcto tratamiento.

Hoy día se ha conseguido que pacientes en situaciones críticas presenten unos mejores pronósticos de supervivencia, y en parte se debe al constante progreso tecnológico, al mejor conocimiento de los

procesos patogénicos y a un sistema coordinado de atención a las urgencias integrado en el sistema sanitario.

Parte de este éxito se debe al servicio de asistencia médica Urgente o SAMU, que intenta que el tiempo que transcurre entre la aparición de síntomas y la atención recibida sea cada vez menor. Una vez que se contacta telefónicamente con el número de emergencias, que en Europa es el 112, se pone en marcha una cadena de acontecimientos que van dirigidos a una rápida actuación donde el tiempo es el enemigo principal.

Estos equipos creados en un principio para accidentes de tráfico y síndromes coronarios, hoy día se encargan de atender cualquier patología que requiera una actuación urgente.

En el caso de Síndromes coronarios y código ictus, ellos mismos pueden iniciar tratamiento y consultar con el hospital de referencia para trasladar al paciente directamente, sin necesidad de valoraciones previas por otros especialistas, lo que supone una ganancia de tiempo primordial en este tipo de patologías y en muchos casos el éxito o fracaso del tratamiento que se aplique.

2.- JUSTIFICACION

Entre los años 2004 y 2007 realicé mi formación como especialista en MFYC en el Hospital General Universitario de Elda. En esta época de residente aprendí el concepto de IC del profesor Vicente Gil que en esa época era el responsable de la unidad de investigación. Una vez finalizada mi formación entré a trabajar como médico adjunto en el servicio de urgencias del Hospital de Elda. Tras trece años de trabajo comprendí la verdadera magnitud de este problema al acudir muchos pacientes que según las guías de práctica clínica deberían de llevar tratamientos para prevenir determinadas enfermedades según su riesgo cardiovascular y no los llevaban.

Un compañero de trabajo inició su tesis doctoral bajo la dirección de los profesores Carbonell y Gil sobre la IC en Anticoagulación oral. Los resultados encontrados me animaron a responder a varias preguntas clínicas que me habían surgido en mi trabajo en la puerta de Urgencias:

- 1- ¿Existe inercia a la antiagregación plaquetaria?
- 2- En el caso de que exista, ¿Cuál es su magnitud?
- 3- ¿Existe un perfil de variables que se asocian a esta inercia?

Dada la importancia y la magnitud del problema, hemos querido conocer (desde la perspectiva de la medicina de urgencias hospitalarias), la inercia terapéutica en pacientes con enfermedad cardiovascular que necesitaban antiagregación plaquetaria y el perfil de pacientes que se asocian a este problema de salud.

Consideramos que las conclusiones de nuestro estudio pueden servir para informar a los médicos de atención primaria con el fin de tomar medidas para solucionar este problema clínico, terapéutico y social, por sus repercusiones en la calidad de vida de los pacientes y en la propia sociedad.

3.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

3.1 HIPOTESIS

La hipótesis del presente estudio es descriptiva basándose en que hoy, en la práctica clínica de los pacientes que acuden al servicio de urgencias, existe un importante problema de inercia clínica a la antiagregación plaquetaria, aceptándose el cumplimiento de las guías de práctica clínica.

3.2 OBJETIVOS

El objetivo PICO sería:

P= pacientes que acude con un evento cardiovascular al servicio de urgencias.

I = No hay.

C= No hay.

O=Medición de Inercia terapéutica en función de guías de práctica clínica.

Donde “P” es la población de estudio, “I” si existe intervención, “C” si hay grupo control, y “O” la medición.

3.2.1 Objetivo primario.

Determinar la inercia clínica en antiagregación plaquetaria en los pacientes que acuden al servicio de urgencias del Hospital general universitario de Elda con un evento cardiovascular.

3.2.2 Objetivo secundario.

Valorar los factores que se asocian a la inercia terapéutica en antiagregación plaquetaria en pacientes con evento cardiovascular que acuden al servicio de urgencias.



4- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Ámbito del estudio.

El Hospital General Universitario Virgen de la salud de Elda es una institución de carácter público que atiende tanto a población adulta como a niños, con unas 364 camas. Se trata de un hospital universitario por su vinculación con la Universidad Miguel Hernández.

El tipo de urgencias que se atienden son de carácter general, es decir, todas las especialidades son valoradas en Urgencias, salvo la especialidad de Obstetricia/Ginecología y pediatría, cuyas urgencias son atendidas por los facultativos de las respectivas especialidades.

4.2 Población de estudio.

La población que se seleccionó para el estudio debía de cumplir unos requisitos, siendo uno de ellos estar diagnosticado previamente de una Enfermedad Cardiovascular, y otro que acudiera con clínica que nos hiciera pensar que estaba sufriendo otro evento. El dato que hacía que el paciente fuera incluido en el estudio era que estuviera tomando un antiagregante que le fue pautado cuando le ocurrió el primer evento.

Así, una vez seleccionado el paciente, se comprobaba en muchos de los casos que no se estaba tomando correctamente la medicación pautada y dentro de esta nos encontrábamos con el antiagregante.

De los pacientes seleccionados, algunos tomaban anticoagulación oral, y otros la toman asociada al diagnóstico de fibrilación auricular.

4.3 Criterios de Inclusión y Exclusión.

Criterios de inclusión:

- o Paciente mayor de 18 años que acude a Urgencias del Hospital General Universitario de Elda con sospecha de un evento cardiovascular y está diagnosticado de un evento cardiovascular previo.
- o Paciente que acude durante el período comprendido entre el 1 de Enero y el 31 de Diciembre de 2016.

Criterios de exclusión:

- o Paciente con un evento cardiovascular y tratamiento antiacoagulante.
- o Paciente con antecedentes de fibrilación auricular.

4.4 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo y transversal sobre población demandante, con antecedentes de patología cardiovascular, que acude al servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Elda con clínica compatible con una ECV, desde enero a diciembre del 2016.

4.5 Cálculo del tamaño de la muestra

En estudios anteriores [115] se ha obtenido una proporción de inercia en antiagregación plaquetaria del 49.1% en pacientes con evento cardiovascular. Teniendo en cuenta que nuestro objetivo es estimar la

prevalencia de inercia en nuestra población, asumimos este valor como el esperado. Por otra parte, se fija el error tipo I en un 5% y la precisión en la estimación en el 6.6% (esta precisión se corresponde con el número de pacientes estudiados durante un año de seguimiento que duró el estudio, y se acepta por la experiencia de mis directores en la tesis de la anticoagulación oral). Con estos parámetros se obtiene un tamaño muestral de 221 pacientes.

4.6 Tipo de muestreo

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes que acudían a urgencias con antecedentes de evento cardiovascular durante los meses de enero a diciembre de 2016, hasta obtener un tamaño muestral suficiente para responder al objetivo primario. Los días de labor de campo fueron aquellos en los que el doctorando estaba de guardia en el Hospital General Universitario de Elda. Los datos fueron recogidos mediante entrevista directa, cuando el paciente acudía y era atendido en el servicio de Urgencias.

4.7 Recursos materiales del servicio de Urgencias.

El servicio de urgencias se encuentra estructurado en distintos niveles, a los que accede el paciente una vez que llega y es triado.

Se encuentra estructurado de la siguiente manera:

- Accesos y área de admisión.
- Sala de triaje, recepción y clasificación de pacientes.
- Información
- Salas de espera:
 - 1-Nivel 1

- Cinco consultas para la atención de patologías menos graves.
- Sala traumatología, para la atención de patología traumatólogica.
- Sala politraumatizado: para la atención de pacientes politraumatizados. Esta sala se encuentra equipada para atender a pacientes críticos.
- Área de Pediatría: 2 consultas para la atención integral pediátrica.
- Sala de espera de pediatría.

2- Nivel 2

- Boxes de cama: existen 9 boxes con camas individuales.
- Sala de paradas o críticos: para la atención inmediata del paciente Crítico.
- Área de observación: pacientes que precisan valoración evolutiva y terapéutica. Su permanencia no debe ser mayor de 24 horas. Tiene una capacidad para 23 camas.
- Área de seguridad, donde se atiende exclusivamente a todos aquellos pacientes que proceden del Centro Penitenciario de Villena. Se encuentra formada por 2 boxes de visita médica y una sala de observación con dos camas.

3- Sillones

- Para pacientes con problemas agudos leves, que no precisan estar encamados. Se estima una estancia en Urgencias inferior a 12 horas
 - Sala espera Familiares.
 - Sala Espera Radiología convencional.

Recursos informáticos:

Además contamos para nuestra tarea diaria con el apoyo informático de programas como:

- Programa de informes de alta de urgencias (IAU): MÍZAR.
El trabajo puede realizarse en la historia clínica del paciente y desde ella el paciente es dado de alta, derivado a consultas externas, o ingresado en el hospital en cualquiera de las especialidades de las que dispone.
Al ser dado de alta, este programa nos permite la realización de recetas al paciente.
- Programa de triaje: DEIMOS. Mediante este programa el paciente es triado a su llegada a Urgencias, y asignado a un médico y enfermero para su atención en el servicio. Este sistema de triaje nos permite una atención más rápida en patologías que requieren una atención no demorable.
- Programa informático para analíticas: IGeslab.
Con él podemos realizar peticiones de analíticas y consultar los resultados obtenidos.
- Programa para recepción de imágenes radiológicas: zero footprint. Con este programa tenemos acceso a las imágenes radiológicas e informes que el servicio de radiología realiza de las diferentes pruebas que solicitamos al servicio.
- HIGIA. Es un sistema de gestión administrativa que permiste gestionar listas de espera, citas en consulta, ingresos y altas.
- ABUCASIS. Gracias a él podemos consultar la historia clínica del paciente, teniendo acceso a todas las visitas que ha realizado a su médico de cabecera, especialistas, a urgencias e ingresos previos. También tenemos acceso a todas las pruebas radiológicas y especiales que se le hayan realizado.

4.8 Recursos humanos del servicio de Urgencias

- El servicio de urgencias se encuentra formado por una plantilla de 16 adjuntos, que trabajan en turnos, de mañana, mañana-tarde y Guardias de 24 horas.
- Aparte se cuenta con 4 médicos que realizan sólo guardias.
- Se cuenta con enfermería y auxiliares de enfermería.
- Completan la plantilla celadores y administrativos.

4.9 Variables de estudio

4.9.1 Variable Principal

Denominamos **IT a la antiagregación plaquetaria** en aquellos pacientes que acuden con ECV al servicio de URGs y tras una valoración exhaustiva del tratamiento, analizando características clínicas del paciente y contraindicaciones a la antiagregación plaquetaria, está indicada la toma del antiagregante según las guías de práctica clínica y sus médicos no se lo indican.

4.9.2 Variables Secundarias

4.9.2.1. Variables sociodemográficas

- Sexo: Hombre y mujer.
- Edad en años.
- Nivel Cultural
 - Sin estudios
 - Estudios primarios
 - Estudios secundarios
 - Estudios superiores

- Estado Civil
 - Soltero/a
 - Casado/a
 - Viudo/a
 - Separado/a
 - Con pareja

4.9.2.2. Variables clínicas

- Factores de riesgo cardiovascular: HTA, DLP, DM, Tabaquismo.
- Número de eventos cardiovasculares
- Tipo de evento

-Cardiopatía isquémica

-Insuficiencia cardíaca

-Ictus

-Hemorragia cerebral

-AIT

-IAM

-Aneurisma aórtico.

- **Tratamiento crónico con AINES**
- **Protector gástrico**, por su relación con los antiagregantes, a la hora de interaccionar en absorción y mecanismo de acción.
- **Tipo de tratamiento antiagregante** (AAS o clopidogrel) y la **dosis**.
- **Motivo de consulta** del paciente que lo había llevado a puerta de Urgencias.
- **Diagnóstico de FA** (fibrilación auricular)
- Toma **ACO** (anticoagulación oral).
- **Exploración física:**
 - Peso en Kg.
 - PAS (presión arterial sistólica) (mmHg).

-PAD (presión arterial diastólica) (mmHg).

- **Datos analíticos:**

-Creatinina (mg/ml).

-Filtrado Glomerular (ml/min).

4.10 Análisis Estadístico.

En función del tipo de variable (cualitativa o cuantitativa) se realiza la estadística descriptiva. Para variables cualitativas se calculan frecuencias absolutas y relativas (proporciones). Para variables cuantitativas se calculan medias y desviación estándar.

El análisis bivalente se realiza en función del tipo de variable. Para comparar variables cualitativas se utiliza la prueba de X^2 (Pearson o Fisher, cuando no se cumplen las hipótesis básicas del primero). En variables que eran cualitativas ordinales se aplicó en su lugar la prueba de *Jonckheere–Terpstra*. Por otro lado, para comparar la inercia (variable binaria) en función de las variables cuantitativas, se empleó la prueba de la t de student, la cual compara medias entre los pacientes con y sin inercia.

El análisis multivalente se realizó a través de la estimación de un modelo de regresión logística binaria, siendo la variable dependiente la presencia de inercia. Para seleccionar las variables independientes y no violar la razón de eventos por variable, la cual debe de ser siempre mayor o igual a 10, se realizó un algoritmo por pasos hacia adelante basado en el likelihood ratio test. Las variables cuantitativas y ordinales fueron introducidas de forma lineal, ya que se verificó mediante el likelihood ratio test que no tenían asociación cuadrática. Una vez estimado el modelo, se comprobó su calibración (Hosmer-Lemeshow test) y su discriminación (área bajo la curva ROC). Finalmente, a través de las exponenciales de los coeficientes se obtuvieron las odds ratio ajustadas.

4.11 Formación en Inercia Terapéutica.

El doctorando realizó un curso de formación para valorar la IT en antiagregación plaquetaria en la Unidad de investigación del Departamento de Elda. Al mismo tiempo consensuó el cuaderno de recogida de datos con las variables seleccionadas para realizar el estudio y que sirvieran después para el estudio de factores que se podían asociar a la IT.

4.12 Aspectos éticos.

El estudio se ha realizado según las normas de buena práctica clínica y la Ley General de protección de datos. En el cuaderno de recogida de datos no había ningún dato identificativo del paciente. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Departamento de Salud de Elda.

4.13 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en la Unidad de Investigación del Departamento de Elda a través de los siguientes descriptores: enfermedad Cardiovascular, Prevención secundaria cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular, antiagregación plaquetaria, IT e IC.

5. RESULTADOS

5.1 Explicación de la tabla de los resultados.

En la tabla 2 se presenta el análisis descriptivo y bivariante de la IT en pacientes con ECV que acuden al servicio de Urgencias del Hospital General universitario de Elda.

En la primera columna se aprecian las variables del estudio: Sexo, nivel cultural, pareja estable, HTA, DLP, DM, Tabaco, Insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, IAM, Ictus, hemorragia ceraberal, AIT, aneurisma, número de eventos, edad, TAS y FG.

En la segunda columna se observan los tamaños muestrales junto al porcentaje, si la variable es cualitativa y la media con su desviación estándar si es cuantitativa.

En la tercera columna se presentan los resultados en los pacientes que presentan IT y en la cuarta los que no.

En la quinta columna se observan los valores de “p” para el análisis bivariante.

El análisis multivariante se aprecia en la tabla 3, donde se presentan la odds ratio con sus límites de confianza al 95% del análisis multivariante y los valores de “p” significativos del análisis multivariante.

Tabla2.

Variable	Total n=223 n(%) /x±s	Inercia terapéutica n=107(48.0%)	No inercia terapéutica n=116(52.0%)	p
Sexo hombre	125(56.1)	55(44.0)	70(56.0)	0.224
Nivel cultural*:				0.001
Sin estudios	31(13.9)	13(41.9)	18(58.1)	
Primarios	84(37.7)	31(36.9)	53(63.1)	
Secundarios	62(27.8)	29(46.8)	33(53.2)	
Superiores	46(20.6)	34(73.9)	12(26.1)	
Pareja estable	125(56.1)	60(48.0)	65(52.0)	0.995
Hipertensión arterial	171(76.7)	64(37.4)	107(62.6)	<0.001
Dislipemia	82(36.8)	23(28.0)	59(72.0)	<0.001
Diabetes	73(32.7)	21(28.8)	52(71.8)	<0.001
Tabaco:				0.109
No	169(75.8)	85(50.3)	84(49.7)	
Sí	36(16.1)	17(47.2)	19(52.8)	
Exfumador	17(7.6)	4(23.5)	13(76.5)	
Insuficiencia renal	62(27.8)	22(35.5)	40(64.5)	0.018
Cardiopatía isquémica	182(81.6)	81(44.5)	101(55.5)	0.029
Insuficiencia cardíaca	93(41.7)	37(39.8)	56(60.2)	0.038
IAM	94(42.2)	49(52.1)	45(47.9)	0.312
ICTUS	43(19.3)	17(39.5)	26(60.5)	0.205
Hemorragia cerebral+Aneurisma	15(6.7)	7(46.7)	8(53.3)	>0.999
AIT	41(18.4)	17(41.5)	24(58.5)	0.356
n° eventos	2.4±1.0	2.2±1.0	2.6±1.0	0.002
1	37(16.6)	22(59.5)	15(40.5)	0.002
2	103(46.2)	59(57.3)	44(42.7)	
3	53(23.8)	17(32.1)	36(67.9)	
4	24(10.8)	9(30.0)*	21(70.0)*	
5	4(1.8)			
6	1(0.4)			
7	1(0.4)			
Edad (años)	71.5±15.6	66.7±17.7	75.8±12.5	<0.001
TAS (mmHg)	137.5±26.4	136.7±26.2	138.2±26.6	0.682
FG (mínimo 1.73 m ²)	56.2±26.3	63.2±28.9	49.8±21.9	<0.001

*=Se suman los números de Eventos 4, 5, 6 y 7.

Tabla3.

Variable	OR ajustada (IC 95%)	p
Sexo hombre	0.42(0.2–0.88)	0.021
Nivel cultural*:	1.17(1.03–1.33)	0.020
Sin estudios		
Primarios		
Secundarios		
Superiores		
Hipertensión arterial	0.25(0.1–0.62)	0.003
Dislipemia	0.33(0.16–0.65)	0.002

*, la variable se analiza de forma lineal, pues no tenía tendencia cuadrática ($p > 0.05$).

5.2 Resultados del Objetivo primario.

En la tercera columna de la tabla se observa que de los 223 pacientes estudiados se cuantificó IT a la antiagregación plaquetaria en 107. Ello supone un porcentaje del 48% con un límite de confianza que va del 44.2 al 57%.

Con respecto a la medicación antiagregante utilizada por los pacientes, tomaban AAS 99 (44.4%), Clopidogrel 13 (5.8%) y 4 (1.8%) ambos principios. Obviamente, no tomaban nada 107, que corresponde al porcentaje de IT previamente comentado.

5.3 Resultados del objetivo secundario.

5.3.1 Resultados del análisis descriptivo.

En la Tabla 2 se observa, en la segunda columna, el análisis descriptivo de la muestra. Se destaca que el 56.1% son varones, no tienen estudios el 13.9% y presenta estudios primarios el 37.7%. Tienen pareja el 56.1%, están diagnosticados de HTA el 76.7 %, de DLP el 36.8%, de DM el 32.7%; Fuman el 16.1%. A nivel de Eventos cardiovasculares se distribuyen en:

- El 27.8% están diagnosticados de Insuficiencia Renal.
- El 81.6% están diagnosticados de Cardiopatía isquémica.
- El 41.7% están diagnosticados de Insuficiencia Cardíaca.
- El 42.2% ha tenido un IAM.
- El 19.3% ha padecido un ICTUS.
- El 3.1% ha presentado Hemorragia cerebral.
- El 18.4% está diagnosticado de AIT.
- El 4% ha sido diagnosticado de Aneurisma.

Con respecto al número de eventos, el 16.6% ha presentado 1 ECV, el 46.2 % ha presentado 2, y el 23.8% ha presentado 3 Eventos Cardiovasculares. El 10.4%, 4 eventos, el 1.8% 5 eventos, el 0.4% presentó 6 y el 0.4%, 7.

La media de edad fue 71.5 ± 15.6 años. El FG medio fue de 56.2 ± 26.3 ml/min. La media de PAS fue 137 ± 26.4 mmHg. La media de la PAS fue 137 ± 26.4 mmHg. La media de número de Eventos Cardiovasculares fue de 2.4 ± 1 .

5.3.2 Resultados del análisis bivariante.

Con respecto al análisis bivariante que aparece en la tabla en donde se analizan los factores que se asocian a la inercia, no se obtuvieron significación estadística en las siguientes variables: Sexo, Pareja estable, tabaco, IAM, Ictus, AIT y cifras de TAS.

Las variables que si obtuvieron significación estadística y que se asociaron a mayor inercia en el análisis bivariante fueron:

- a) Nivel cultural. De tal forma que cuando los pacientes tenían estudios superiores la inercia era muy elevada (73,9% y $p=0.001$).
- b) No estar diagnosticado de HTA ($p<0.001$).
- c) No estar diagnosticado de DLP ($p<0.001$).
- d) No estar diagnosticado de DM ($p<0,001$).
- e) No estar diagnosticado de insuficiencia Renal ($p=0.018$).

- f) No estar diagnosticado de Cardiopatía isquémica ($p=0.029$).
- g) No estar diagnosticado de Insuficiencia Cardíaca ($p=0.038$).
- h) *Presentar 1 o 2 Eventos Cardiovasculares presenta mayor IT* ($p=0.002$) y presentar menor número de Eventos Cardiovasculares genera mayor IT ($p=0.002$).
- i) Una media de edad más joven ($p<0.001$).
- j) Presentar una media de FG más elevada ($p<0.001$).

5.3.3 Resultados del análisis multivariante.

Cuando se realiza el Análisis Multivariante, las variables que obtienen significación estadística y se asocian a la inercia clínica fueron:

- Sexo femenino ($p=0.021$ y $OR=2.4$)
- Tener mayor nivel cultural ($p=0.020$ y $OR=1.17$)
- No estar diagnosticado de HTA ($p=0.003$ y $OR=4$)
- No estar diagnosticado de DLP ($p=0.002$ y $OR=3$)
- Ser fumador ($p=0.012$).

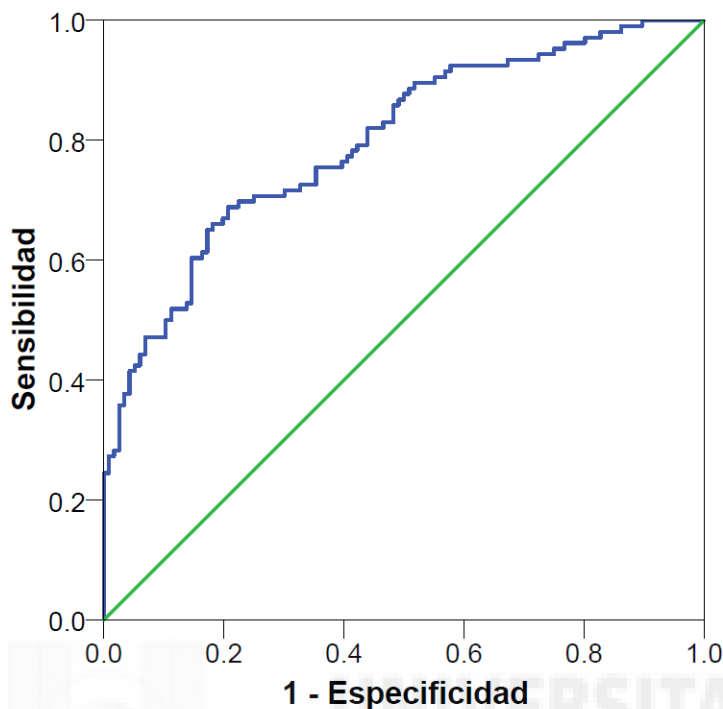
Dos variables estuvieron cerca de la significación estadística:

- No estar diagnosticado de DM ($p=0.125$).
- Presentar una mayor media de FG ($p=0.073$).

5.4 Análisis de la bondad de ajuste y predicción del modelo.

En la figura 1 se observa la curva ROC del modelo multivariante obtenida con las 4 variables (sexo, HTA, Nivel cultural y DLP). El área bajo la curva fue de 0.798 ($p<0.001$) y su IC al 95% osciló de 0.74 a 0.86 ($P<0.001$). Por otra parte el *likelihood ratio test* ($P<0.001$) y el *Hosmer-*

Lemeshow test ($P=0.280$) nos indican criterios de calidad del modelo a la hora de explicar la IT.



6.- DISCUSION

6.1 Análisis de la muestra estudiada

En la muestra analizada se observa un ligero predominio de varones, con una media de edad de casi 72 años, un 40% tienen estudios primarios y hasta en un 14% no tienen estudios.

Cuando nos referimos a los eventos cardiovasculares, predominan la Cardiopatía Isquémica, la Insuficiencia cardiaca y el IAM, y cerca de la mitad de la muestra han tenido 2 eventos cardiovasculares y casi uno de cada 4 presentan 3 eventos.

Al analizar los factores de riesgo cardiovasculares de la muestra el más prevalente es la HTA (con un 80%) y le sigue la DLP, con un 40% aproximadamente. La media de TAS cercana a 138 mmHg. También es

importante el porcentaje de diabéticos de la muestra que supone casi el 33% y a pesar de que esta población no debería de fumar, fuman 1 de cada 6 de estos pacientes. Es importante destacar que 1 de cada 4 de estos pacientes están diagnosticados de Insuficiencia renal y presenta una media de FG ligeramente por debajo de 60 ml/min.

Por tanto se trata de una muestra de muy alto riesgo cardiovascular, pluripatológica, y añosa en la que coinciden muchas enfermedades crónicas y por ello presentan polimedicación elevada.

Es un dato muy relevante que casi la mitad de los pacientes que deberían tomar un antiagregante no lo tomen, con el consiguiente perjuicio no ya para el paciente como principal implicado, sino para todo el sistema sanitario que se ve afectado en tanto en cuanto repercute negativamente en gasto sanitario, de recursos y de personal. Muchos factores que analizar, muchas buenas ideas, protocolos y congresos, pero la realidad es la que muestran estudios como el realizado. Estos deben servir para que abramos los ojos a esta realidad, que día a día nos encontramos los profesionales en nuestro trabajo diario.

6-2 Interpretación de los resultados

6.2.1 Respuesta al Objetivo Primario:

La población encontrada en el estudio presentaba un riesgo cardiovascular muy alto (uno o más eventos cardiovasculares), por el cual la mayoría debería estar tomando antiagregantes. No obstante, encontramos una inercia terapéutica cercana al 50% (49,1%), es decir la mitad de los pacientes que deberían tomar antiagregación plaquetaria no lo hace. Esta situación plantea un problema relevante sobre el que debemos actuar.

Nuestra muestra es muy añosa y entre los factores que podrían estar relacionados con ese nivel de inercia terapéutica podrían encontrarse: la polimedicación, pluripatología, aislamiento del anciano así como factores socio-económicos. Creemos necesario realizar un estudio cualitativo con los profesionales implicados y los propios pacientes, para reconocer sus puntos de vista y creencias.

6.2.2 Respuesta al Objetivo Secundario:

En nuestro estudio hemos detectado un perfil de pacientes que se asocia a la falta de Antiagregación Plaquetaria en estos cuando presenta un ECV, y sobre el cual debemos intervenir para modificar esta circunstancia.

Las variables relacionadas mediante el análisis bivariante fueron:

- Pacientes con nivel cultural alto.
- Tener una menor edad media.
- No estar diagnosticado de HTA, ni de DLP, ni de DM.
- No presentar Insuficiencia renal, Cardiopatía isquémica o Insuficiencia cardiaca.
- Presentar mayor Filtrado Glomerular.
- Tener un menor número de Evento Cardiovasculares.

En relación con el análisis Multivariante, se asociaron a inercia terapéutica:

- No estar Diagnosticado de HTA.
- No estar Diagnosticado de DLP.
- Presentar un mayor nivel cultural.
- Sexo femenino.

En función del perfil que aparece en el reciente estudio de variables que se asocian a mayor inercia cuando presenta una ECV, nuestra priorización sería modificar la mayor inercia que aparece cuando los

individuos presentan ECV y no están diagnosticados de HTA, ni de DM, presentar un nivel cultural superior y ser mujeres.

6-3 Comparación de nuestros resultados con otros trabajos.

De la bibliografía consultada hemos analizado y comparado con nuestro estudio 4 trabajos realizados en España [101, 115-117]. Los principales resultados se muestran en la tabla 4.

Dos se realizaron en Oficinas de farmacias, 1 en Urgencias y otro en Consultas Externas. El intervalo de IT a la antiagregación plaquetaria/anticoagulación oral obtenido en estos estudios osciló de 18.4% al 62.5% y los factores que se asociaron a una mayor IT fueron diferentes, así en pacientes con FA en Urgencias la inercia se asoció a mayor riesgo cerebrovascular y menor riesgo hemorrágico, en los trabajos en oficina de farmacia los resultados fueron parecidos al nuestro cuando la inercia se asoció a mujer y no presentar DLP pero también entraron otras variables como la existencia de coronariopatía las tensiones arteriales altas tanto de sistólica como de diastólica, mayor tiempo diagnóstico de HTA, el consumo de tabaco, la DM, la presencia de enfermedad cardiovascular y la mayor edad.

Referencia	Población (Pacientes)	Outcome	“n”	% Outcome	Factores asociados
Navarro Juan et al., 2016 [101]	Pacientes con FA en Urgencias	Falta de adherencia a las guías (exceso/defecto) de AA/ACO	144	62.5	Mayor riesgo cerebrovascular y menor hemorrágico
Martínez-Orozco et al., 2015 ^a [115]	Pacientes hipertensos con ECV que acuden a la farmacia	Inercia en AA	108	49.1	Mujer, no DLP, no coronariopatía y TAD alta
Martínez-Orozco et al., 2015 ^b [116]	Pacientes hipertensos en farmacia	Falta de adherencia AA (exceso/defecto)	712	18.4	Mayores años de Dx HTA, tabaco, DLP, TAS alta, hombre, DM, ECV, mayor edad
Rodríguez et al., 2013 [117]	Pacientes de consultas externas	Falta de adherencia a las guías de AA	2588 6	42.4	N/C

Nuestro estudio	Pacientes con ECV en Urgencias	Inercia en AA	235	48.0	No HTA, no DLP, nivel cultural superior y sexo femenino.
-----------------	--------------------------------	---------------	-----	------	--

AA: antiagregación, ACO: antiacoagulación

La Inercia terapéutica en prevención secundaria de enfermedad Cardiovascular (Registro FRENA), asociada a la ausencia de prescripción de fármaco alcanzó el 52%, este resultado fue ligeramente superior al obtenido en nuestro estudio. También concluye que en paciente con alto riesgo la IT aparece en porcentajes más elevados. El registro FRENA [118], el 96% de la población se obtuvo de la atención especializada y el 4% de la atención primaria.

En el estudio CLUE [119], se realizó sólo en atención especializada y la IT fue muy similar a nuestro estudio obteniendo un valor del 51.5%.

6-4 Fortaleza y limitaciones.

La fortaleza del estudio radica en la pregunta clínica al plantearse la magnitud de la inercia a la Antiagregación Plaquetaria como tratamiento en pacientes que han sufrido un Evento Cardiovascular. Dar aspirina o Clopidogrel a un paciente que ha sufrido una ECV, se indica para la prevención de otra ECV.

Se estudia la IT en el ámbito de Urgencias hospitalarias, pero es un problema que atañe a todos los profesionales que participan en el proceso asistencial, desde el médico de Atención Primaria, pasando por el paciente y su entorno e implicando a las autoridades sanitarias.

Los resultados obtenidos se deben emplear en intentar solucionar un problema de IT que afecta a un número de pacientes mayor del esperado. Estos estudios intentan abordar los factores que llevan a un problema de salud muy importante. Es necesario integrar esta información para generar cursos de formación que venzan la IT.

La debilidad del estudio se basa fundamentalmente en el diseño utilizado. Al ser un estudio observacional descriptivo y transversal sólo se mide una vez, por lo que no se puede establecer relación causa-efecto. En estos estudios se aceptan la posibilidad de que exista un sesgo de supervivencia y la posibilidad

de sesgo debido a la no respuesta. Es obvio que este tipo de estudios nos permiten estimar la prevalencia y nos ayudan a la planificación de los servicios sanitarios y son un primer paso en la realización de los estudios prospectivos y experimentales [119].

Se ha minimizado el error aleatorio asumiendo un tamaño muestral representativo con una precisión del 6.5%. No obstante hubiera sido mejor bajar la precisión al menos a un 5%. Para ello sería necesario una muestra de 384 pacientes. A pesar de ello el tamaño analizado en nuestro estudio es mayor que la mitad de los estudios consultados, así en el estudio de Navarro et al fue de 144 pacientes [101] y en el de Martínez Orozco de 108 pacientes [115].

Con respecto a los sesgos se ha minimizado el de información a través de la formación del doctorando mediante un curso realizado en la Unidad de Investigación del departamento de Elda para mejorar el registro de las variables del estudio y la valoración de IT.

Con respecto al sesgo de selección se ha minimizado a través de un muestro consecutivo y recogiendo todos los pacientes que venían a Urgencia con un diagnóstico previo de una ECV los días que el doctorando realizaba guardias. No obstante se tiene que asumir un sesgo de población que acude más a los servicios de Urgencias y por tanto no es extrapolable a la población general.

Para minimizar el sesgo de confusión se realiza análisis multivariante por regresión logística binaria.

6.5 Líneas de Investigación Futuras

Del análisis bibliográfico sorprende la poca bibliografía existente sobre el tema de investigación realizado. Faltan estudios que corroboren los resultados obtenidos en un servicio de Urgencias hospitalario y también en otros entornos como son la atención primaria y la especializada.

También faltan estudios que valoren cuales son los factores asociados a la IT en antiagregación plaquetaria.

En la metodología de estudio de la IT aparte de cuantificar la magnitud y valorar factores asociados, también hay que analizar las causas de la IT y valorar cuales son las mejores estrategias para modificar esta IT en la práctica clínica. Faltan estudios que valoren causas y estrategias para llevarlas a cabo.

En nuestro estudio también se valoró si el paciente que acudía por un motivo cardiovascular presentó o no el evento. Esta información no formaba parte de esta tesis doctoral pero si se va a analizar en un posterior estudio longitudinal y prospectivo de seguimiento en un año donde se va a valorar si la IT con la que acudió el paciente al servicio de urgencias se asocia o no a la existencia o no de un evento cardiovascular y a la mayor probabilidad de ingreso hospitalario y mortalidad.



7.- CONCLUSIONES

1. En respuesta al objetivo primario de nuestro estudio casi el 50% de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Elda, con historia de evento CV previo y con sospecha de otro ECV, presenta inercia terapéutica a la antiagregación plaquetaria.

2. En respuesta al objetivo secundario las variables asociadas a esta inercia terapéutica fueron: sexo femenino, nivel de estudios superiores, no estar diagnosticado de HTA y no estar diagnosticado de DLP.



8.- BIBLIOGRAFIA

1. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001; 35:825-34.
2. Ceitlin Julio. Clinical inertia: other face of therapeutic fail. *Evid. Actual práct. Ambul* 2003; 6:98-100.
3. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, et al. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am j manag care.* 2004; 10:481-6.
4. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical inertia and outpatient medical errors. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in patient safety: from research to implementation (volume 2: Concepts and methodology)*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.
5. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Pérez RP, Alfonso JL, Redón J, Pertusa-Martínez S, et al. Clinical inertia in diagnosis and treatment of hypertension in primary care: quantification and associated factors. *Blood Press.* 2010; 19:3-10.
6. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pallarés-Carratalá V, Valls-Roca F, Sanchís-Domenech C, et al. Is the physician's behavior in dyslipemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. *PLoS One.* 2014 Mar 13;9:e91567.
7. Pallarés-Carratalá V, Bonig-Trigueros I, Palazón-Bru A, Lorenzo-Piqueres A, Valls-Roca F, Orozco-Beltrán D, et al; Steering Committee ESCARVAL Study. Analysing the concept of diagnosis inertia in hypertension: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2016 Jul; 70:619-24.
8. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-701.
9. Thiboutot J, Sciamanna CN, Falkner B, Kephart DK, Stuckey HL, Adelman AM, et al. Effects of a web-based patient activation intervention to overcome clinical inertia on blood pressure control: cluster randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2013 Sep 4; 15:e158.

10. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Alvarez FV, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014; 46:3-15.
11. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy people 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006 Mar; 47: 345-51.
12. Selby JV, Uratsu CS, Fireman B, Schmittiel JA, Peng T, Rodondi N, et al. Treatment intensification and risk factor control: toward more clinically relevant quality measures. *Med Care*. 2009; 47:395-402.
13. Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Stolck RP, Wolffenbuttel BH, Denig P; Groningen initiative to analyze type 2 diabetes treatment group. Influence of elevated cardiometabolic risk factor levels on treatment changes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31:501-3.
14. Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care*. 2007; 13:530-4.
15. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA, en nombre de los investigadores del estudio INERCIA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:1428-37.
16. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2012; 138:377-84.
17. Bolen SD, Bricker E, Samuels TA, Yeh HC, Marinopoulos SS, McGuire M, et al. Factors associated with intensification of oral diabetes medications in primary care provider-patient dyads: a cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32:25-31.
18. Vinagre I, Mata-Cases M, Herмосilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012; 35:774-9.

19. Katerndahl D, Parchman ML, Dynamical difference in patients encounters involving uncontrolled diabetes: an orbital decomposition analysis. *J Eval Clin pract.* 2010; 16: 211-9.
20. Mueller RL, Scheidt S: History of drugs for thrombotic disease: Discovery, development and directions for the future. *Circulation.* 1994; 89:432–449.
21. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature.* 1971; 231:234-235.
22. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I.Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994; 308:81-106.
23. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH, The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. 1-2 *N. Engl J Med.* 1992; 326:242-250 and 310-318.
24. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000; 101:1206-18.
25. O' Gara Pt, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2013;127:362-425
26. López Bescós L. Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55:631-42.
27. Hass WK, Easton JD: Ticlopidine, Platelets, and Vascular Disease. New York, Springer Verlag, 1993.
28. Kunapuli SP, Daniel JL. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochem J.* 1998; 336:513-23.
29. Mills DC, Puri R, Hu CJ, Minniti C, Grana G, Freedman MD, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12:430-6.

30. Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*. 2001; 85:92-3.
31. Caplain H, D'Honneur G, Cariou R. Prolonged heparin administration during clopidogrel treatment in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25 Suppl 2:61-4.
32. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
33. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179-89.
34. Inmaculada Roldán-Rabadán a, Antonio Tello-Montoliu b, Francisco Marín. Optimicemos el uso de los nuevos antiagregantes orales. Propuesta de protocolos comunes en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2014; 14:38-44.
35. Altman R, Carreras L, Díaz R, Figueroa E, Paolasso E, Parodi JC, et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308:81-106.
36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al, for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001-15.
37. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114:774-82.
38. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al, for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1045-57.

39. Hamm C, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999-3054.
40. Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blömstrom-Lundqvist C, Borger M et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2569-617.
41. Roe MT, Amstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367:1297-309.
42. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369:999-1010.
43. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon C, Harrington R, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with non ST-elevation acute coronary syndrome: results from the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:10S. doi: 10.1016/S0735-1097(16)60002-9.
44. Steg P, James S, Harrington R, Ardissino D, Becker R, Cannon C, et al, for the PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122:2131-41.
45. James S, Roe M, Cannon C, Cornel J, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *BMJ*. 2011; 342:d3527. doi:10.1136/bmj.d3527.
46. Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, et al, for the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010; 375:283-93.

47. Angiolillo D, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J.* 2008; 156:10S–15S.
48. Behm MO, Kosoglou T, Miltenburg AMM, Li J, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al. The absence of a clinically significant effect of food on the single dose pharmacokinetics of vorapaxar, a PAR-1 antagonist, in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013; 2:310–315.
49. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012; 366:1404-1413.
50. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2P-TIMI 50 trial. *Lancet.* 2012; 380:1317–1324.
51. García-Puente Suárez L, Gómez Cuervo C, Gredilla Zubiria I. Hospital Universitario 12 de Octubre. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hipertensión arterial y riesgo vascular. 7 ed. Madrid. EGRAF, S.A.; 2012. p. 219 – 234.
52. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
53. López Peral JC. Inercia terapéutica en pacientes con hipercolesterolemia [tesis doctoral]. Facultad de Medicina. Dpto. de Medicina Interna y Dermatología. Univ. Málaga. 2014.
- 54.2. Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Alvarez, F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, et al. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. *Rev Esp Salud Pública.* 2013; 87:103-20.
55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37:2315-81.

56. Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Peralta F, Poterico JA, Valle GA, Burroughs M, et al. Agreement Between Cardiovascular Disease Risk Scores in Resource-Limited Settings: Evidence from 5 Peruvian Sites. *Crit Pathw Cardiol* 2015; 14:74.
57. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987.
58. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791.
59. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365:434.
60. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw PW, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20:1973.
61. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124:2458.
62. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28:2375.
63. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:385-394.

64. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med* 2014; 61:66-74.
65. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68:205-215.
66. Royo-Bordonada MÁ, Lobos JM, Brotons C, Villar F de Pablo C, Armario P, et al. The condition of the cardiovascular prevention in Spain. *Med Clin (Barc)* 2014; 142: 7-14.
67. Carbayo JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular ¿pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscler* 2012; 24:57-70.
68. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezuma A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
69. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J: [Cardiovascular disease in women. Why now?]. *Rev Esp Cardiol* 2006, 59:259-263.
70. Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998, 19 Suppl A: A53-61.
71. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376:1670-1681.
72. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425
73. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229-234.

74. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–504.
75. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al: Diabetes patients requiring glucoselowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008, 117: 1945-1954.
76. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360:129-139.
77. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, et al: Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006, 368:647-658.
78. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
79. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98:1472.
80. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292:1433.
81. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635.
82. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011; 124:789-795.

83. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:659.
84. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011; 124: 672-681.
85. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, Mc Cabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20.
86. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, vascular imaging, and vulnerable plaque: more evidence to support trials of antiinflammatory therapy for cardiovascular risk reduction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011, 4:195-197.
87. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:1368-1377.
88. Rey RH OA, Cuniberti LA, Rozlosnik JA, Werba JP. Lipoproteína (a) y riesgo de enfermedad coronaria en hombres hipercolesterolémicos. In. *Rev Argt de cardiol*; 1997: 591-595.
89. Simarro M. Relación del fibrinógeno con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en una muestra de origen poblacional: estudio de cohortes [tesis]. Universidad Autónoma de Madrid; 2015.
90. Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med* 2007, 120:728-733.
91. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6:63.
92. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97:437..

93. Diamond G.A., Kaul S. Prevention and treatment: A tale of two strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:46-8.
94. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.
95. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986; 17:648.
96. Weimar C, Mieck T, Buchthal J, Ehrenfeld CE, Schmid E, Diener HC, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62:393.
97. 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.
98. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706.
99. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Poque J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357:217.
100. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:62S.
101. Navarro Juan M, Carbonell Torregrosa MA, Palazón Bru A, Martínez Díaz AM, Gil Guillén V. Nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet/anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Family Practice* 2016; 33: 290-95.
102. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan captopril on mortality morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet.* 2002;360:752-60.

103. AHA, ACC, National Heart, Lung, and Blood Institute, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2130.
104. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
105. Montalescot G, Van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1407024.
106. Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, et al. Ticagrelor Crushed Tablets Administration in STEMI patients. The MOJITO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014. In press.
107. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
108. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
109. Morris DC, Silver B, Mitsias P, Lewandowski C, Patel S, Daley S, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med* 2003; 10:1396-1399.
110. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndrome (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2011; 32:2999–3054.

111. Carbonell Torregrosa MA, Urtubia Palacios A, Palazón Bru A, Carrasco Tortosa V, Gil Guillén V. Impact of using the ASIGNA computer program in a hospital emergency department. *Emergencias* 2014; 26:188-94.
112. Del Castillo M. Huguet J. Bravo Ribó JM, Cortada L. Sobreutilización de los servicios de urgencia hospitalarios. Un parámetro de evaluación de calidad de la asistencia primaria? *Aten primaria* 1987; 4:122-128.
113. General practitioner outpatient referrals: do good doctors refer more patients to hospital? *Br Med J* 1991; 302: 1.250-1.252.
114. Gómez-Moreno N, Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Gillén V. Evolución de la relación entre atención primaria y especializada 1992-2001: estudio Delphi. *Aten Primaria*. 2006; 37: 195-202.
115. Martínez-Orozco MJ, Perseguer-Torregrosa Z, Gil-Guillén VF, Palazón-Bru A, Orozco-Beltran D, Carratalá-Munuera C. Suitability of antiplatelet therapy in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2015; 29:40-5.
116. Martínez-Orozco MJ, Palazón-Bru A, Perseguer-Torregrosa Z, Sepheri A, Folgado-de la Rosa DM, Orozco-Beltrán D et al. Construction and validation of a model to predict nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet therapy to hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2015; 1-7.
117. Rodríguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al. Predictors of long-term Adherence to Evidence-based Cardiovascular Disease Medications in Outpatients With Stable Atherothrombotic Disease: Findings From the REACH Registry. *Clin. Cardiol*. 2013; 36, 12, 721-727.
118. Leonor Roa, Manuel Monreal, José A. Carmona, Eduardo Aguilar, Ramón Coll y Carmen Suárez en representación del Grupo FRENA; Inercia terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular; *Med Clin (Barc)*. 2010; 134:57-63.

119. Pilar-Mazón-Ramos; Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago; Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria; Rev Esp Cardiol. 2012; 65:3-9.
120. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 87-97.

