



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evaluación del grado de prescripción de
tratamiento médico basado en la evidencia
científica en síndrome coronario agudo:
determinantes clínicos e implicación
pronóstica**

**Dña. María Josefa Sánchez Galián
2018**



**EVALUACIÓN DEL GRADO DE PRESCRIPCIÓN DE
TRATAMIENTO MÉDICO BASADO EN LA EVIDENCIA
CIENTÍFICA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO:
DETERMINANTES CLÍNICOS E IMPLICACIÓN
PRONÓSTICA**

**Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por
Dña. María Josefa Sánchez Galián

Dirigida por
Dr. Sergio Manzano Fernández
Dr. Ángel Antonio López Cuenca
Tutor: **Dr. Federico Soria Arcos**

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2018

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis directores de tesis Ángel y Sergio, por su ayuda y dedicación durante el proceso de elaboración de la presente tesis.

A mis padres y hermano por su cariño y transmitirme los valores de constancia y responsabilidad.

A mis sobrinas Elena y Daniela por ser mi alegría.

A Raúl por su apoyo incondicional en estos años.

Y en especial a Óscar, que siempre estará conmigo allá donde esté.

ÍNDICES

Índice de contenidos

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	5
ABREVIATURAS	27
1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1. Epidemiología del síndrome coronario agudo	33
1.2. Definiciones y tipos de síndrome coronario agudo	35
1.2.1. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST	35
1.2.2. Síndrome coronario agudo con elevación del ST	35
1.3. Fisiopatología del síndrome coronario agudo	36
1.4. Pronóstico a largo plazo del síndrome coronario agudo	39
1.5. Tratamiento médico a largo plazo tras un síndrome coronario agudo	39
1.5.1. β -bloqueantes.....	42
1.5.1.1. β -bloqueantes en SCASEST	42
1.5.1.2. β -bloqueantes en SCACEST.....	43
1.5.2. Antiagregantes.....	44
1.5.2.1. Antiagregantes en SCASEST	47
1.5.2.2. Antiagregantes en SCACEST.....	49
1.5.2.3. Recomendaciones en pacientes que precisen anticoagulación al alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo.....	50
1.5.3. Estatinas.....	51
1.5.3.1. Estatinas en SCASEST.....	53
1.5.3.2. Estatinas en SCACEST.....	53
1.5.4. Inhibidores del sistema renina-angiotensina	54
1.5.4.1. Generalidades de los IECA.....	54
1.5.4.1.1. IECA en SCASEST.....	55
1.5.4.1.2. IECA en SCACEST	55
1.5.4.2. Generalidades de los ARA II	56
1.5.4.2.1. ARA II en SCASEST	56
1.5.4.2.2. ARA II en SCACEST	56
1.6. Importancia del cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento a largo plazo en síndrome coronario agudo	57

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	59
3. HIPÓTESIS	63
Hipótesis principal	65
Hipótesis secundaria.....	65
4. OBJETIVOS	67
Objetivos principales	69
Objetivos secundarios	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS	71
5.1. Ámbito y tiempo del estudio	73
5.2. Población del estudio	74
5.2.1. Criterios de inclusión	74
5.2.2. Criterios de exclusión	74
5.3. Diseño del estudio.....	75
5.4. Tamaño muestral.....	75
5.5. Fuentes de información y técnica de recogida de datos	75
5.5.1. Controles de calidad de los datos recogidos.....	76
5.6. Aspectos éticos y legales.....	76
5.7. Variables del estudio	77
5.7.1. Variables administrativas	77
5.7.2. Variables clínicas	77
- Datos demograficos.....	77
- Factores de riesgo cardiovascular	77
- Comorbilidades.....	78
- Otras comorbilidades	79
- Exploración física	79
- Escalas de riesgo	80
5.7.3. Variables relacionadas con pruebas complementarias	81
- Determinaciones analíticas	81
- Ecocardiograma	82
- Coronariografía	82
5.7.4. Variables terapéuticas.....	83

- Revascularización y reperfusión coronaria.....	83
- Tratamiento farmacológico al alta.....	84
5.7.5. Tipo de síndrome coronario agudo al alta hospitalaria	85
5.7.6. Definición de los eventos del estudio	85
5.8. Seguimiento.....	86
5.9. Análisis estadístico	87
6. RESULTADOS	89
6.1. Población del estudio.....	91
6.1.1. Descripción de la población	91
- Características demográficas y antecedentes personales.....	91
- Exploración física al ingreso	92
- Escalas de riesgo	92
- Exploraciones complementarias.....	93
- Revascularización y reperfusión coronaria.....	94
6.1.2. Tratamiento médico al alta hospitalaria.....	95
6.1.3. Tipo de síndrome coronario agudo al alta hospitalaria	100
6.1.4. Análisis comparativo de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.....	101
6.2. Factores predictores para la prescripción de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria y para cada agente farmacológico individual.....	106
6.2.1. Factores predictores para la prescripción de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.....	107
6.2.2. Factores predictores para la prescripción de doble antiagregación al alta hospitalaria	108
6.2.3. Factores predictores para la prescripción de estatinas a dosis altas al alta hospitalaria	109
6.2.4. Factores predictores para la prescripción de β -bloqueantes al alta hospitalaria	110
6.2.5. Factores predictores para la prescripción de IECA o ARA II al alta hospitalaria	111
6.3. Impacto pronóstico al año del tratamiento médico óptimo	112
6.3.1. Mortalidad al año	112
- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)	115

- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad al año para la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”	116
- Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad al año	119
- Análisis de la supervivencia.....	126
6.3.2. Mortalidad cardiovascular al año	132
- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad cardiovascular al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento).....	127
- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad cardiovascular al año para la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”	128
- Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad cardiovascular al año	130
- Análisis de la supervivencia.....	131
6.3.3. Mortalidad no cardiovascular al año.....	139
- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad no cardiovascular al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento).....	140
- Análisis de regresión logística uni y multivariante para mortalidad no cardiovascular al año para la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”	141
- Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad no cardiovascular al año.....	142
- Análisis de la supervivencia.....	143
7. DISCUSIÓN	151
7.1. Descripción de la población	154
7.2. Características basales de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	156
7.3. Evaluación de grado de prescripción al alta hospitalaria de los agentes recomendados.....	157
7.4. Diferencias en el tratamiento prescrito al alta en el grupo de tratamiento óptimo frente al grupo de tratamiento incompleto	159

7.5. Identificación de factores predictores de no prescripción de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	159
7.6. Factores identificados con la menor prescripción al alta hospitalaria de cada grupo farmacológico.....	162
- Factores relacionados con una menor prescripción al alta hospitalaria de doble antiagregación.....	162
- Factores relacionados con una menor prescripción al alta hospitalaria de estatinas a dosis altas	162
- Factores relacionados con una menor prescripción al alta hospitalaria de β -bloqueantes	163
- Factores relacionados con una menor prescripción al alta hospitalaria de IECA o ARA II	164
7.7. Implicación pronóstica de infrautilización del tratamiento médico recomendado	165
- Mortalidad total.....	166
- Mortalidad cardiovascular	168
- Mortalidad no cardiovascular	170
8. CONCLUSIONES	173
9. BIBLIOGRAFÍA.....	177

Índice de tablas

Tabla 1.	Recomendaciones para el empleo de β -bloqueantes en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)	42
Tabla 2.	Recomendaciones para el empleo de β -bloqueantes en las guías de IAMCEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)	44
Tabla 3.	Recomendaciones para el empleo de antiagregantes en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)	48
Tabla 4.	Recomendaciones para el empleo de antiagregantes en las guías de IAMCEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)	49
Tabla 5.	Recomendaciones para el empleo de estatinas en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)	53
Tabla 6.	Recomendaciones para el empleo de estatinas en las guías de IAMCEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)	54
Tabla 7.	Recomendaciones para el empleo de IECA y ARA II en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)	56
Tabla 8.	Recomendaciones para el empleo de IECA y ARA II en las guías de IAMCEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)	57
Tabla 9.	Características demográficas y antecedentes personales de la población	91
Tabla 10.	Exploración física al ingreso	92
Tabla 11.	Escalas de estratificación de riesgos de muerte, infarto no fatal y sangrados al ingreso.....	93
Tabla 12.	Características analíticas de la población.....	93
Tabla 13.	Exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso hospitalario.....	94
Tabla 14.	Revascularización y reperfusión coronaria durante el ingreso hospitalario.....	95

Tabla 15.	Tratamiento médico al alta hospitalaria	95
Tabla 16.	Evolución del tratamiento médico al alta hospitalaria	98
Tabla 17.	Tipo de SCA al alta hospitalaria	100
Tabla 18.	Comparación de características basales de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	101
Tabla 19.	Comparación de variables de exploración física al ingreso de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.....	102
Tabla 20.	Comparación de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	102
Tabla 21.	Comparación de las variables analíticas de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	103
Tabla 22.	Comparación de las variables relacionadas con las pruebas complementarias realizadas durante el ingreso de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	103
Tabla 23.	Comparación del manejo terapéutico y tipos de revascularización de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.	104
Tabla 24.	Comparación del diagnóstico al alta de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	104
Tabla 25.	Comparación del tratamiento al alta en ambos grupos de tratamiento al alta hospitalaria	105
Tabla 26.	Prescripción de tratamiento médico al alta hospitalaria según el riesgo GRACE (bajo-moderado frente a alto)	106
Tabla 27.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para indicación de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	107
Tabla 28.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de doble antiagregación al alta hospitalaria	108
Tabla 29.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de estatinas a dosis altas al alta hospitalaria.....	109

Tabla 30.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de β -bloqueantes al alta hospitalaria.....	110
Tabla 31.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de IECA o ARA II al alta hospitalaria.....	111
Tabla 32.	Mortalidad al año de seguimiento.....	113
Tabla 33.	Mortalidad en el seguimiento al año tras un síndrome coronario agudo en función del tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.....	113
Tabla 34.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con la variable escala de tratamiento.....	115
Tabla 35.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con la variable tratamiento médico óptimo	116
Tabla 36.	Análisis de regresión logística univariado para mortalidad al año por cada grupo farmacológico.....	117
Tabla 37.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con doble antiagregación.....	117
Tabla 38.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con β -bloqueantes	118
Tabla 39.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con estatinas a dosis altas.....	118
Tabla 40.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con la variable escala de tratamiento.....	119
Tabla 41.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con la variable tratamiento médico óptimo	120
Tabla 42.	Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con cada grupo farmacológico	124
Tabla 43.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con doble antiagregación	124

Tabla 44.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con β -bloqueantes.....	125
Tabla 45.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con estatinas a dosis altas.....	125
Tabla 46.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con la variable escala de tratamiento.....	128
Tabla 47.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con la variable tratamiento médico óptimo	129
Tabla 48.	Análisis de regresión logística univariado para mortalidad CV al año por cada grupo farmacológico	129
Tabla 49.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con doble antiagregación	130
Tabla 50.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con β -bloqueantes.....	130
Tabla 51.	Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas.....	131
Tabla 52.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con la variable escala de tratamiento..	132
Tabla 53.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con la variable tratamiento médico óptimo	132
Tabla 54.	Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año por cada grupo farmacológico	137
Tabla 55.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con doble antiagregación.....	137
Tabla 56.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con β -bloqueantes	138
Tabla 57.	Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas	138

Tabla 58. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con la variable escala de tratamiento	140
Tabla 59. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con la variable tratamiento médico óptimo	141
Tabla 60. Análisis de regresión logística univariado para mortalidad no CV al año por cada grupo farmacológico	142
Tabla 61. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con doble antiagregación.....	142
Tabla 62. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con estatinas a dosis altas	143
Tabla 63. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con la variable escala de tratamiento ...	144
Tabla 64. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con la variable tratamiento médico óptimo	144
Tabla 65. Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año por cada grupo farmacológico.....	148
Tabla 66. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con doble antiagregación	149
Tabla 67. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con estatinas a dosis altas	149

Índice de figuras

Figura 1.	Clasificación de los síndromes coronarios agudos.....	36
Figura 2.	Fisiopatología de la trombosis coronaria aguda	38
Figura 3.	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	73
Figura 4.	Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	74
Figura 5.	Porcentaje de prescripción de estatinas a dosis altas al alta hospitalaria .	96
Figura 6.	Tipo de estatina prescrita al alta hospitalaria.....	96
Figura 7.	Porcentaje de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.....	97
Figura 8.	Distribución de las escalas de puntuación del tratamiento médico óptimo en la población	97
Figura 9.	Evolución del porcentaje de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria	98
Figura 10.	Motivos de la no prescripción de estatinas a dosis altas	99
Figura 11.	Motivos de la no prescripción de IECA o ARA II al alta	99
Figura 12.	Motivos de la no prescripción de β -bloqueantes al alta	100
Figura 13.	Motivos de la no prescripción de doble antiagregación al alta.....	100
Figura 14.	Mortalidad por cualquier causa al año en función de la variable tratamiento médico óptimo	114
Figura 15.	Mortalidad por cualquier causa al año en función de la escala de tratamiento.....	114
Figura 16.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año según la variable tratamiento médico óptimo.....	120
Figura 17.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año según la escala de tratamiento	121

Figura 18.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo	121
Figura 19.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento	122
Figura 20.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo	122
Figura 21.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento.....	123
Figura 22.	Mortalidad cardiovascular al año en función de la variable tratamiento médico óptimo	126
Figura 23.	Mortalidad cardiovascular al año en función de la escala de tratamiento.....	127
Figura 24.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la variable tratamiento médico óptimo.....	133
Figura 25.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la escala de tratamiento	134
Figura 26.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo	134
Figura 27.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento .	135
Figura 28.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo	135
Figura 29.	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento.....	136

Figura 30. Mortalidad no cardiovascular al año en función de la variable tratamiento médico óptimo	139
Figura 31. Mortalidad no cardiovascular al año en función de la variable escala de tratamiento.....	139
Figura 32. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la variable tratamiento médico óptimo.....	145
Figura 33. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la escala de tratamiento	145
Figura 34. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo	146
Figura 35. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento .	146
Figura 36. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo	147
Figura 37. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento.....	147

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulante oral
AP	Antecedente personal
ARA II	Antagonistas del receptor de angiotensina II
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DLP	Dislipemia
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierda
HB	Hemoglobina
HNF	Heparina no fraccionada
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HTO	Hematocrito
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación de ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST

IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
LDL	Lipoproteína de baja densidad
OR	Odds Ratio
PAS	Presión arterial sistólica
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación de ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación de ST
TCI	Tronco coronario izquierdo
TFG	Tasa de filtración glomerular
VP	Vasculopatía periférica

1. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica, junto con la enfermedad cerebrovascular, es la principal causa de muerte en los países desarrollados (1). Se define la cardiopatía isquémica, como aquella afección cardíaca, aguda o crónica, secundaria a una desproporción entre el aporte y demanda de oxígeno por parte del miocardio. En la mayor parte de los casos tiene como mecanismo fisiopatológico una reducción o interrupción del aporte sanguíneo al miocardio, secundario a una estenosis u obstrucción completa ateromatosa de una o varias arterias coronarias.

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con cardiopatía isquémica estén tratados de manera indefinida con algunos agentes farmacológicos como β -bloqueantes, estatinas, antiagregantes plaquetarios e inhibidores del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, en los últimos años han aparecido diversos estudios que han mostrado la importancia pronóstica del adecuado cumplimiento de dichas recomendaciones. Basándonos en esto último se ha desarrollado esta tesis doctoral, con el fin de evaluar el grado de prescripción al alta de los agentes recomendados por las guías de práctica clínica tras un síndrome coronario agudo (SCA), identificar aquellos factores que se relacionen con infrautilización de los mismos y la importancia pronóstica que conlleva el no cumplimiento de las recomendaciones vigentes.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La enfermedad coronaria (EC) es una forma frecuente de presentación de la enfermedad cardiovascular (CV). Dicha entidad puede manifestarse como EC estable o como SCA. El SCA es la manifestación clínica más frecuente y grave de la EC, la cual sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en Europa.

Hablar de prevalencia de EC es complejo, y en ocasiones la estimación de la misma se realiza mediante encuestas poblacionales. Así, la oficina estadística de la *American Heart Association* (2) ha publicado recientemente datos obtenidos por este método. Se estiman que 15,4 millones de personas mayores de 20 años padecen cardiopatía isquémica; lo cual supone una prevalencia total de EC en este grupo poblacional del 6,4% (7,9% en varones y 5,1% de mujeres). En cuanto al infarto agudo de miocardio (IAM), la tasa de prevalencia se estima en el 2,9% (4,2% de varones y 2,1% de mujeres), aumentando con la edad en ambos sexos; aunque en las últimas décadas se ha observado un incremento progresivo de la prevalencia en mujeres de mediana edad (35-54 años)

y un descenso progresivo en varones. Sin embargo, en números absolutos, la EC sigue mostrando un contundente predominio masculino.

En nuestro país, las tasas de mortalidad por EC se han reducido en los últimos 40 años, aunque el número absoluto de muertes por esta entidad aumentó desde 1980 hasta el año 2000, reduciéndose de forma progresiva desde dicho año. En cuanto a la morbilidad, la incidencia de IAM en nuestro país se ha mantenido estable desde 1980 al año 2000. Posteriormente el diagnóstico de EC aumentó de 31032 en 1977 a 152190 en 2004, reduciéndose a 129944 en 2010 (3). El aumento en el primer periodo puede justificarse por la publicación de la III Definición Universal de Infarto Agudo de Miocardio (4), con el empleo cada vez más extendido de troponina T de alta sensibilidad, el aumento de la población anciana y una mayor supervivencia tras un SCA, lo cual supone un mayor número de pacientes con cardiopatía isquémica con posibilidad de recurrencias posteriores.

En nuestro país se han publicado diversos estudios que nos han mostrado información sobre la epidemiología del SCA. Así, en el año 2005 se publicó el estudio MONICA en el cual la incidencia de IAM en hombres y mujeres de entre 35 y 74 años fue de 209 y 56 casos por cada 100000 habitantes, respectivamente, lo que confirma que el SCA tiene un claro predominio masculino (5). Los datos del año 2013 indican que se producen aproximadamente 120.000 casos de SCA al año (1) .

De acuerdo con los datos del estudio DIOCLES (6) que englobó 2557 pacientes, el tipo de SCA más frecuente es el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) (62,7%) seguido del síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) (30,8%). En un 6% de los casos eran SCA no clasificables. En dicho estudio, la mortalidad hospitalaria de los pacientes dados de alta con sospecha de SCA es del 4.1% y del 3.8% a los 6 meses del alta hospitalaria. Nuestro país es el segundo de la Unión Europea con menor tasa de muertes por IAM entre los mayores de 65 años. La mortalidad es igualmente superior entre varones mayores de 65 años (258 muertes por cada 100000 casos) que entre las mujeres (138 muertes por cada 100000).

Sobre los tipos de SCA, en los últimos años, la proporción de pacientes con SCACEST se ha reducido, al contrario que ha ocurrido con los SCASEST, cuya proporción va en aumento. Esto refleja dos grandes grupos poblacionales. Por lo general, los pacientes con SCASEST son pacientes de mayor edad y con enfermedad coronaria más extensa. Dado el envejecimiento que se espera de la población española, se prevé un

mayor porcentaje de pacientes con SCASEST en las próximas décadas, con el gasto socio-sanitario que ello conlleva.

1.2. DEFINICIONES Y TIPOS DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los SCA se clasifican en dos tipos, SCASEST y SCACEST (Figura 1), en función de que, fisiopatológicamente, la obstrucción coronaria sea parcial o total, respectivamente. El abordaje diagnóstico del SCA se basa en tres componentes fundamentales, que son la clínica, el electrocardiograma (ECG) y la determinación de los marcadores de necrosis miocárdica.

1.2.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST (SCASEST)

Dentro del SCASEST se engloba tanto la angina inestable como el infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST). La definición de angina inestable se basa en su presentación clínica, pudiendo o no tener alteraciones electrocardiográficas asociadas. Clínicamente se suele manifestar como dolor torácico opresivo, habitualmente irradiado a brazo izquierdo o mandíbula, de aparición en reposo o con mínimo esfuerzo y con una duración de, al menos, 20 minutos; aunque puede reducirse su duración con la toma de nitroglicerina sublingual. El espectro clínico abarca desde su presentación en reposo, de manera brusca o bien como dolor con esfuerzos de baja intensidad con umbral progresivo. Ambas entidades se diferencian en que en el IAMSEST la intensidad de la isquemia ocasiona daño miocárdico, lo cual se traduce en elevación de los marcadores de necrosis miocárdica como son la troponina T o troponina I, sin cumplir criterios electrocardiográficos para ser diagnosticado de IAMSEST. En cambio, en la angina inestable, los marcadores de necrosis miocárdica son negativos aunque sí pueden presentar alteraciones en el ECG sugestivas de isquemia, tales como inversión de onda T o descenso del segmento ST, entre otros. Por tanto, teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, la presentación clínica de ambas entidades puede ser similar, y la única diferencia es la presencia o no de necrosis miocárdica.

1.2.2. SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST (SCACEST)

El otro tipo de SCA es el SCACEST, en el cual la mayoría de pacientes suelen presentar dolor torácico, de carácter opresivo y gran intensidad, que suele prolongarse más de 30 minutos. En este tipo de SCA la característica diferencial es el ECG,

caracterizado por la elevación del segmento ST que cumple con los criterios para su diagnóstico, y que es la elevación del punto J al menos en dos derivaciones contiguas $\geq 0,2$ mV en hombres y $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones de V2 a V3 y de $\geq 0,1$ mV en el resto de derivaciones.

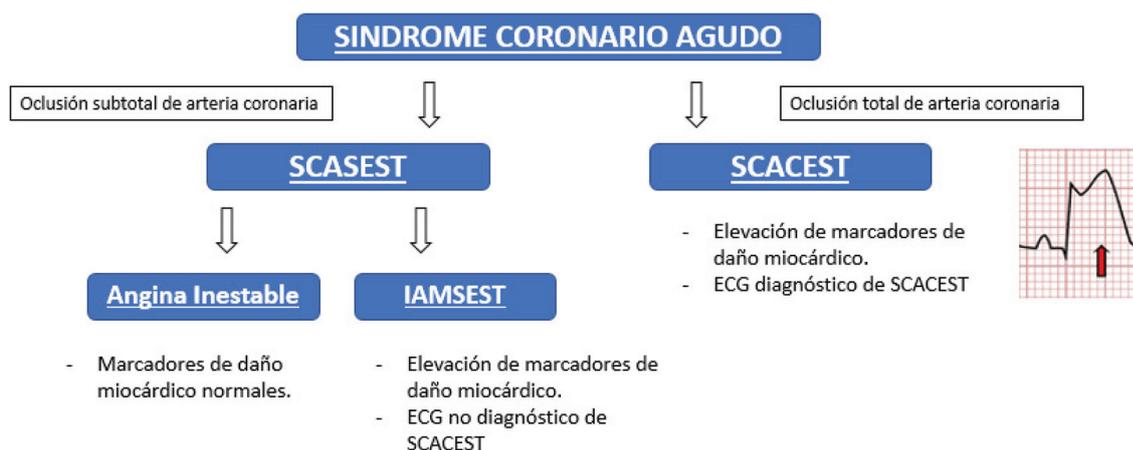


Figura 1. Clasificación de los síndromes coronarios agudos. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. ECG: Electrocardiograma. IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El evento isquémico agudo suele producirse por la formación de material trombotico generado tras la rotura o erosión de una placa de ateroma en la arteria coronaria. Esto ocasiona una oclusión parcial de la misma, con una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo en el caso del SCASEST y una oclusión total del vaso en el del SCACEST.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica en la que intervienen procesos inflamatorios e inmunológicos (7). Su desarrollo comienza en el endotelio, en épocas tempranas de la vida y progresa con el paso del tiempo de forma variable según los individuos. Así, para cada nivel de exposición a un factor de riesgo cardiovascular existe gran variabilidad interindividual en el grado de enfermedad desarrollada, debido a la susceptibilidad individual y la participación del resto de factores que intervienen en su génesis (8).

El endotelio, es un órgano autocrino y paracrino el cual regula las actividades mitógenas, secretoras y contráctiles de la pared vascular. En condiciones normales, el endotelio sano, libera sustancias antitrombóticas y fibrinolíticas con el fin de prevenir la

formación de trombos en la luz vascular. Sin embargo, la exposición mantenida a distintos factores de riesgo cardiovascular produce una disfunción endotelial que se traduce en una menor liberación de óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador. Esta disfunción endotelial ocasiona una mayor captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la pared vascular, lo cual origina la infiltración a la pared de los monocitos circulantes. Cuando éstos se localizan en el espacio subendotelial, se transforman en macrófagos que a su vez captan grandes cantidades de lípidos, transformándose en las denominadas células espumosas (estría grasa). La liberación de citocinas y factores de crecimiento por parte de las células endoteliales, macrófagos, plaqueta y linfocitos T favorecen la progresión de la lesión endotelial, así como la proliferación y síntesis de matriz extracelular por las células musculares lisas de la pared vascular. Todo ello se traduce en un estado inflamatorio crónico y una respuesta fibroproliferativa crónica que condiciona la progresión de la lesión aterosclerótica.

Sobre este proceso aterosclerótico crónico, que ocasiona una reducción progresiva de la luz vascular arterial, ocurren fenómenos dinámicos que son los responsables de los eventos agudos por trombosis arterial. Las placas de ateroma, presentan una consistencia blanda y posee un núcleo rico en lípidos. Debido a que están sometidas a los efectos del flujo por los latidos cardíacos en sentido horizontal y vertical, por las variaciones del volumen sanguíneo en sístole y diástole; dichas placas pueden fisurarse o romperse, con exposición del core lipídico y posterior trombosis aguda. También intervienen los macrófagos, los cuales producen determinadas metaloproteinasas que son capaces de dañar la matriz y fragmentar la placa, lo cual ocasiona igualmente exposición del núcleo lipídico y desarrollo de la trombosis aguda. (9)

Tras la desestabilización de la placa y la exposición del núcleo lipídico al torrente sanguíneo tiene lugar la trombosis aguda. Esta comienza con la agregación plaquetar mediante la adhesión de las mismas a través del receptor de la glucoproteína Ib plaquetar y su interacción con el factor de von Willebrand. Posteriormente tiene lugar la activación plaquetar, produciéndose un cambio conformacional de la plaqueta, que pasan a ser espiculadas con el fin de aumentar la superficie de producción de trombina, enzima que se encarga de catalizar la transformación del fibrinógeno en fibrina. A la vez se produce la degranulación plaquetar, con liberación de tromboxano A₂, serotonina y otros mediadores, lo cual atraen y reclutan a más plaquetas. Finalmente, el último proceso de la activación plaquetaria consiste en la expresión en su superficie de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, con el fin de fijar el fibrinógeno.

Simultáneamente a la formación del trombo plaquetar se activa la cascada de la coagulación mediante la liberación del factor tisular, lo cual confiere estabilidad al trombo plaquetario inicial que es frágil (9,10). Posteriormente, se activa el factor X, que da lugar a la generación de trombina, el cual es el efector fundamental en la trombosis arterial. Ésta, además de transformar el fibrinógeno en fibrina, activa el factor XIII induciendo la formación de enlaces cruzados y, por tanto, la estabilización del coágulo de fibrina. En último lugar, la vasoconstricción coronaria contribuye a la disminución del flujo sanguíneo. Dicha reducción del calibre vascular está mediada tanto por vasoconstrictores locales liberados por las plaquetas (serotonina y tromboxano A₂) como por la disfunción endotelial que provoca disminución del óxido nítrico y aumento de la endotelina. Los estímulos adrenérgicos que se producen también contribuyen a la misma (11). Estos acontecimientos se reflejan en la figura 2.

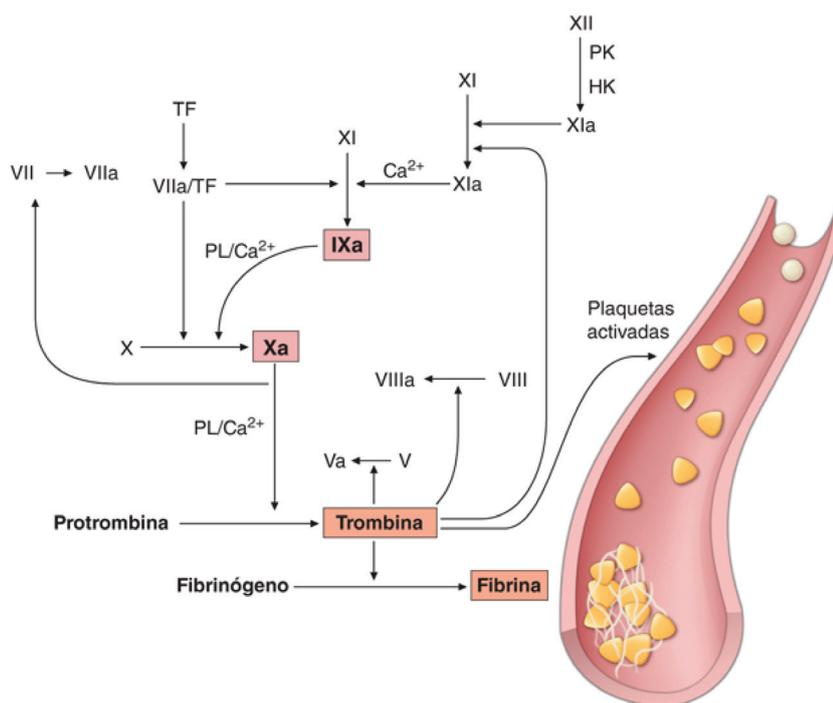


Figura 2. Fisiopatología de la trombosis coronaria aguda: Con la fractura de la capa fibrosa, los componentes subendoteliales se exponen al torrente sanguíneo. La adhesión plaquetaria está mediada por el factor von Willebrand y el colágeno de la superficie vascular con sus correspondientes receptores plaquetarios. Posteriormente se secretan factores activados plaquetarios que promueven la activación y agregación plaquetaria entrando en juego el receptor IIb/IIIa para formar el trombo plaquetario. Por otro lado, la exposición en la superficie vascular del factor tisular inicia la cascada de la coagulación. Tomado de Harrison, Principios de Medicina Interna 19^ª edición. Capítulo 142. (12)

1.4. PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

En los últimos años, tanto la tasa de IAM así como de IAM recurrentes, se ha reducido en Europa gracias a las medidas de prevención primaria y secundaria implementadas en la población. Igualmente, la mortalidad a largo plazo tras un SCA se ha reducido en los últimos 30 años tras la introducción de estrategias de reperfusión y el tratamiento médico optimizado.

Sin embargo, los pacientes que han sufrido un SCA tienen riesgo de eventos posteriores en forma de muerte, reinfarto, arritmias, insuficiencia cardiaca (ICC), angina e ictus. La mayoría de los eventos recurrentes ocurren en el primer año, pero hasta el 25% de los pacientes tienen algún evento en los primeros 4 años tras el SCA. El evento más común es un nuevo SCA. (13)

El pronóstico global de los pacientes con SCA se puede extraer de los distintos registros multicéntricos que han englobado miles de pacientes. Así, la mortalidad intrahospitalaria es superior en el SCACEST que en el SCASEST (7% frente al 5%, respectivamente), pero con una tendencia a igualarse a los 6 meses (12% frente al 13%) e incluso una mayor mortalidad a largo plazo de aquellos que han sufrido un SCASEST (14–16). Esta diferencia en mortalidad a largo plazo probablemente se deba a que ambas entidades engloban un perfil de paciente diferente. Así, los pacientes con SCASEST son de mayor edad, con mayor comorbilidad (especialmente diabetes e insuficiencia renal) y en general con una enfermedad aterosclerótica más generalizada. Al igual que lo comentado en líneas anteriores, la tendencia actual en los SCA es hacia una reducción relativa del SCACEST en favor del SCASEST, que es actualmente el SCA más frecuente, sin observarse diferencias en el pronóstico en función del sexo (13).

1.5. TRATAMIENTO MÉDICO A LARGO PLAZO TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El tratamiento del SCA consta de diferentes fases. Así en primer lugar se encuentra el tratamiento médico en la fase aguda de SCA, cuyos dos componentes principales son la antiagregación y la anticoagulación. Posteriormente, el tratamiento de reperfusión (urgente o preferente, en función del tipo de SCA) y tras el alta hospitalaria, la terapia de rehabilitación cardiaca junto con el tratamiento médico en forma de prevención secundaria, siendo éste último el interés de este trabajo y que se va a desarrollar con detalle en los siguientes apartados.

Sobre la anticoagulación, ha quedado demostrado su eficacia unida a la doble antiagregación en el tratamiento inicial del SCA, para evitar la formación de trombina y la presencia de nuevos eventos tromboticos (clase I, nivel evidencia A). En SCACEST (17), los agentes anticoagulantes disponibles en el contexto de angioplastia primaria son la heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada (HNF) y bivalirudina. El fondaparinux demostró ser peligroso en el OASIS-6 (18), por lo que no se recomienda su administración. Bivalirudina demostró ser superior a la combinación de HNF e inhibidores de glicoproteína IIb-IIIa con una reducción de la tasa de sangrados y una mayor supervivencia que se prolongaba hasta los 3 años de seguimiento, considerándose de elección en SCACEST. En segundo lugar, la evidencia disponible respalda a la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) como segundo anticoagulante en este contexto, quedando en último lugar la heparina sódica. En el SCACEST (19), el anticoagulante de elección para las guías de práctica clínica es el fondaparinux, pues tiene el mejor perfil de eficacia-seguridad independientemente del manejo (clase I, nivel evidencia B). En aquellos casos en los que no esté disponible; las guías actuales recomiendan el empleo de enoxaparina o HNF (clase I, nivel evidencia B). La bivalirudina es una alternativa a la combinación de HNF más inhibidores de glicoproteína IIb-IIIa durante el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) (clase I, nivel evidencia A). Por otro lado, la HNF es el anticoagulante de elección en aquellos pacientes sometidos a ICP y que no hayan recibido ningún anticoagulante previamente (clase I, nivel de evidencia B). Tras el ICP, debe considerarse suspender la anticoagulación salvo que esté indicada por otra causa (clase IIa, nivel C). Finalmente las guías de SCACEST indican que en pacientes que no hayan tenido ictus o accidentes isquémico transitorio (AIT) con alto riesgo isquémico y bajo hemorrágico, podría añadirse al tratamiento de ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel, rivaroxabán a dosis bajas (2.5mg dos veces al día durante un año) (clase IIB, nivel de evidencia B). Por último, en aquellos pacientes en los que no se lleve a cabo una actitud revascularizadora, se debe mantener la anticoagulación hasta el alta hospitalaria (clase I, nivel evidencia A) y no se recomienda la combinación de diferentes tipos de anticoagulantes (clase III, nivel B).

En cuanto a la antiagregación, aunque se verá de forma más detallada en apartados posteriores, se debe administrar dosis de carga de dos antiagregantes (AAS + inhibidor de P2Y12) en la fase aguda del SCA, especialmente en aquellos pacientes que no tomaran previamente estos agentes, para inhibir la agregación plaquetaria, crucial en la fisiopatogenia de la placa arterioesclerótica complicada.

Los pacientes con un SCA deben ser ingresados en un centro hospitalario para su manejo terapéutico. Las diferentes opciones terapéuticas son el tratamiento médico y/o revascularizador. En el caso de SCACEST (17) la revascularización debe realizarse de forma urgente, bien mediante ICP o mediante fibrinólisis (en función de tiempo de evolución del infarto y disponibilidad de centros que realicen angioplastia primaria). En SCASEST (19) la revascularización puede realizarse de forma percutánea o quirúrgica, y debe realizarse de forma precoz (primeras 48 horas) en pacientes con criterios de alto riesgo (elevación de marcadores de necrosis miocárdica, cambios electrocardiográficos en el segmento ST y ondas T, y/o síntomas recurrentes); aunque en determinados casos puede estar indicada la revascularización urgente (angina refractaria a tratamiento médico, clínica de insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares que comprometan la vida). El tipo de revascularización (quirúrgica o percutánea) vendrá determinada, entre otros, por los hallazgos angiográficos en la coronariografía.

Tras el alta hospitalaria, los pacientes deben ser remitidos a terapia de rehabilitación cardíaca, considerando su capacidad funcional previa al SCA, su edad y su limitación física. Esta es una terapia combinada que se compone de entrenamiento físico, modificación de factores de riesgo, educación sanitaria, manejo del estrés y apoyo psicológico. Algunos metaanálisis han mostrado una reducción de mortalidad de hasta el 22% en pacientes que han participado en rehabilitación cardíaca (20).

Deben ser dados de alta con el tratamiento médico recomendado por las guías de práctica clínica en forma de prevención secundaria. Los fármacos empleados a largo plazo en el SCA son:

- Antianginosos (β -bloqueantes, nitratos o antagonistas de canales de calcio)
- Antiagregantes plaquetarios.
- Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y del receptor de angiotensina II (ARA II).
- Antagonistas de la aldosterona.
- Estatinas.

En las siguientes líneas detallaremos el mecanismo de acción e indicaciones actuales en síndrome coronario agudo de β -bloqueantes, IECA o ARA II, antiagregantes y estatinas por ser los agentes farmacológicos evaluados en la presente tesis tanto en SCACEST como SCASEST, según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y Americana (AHA) (17,19,21,22).

1.5.1. β -BLOQUEANTES

Los antagonistas β -adrenérgicos se unen selectivamente a los β -adrenorreceptores, lo que produce un antagonismo competitivo y reversible de los efectos de la estimulación β adrenérgica en distintos órganos. Sus efectos farmacológicos se pueden explicar por las respuestas provocadas tras el bloqueo de estos receptores. De manera global, ejercen un efecto relativamente leve sobre la frecuencia y la contractilidad cardíacas de un individuo en reposo, pero disminuyen el ritmo y la contractilidad cardíaca cuando se activa el sistema nervioso simpático.

1.5.1.1. β -bloqueantes en SCASEST

En SCASEST (tabla 2), las guías europeas (19) recomiendan el tratamiento con estos agentes en la fase aguda (siempre que no haya inestabilidad hemodinámica), para controlar la isquemia y prevenir nuevos eventos isquémicos. Posteriormente y como terapia de prevención secundaria, todos los pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $<40\%$) deben ser tratados con bloqueadores β de forma indefinida (clase I, grado de evidencia A). Por lo general, hay pocos estudios aleatorizados sobre el uso de β -bloqueantes en pacientes con angina inestable o IAMSEST, basándose en estudios reducidos de angina inestable, en la evidencia actual en SCACEST y en pacientes estables con isquemia e IAM previo.

Tabla 1. Recomendaciones para el empleo de β -bloqueantes en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Los β -bloqueantes están indicados en pacientes con SCASEST y FEVI $\leq 40\%$ tras la estabilización, para reducir el riesgo de mortalidad, IAM recurrente y hospitalización por insuficiencia cardíaca.	I	A
Los β -bloqueantes están recomendados en todos los pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida (FEVI $\leq 40\%$), salvo contraindicación.	I	A

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FEVI: Fracción de Eyección de ventrículo izquierdo. IAM: Infarto agudo de miocardio.

Las guías americanas (21) también recomiendan el inicio de estos agentes por vía oral en las primeras 24 horas en aquellos pacientes que no tengan datos de insuficiencia cardiaca, evidencia de situación de bajo gasto, riesgo elevado de shock cardiogénico y/o otras contraindicaciones para estos fármacos (asma activo, hiperreactividad bronquial, bloqueo aurículoventricular de 2º o 3º grado), con una recomendación clase I y nivel de evidencia A. Aquellos pacientes con SCASEST e insuficiencia cardiaca concomitante estabilizada con disfunción sistólica, se recomienda continuar el tratamiento con β -bloqueantes con uno de los tres principios activos que ha demostrado reducir mortalidad: metoprolol, carvedilol o bisoprolol, con una recomendación clase I, nivel de evidencia C. Por otro lado, y a diferencia de las europeas, estas guías consideran razonable continuar esta terapia en aquellos pacientes con SCASEST y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) normal (nivel C, clase IIa).

1.5.1.2. β -bloqueantes en SCACEST

En los pacientes con SCACEST (tabla 2), las guías europeas (17) recomiendan los β -bloqueantes por vía oral en todos los pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda (clase I, grado de evidencia A), y deben iniciarse durante el ingreso hospitalario en todos los pacientes (que carezcan de contraindicación formal) y continuar tras el alta a domicilio con una recomendación clase IIa, nivel de evidencia B. Su uso precoz en la fase aguda del infarto se ha relacionado con un modesto beneficio en pacientes hemodinámicamente estables de bajo riesgo.

Tras el evento agudo, y en terapia de prevención secundaria, los β -bloqueantes orales están recomendados en el tratamiento a largo plazo (de forma indefinida) en todos los pacientes que se recuperen del IAM y no presenten contraindicaciones (clase I, grado de evidencia A), aunque están infraempleados. Actualmente, existe evidencia suficiente (metaanálisis de 82 estudios aleatorizados) de que el mantenimiento del tratamiento con β - bloqueantes a largo plazo se asocia con reducción de morbilidad y la mortalidad tras el IAM, combinado con aspirina, fibrinolíticos o IECA. (23)

Tabla 2. Recomendaciones para el empleo de β -bloqueantes en las guías de SCACEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
El tratamiento oral con β -bloqueantes debe considerarse durante el ingreso hospitalario y continuarse en todos los pacientes con SCACEST sin contraindicaciones.	Ila	B
El tratamiento con β -bloqueantes orales está indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda.	I	A
Los β -bloqueantes intravenosos deben evitarse en pacientes con hipotensión o insuficiencia cardiaca.	III	B
Los β -bloqueantes intravenosos deben considerarse en pacientes sin contraindicaciones, sin datos de insuficiencia cardiaca, hipertensión, taquicardia.	Ila	B

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Las recomendaciones de las guías americanas (22) son muy parecidas que en el SCACEST, y recomiendan el empleo de β -bloqueantes en las primeras 24 horas del SCACEST en aquellos pacientes que no tengan signos de insuficiencia cardiaca, datos de bajo gasto, riesgo elevado de shock cardiogénico u otras contraindicaciones para estos agentes (bloqueo aurículoventricular de 2º o 3º grado, asma activo, hiperreactividad bronquial) con una recomendación clase I, nivel de evidencia B. Además, estos agentes deben continuarse durante y tras el alta hospitalaria en todos los pacientes con SCACEST que no tengan contraindicación para su empleo (Clase I, nivel B). Las guías consideran razonable administrar β -bloqueantes de forma intravenosa en el primer momento del SCACEST en aquellos pacientes hipertensos o con isquemia que no tengan contraindicaciones (Clase Ila, nivel B).

1.5.2. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Como bien es sabido, la activación y agregación plaquetaria juega un papel fundamental en la etiopatogenia del SCA; por ello, la terapia antiplaquetaria debe ser iniciada lo antes posible.

Clásicamente se han empleado el AAS y el clopidogrel. En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes antiplaquetarios que se han incorporado en el manejo del SCA como el prasugrel y ticagrelor.

- A. Ácido Acetilsalicílico (AAS):** Inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa, impidiendo la formación de tromboxano A₂, causando inhibición de la función plaquetaria. Su efecto beneficioso en la reducción de mortalidad de los SCA se descubrió hace más de 30 años. Se debe administrar una primera dosis de carga de 150-300 mg, y posteriormente continuar con una dosis diaria, de entre 75-100 mg (clase I, nivel de evidencia A). Se ha demostrado que dosis mayores no proporcionan ningún beneficio antiagregante y que conlleva mayores tasas de sangrados.
- B. Antagonistas del P2Y₁₂:** Su mecanismo de acción consiste en antagonizar el receptor plaquetario P2Y₁₂, evitando la unión del adenosín difosfato a dicho receptor y por tanto la activación y agregación plaquetaria. El clopidogrel y prasugrel son profármacos que tras ser metabolizados pasan a ser el metabolito activo que inhibe dicho receptor. El ticagrelor, en cambio, no requiere metabolización para ser activo.

B.1) CLOPIDOGREL: El clopidogrel es el segundo antiagregante plaquetario más empleado, tras el AAS. Su papel en el tratamiento del SCA quedó demostrada en el estudio CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) (24), donde se administraba una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg diarios, durante 9 - 12 meses asociado al tratamiento con AAS, en pacientes con SCASEST con elevación de marcadores de necrosis cardiaca, cambios ECG (descenso del ST) o en pacientes mayores de 60 años con historia previa de enfermedad coronaria. En dicho estudio, hubo una reducción significativa de la tasa de muerte cardiovascular e ictus, con un beneficio consistente en todos los subgrupos desde los 30 días a los 11 meses, sin demostrar beneficio de prolongar el tratamiento más allá de 12 meses.

B.2) PRASUGREL: Es un profármaco que tras dos pasos enzimáticos pasa a ser metabolito activo, la primera por esterasas plasmáticas y la segunda a nivel hepático. Produce una inhibición plaquetaria más potente y más rápida que el clopidogrel.

En el TRITON-TIMI 38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (25) se comparó prasugrel (60 mg de carga más 10 mg diarios) frente a clopidogrel (300 mg de carga más 75mg diarios de mantenimiento) durante 15 meses, en pacientes que no habían estado tratados con clopidogrel y que iban a ser sometidos a ICP, con anatomía coronaria conocida previamente, en el contexto de un SCACEST o SCASEST de moderado-alto riesgo. Los resultados mostraron reducción significativa

del objetivo primario compuesto de muerte CV, IAM no fatal o ictus (12,1% en clopidogrel frente 9,9% en prasugrel) (HR 0,82; P= 0,002), a expensas de reducir la tasa de IAM. También redujo de forma significativa la tasa de trombosis aguda del stent. Se observó un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor espontáneo no relacionado con cirugía de revascularización coronaria en pacientes tratados con prasugrel, así como de los sangrados vitales (1,4% en clopidogrel frente 0,9% en prasugrel) y fatales (0,4% en clopidogrel frente 0,1% en prasugrel).

El estudio TRILOGY (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) (26), aleatorizaba a pacientes con SCASEST y angina inestable de alto riesgo a recibir prasugrel o clopidogrel en aquellos que iban a ser tratados médicamente (sin revascularización). El objetivo primario fue el compuesto de muerte CV, IAM o ictus. En este estudio, los pacientes >75 años y/o <60kg de peso recibieron 5 mg (en vez de 10 mg) para minimizar riesgo hemorrágico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en <75 años. En >75 años tampoco se encontraron estas diferencias, incluso en el riesgo hemorrágico, lo que sugiere que la reducción de la dosis a 5mg en este grupo de pacientes puede ser beneficiosa.

B.3) TICAGRELOR: Es un inhibidor oral reversible del receptor P2Y12 con una vida media de unas 12 horas. Produce inhibición y recuperación de la función plaquetaria más rápida que clopidogrel.

Su beneficio quedó demostrado en el estudio PLATO (*PLATElet inhibition and patient Outcomes*) (26) en pacientes con SCASEST (con manejo conservador o invasivo) o SCACEST que iban a someterse a angioplastia primaria. Se aleatorizaron a ticagrelor (180 mg de dosis de carga más 90 mg cada 12 horas de mantenimiento) frente a clopidogrel (300mg de carga seguido de 75 mg diarios de mantenimiento), y el tratamiento se mantuvo durante 12 meses. El endpoint primario compuesto de muerte CV, IAM o ictus fue reducido de forma significativa con ticagrelor (11,7% en clopidogrel frente 9,8% en ticagrelor; HR 0,84; P<0,001), observándose estas diferencias en la mortalidad CV y en el IAM, sin diferencias en la tasa de ictus. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor entre ambos fármacos.

Años más tarde aparecería el estudio PEGASUS (27) que incluyó a pacientes que habían tenido un infarto entre 1 y 3 años previos. Se aleatorizaron a recibir 60 mg

de ticagrelor cada 12 horas, 90 mg de ticagrelor cada 12 horas o a placebo. Los resultados mostraron que las dos dosis de ticagrelor redujeron el endpoint primario compuesto por muerte CV, IAM o ictus, a expensas de una mayor tasa de sangrados.

1.5.2.1. Antiagregantes en SCASEST

Las guías europeas de Cardiología recomiendan que en SCASEST (19) se inicie el tratamiento con un inhibidor del P2Y12 y se mantenga durante 12 meses salvo contraindicación y riesgo elevado de sangrado (clase I, nivel de evidencia A). Se puede considerar la administración de un inhibidor de P2Y12 además de AAS durante más de un año tras una cuidadosa evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente (clase IIb, nivel de evidencia A). Igualmente, la administración de un inhibidor de P2Y12 durante 3-6 meses se puede plantear en pacientes con alto riesgo de sangrado (clase IIb, nivel de evidencia A).

Así a modo de resumen, las recomendaciones actuales para el empleo de inhibidores de P2Y12 en SCASEST son (tabla 3):

Ticagrelor (180 mg de dosis de carga más 90 mg cada 12 horas de mantenimiento) está recomendado, en ausencia de contraindicaciones, en todos aquellos pacientes con riesgo moderado-alto de eventos isquémicos, independientemente de la estrategia inicial e incluso, en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con clopidogrel (clase I, nivel B).

Prasugrel (60 mg de dosis de carga más 10 mg diarios de mantenimiento) está indicado en pacientes que van a ser sometidos a ICP si no hay contraindicación (clase I, nivel B). Está desaconsejado administrarlo en pacientes en los que no se conoce la anatomía coronaria (clase III, nivel B).

Clopidogrel (300 mg-600 mg de carga más 75 mg diarios de mantenimiento) quedaría reservado en aquellos pacientes que no puedan recibir ni prasugrel ni ticagrelor o requieran anticoagulación oral (ACO) (clase I, nivel B).

Tabla 3. Recomendaciones para el empleo de antiagregantes en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Debe administrarse AAS a todos los pacientes sin contraindicaciones con una carga inicial de 150-300mg (en pacientes que no tomaban AAS) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia terapéutica.	I	A
Se recomienda añadir un inhibidor de P2Y12 a AAS durante 12 meses, salvo contraindicaciones o riesgo excesivo de sangrado.	I	A
Ticagrelor (180mg de dosis de carga más 90 mg cada 12 horas de mantenimiento) está recomendado, en ausencia de contraindicaciones, en todos aquellos pacientes con riesgo moderado-alto de eventos isquémicos, independientemente de la estrategia inicial e incluso, en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con clopidogrel.	I	B
Prasugrel (60 mg de dosis de carga más 10 mg diarios de mantenimiento) está indicado en pacientes que van a ser sometidos a intervencionismo percutáneo si no hay contraindicación.	I	B
Clopidogrel (300-600 mg de carga más 75 mg diarios de mantenimiento) quedaría reservado en aquellos pacientes que no puedan recibir ni prasugrel ni ticagrelor.	I	B
La administración de un inhibidor P2Y12 junto a aspirina más allá del año puede ser considerada tras evaluar de forma cuidados el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente.	IIb	A
La administración de un inhibidor P2Y12 durante una duración de 3-6 meses después de un implante de un stent farmacológico puede ser considerado en pacientes de alto riesgo de sangrado.	IIb	A
Está desaconsejado administrarlo en pacientes en los que no se conoce la anatomía coronaria.	III	B

AAS: Acido acetilsalicílico.

Las guías americanas (21) recomiendan en el SCASEST, la administración de AAS masticable, sin recubrimiento entérico (de 162 mg a 325 mg) a todos los pacientes sin contraindicaciones, tan pronto como sea posible y posteriormente una dosis de mantenimiento (81 mg/día a 325 mg/día) que debe continuarse de forma indefinida (Clase I, nivel de evidencia A). En aquellos pacientes que no pueden tomar AAS por hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal mayor, debe administrarse una dosis de carga de clopidogrel seguido de una dosis de mantenimiento (Clase I, nivel de evidencia B). Por otro lado, debe administrarse un inhibidor P2Y12 junto a AAS durante 12 meses

en todos los pacientes con SCACEST sin contraindicaciones, que sean tratados tanto con una estrategia invasiva precoz como guiada por isquemia. Las opciones son: Clopidogrel 300 mg - 600 mg de dosis de carga y posteriormente dosis de mantenimiento de 75 mg diarios; o ticagrelor 180 mg de dosis de carga y posteriormente 90mg cada 12 horas de mantenimiento. (Clase I, nivel B). Estas guías consideran razonable emplear ticagrelor en vez de clopidogrel en pacientes con SCACEST que van a ser sometidos a una estrategia invasiva precoz o guiada por isquemia (Clase IIa, nivel B). Finalmente, indican que en pacientes con SCACEST tratados con estrategia invasiva precoz y doble terapia antiagregante con riesgo isquémico intermedio-alto (elevación de troponina) puede considerarse el empleo de inhibidor de Gp IIb/IIIa como parte inicial de terapia antiagregante (recomendación clase IIb, nivel B).

1.5.2.2. Antiagregantes en SCACEST

En SCACEST, la guías europeas (17) recomiendan la doble antiagregación con AAS y ticagrelor o AAS y prasugrel (sobre AAS y clopidogrel) en pacientes tratados con ICP (clase I, nivel A), y debe mantenerse durante doce meses (clase I, nivel C), con una duración mínima de un mes en pacientes portadores de stents convencionales (clase I, nivel C) y de seis meses en los stents farmacoactivos (clase IIb, nivel B) (tabla 4):

Tabla 4. Recomendaciones para el empleo de antiagregantes en las guías de SCACEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
El tratamiento antiagregante con AAS (75-100 mg) está indicado de forma indefinida tras un SCACEST.	I	A
En pacientes con intolerancia a AAS, clopidogrel está indicado como alternativa a AAS.	I	B
La doble antiagregación con AAS y un antagonista del receptor ADP oral debe continuarse hasta 12 meses tras el SCACEST, con una duración mínima estricta de:	I	C
- Un mes para pacientes que reciban un stent convencional	I	C
- Seis meses para pacientes que reciban un stent farmacoactivo	IIb	B
La doble antiagregación debe mantenerse durante un año en pacientes con SCACEST que no reciban stent.	IIa	C

AAS: Ácido acetilsalicílico. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. ADP: Adenosín difosfato.

Las guías americanas (22) recomiendan administrar igualmente AAS (162 a 325 mg) antes de la angioplastia primaria con una recomendación clase I y nivel B. Tras esta, los pacientes deben continuar de forma indefinida con AAS (Clase I, nivel de evidencia B). Se debe administrar una dosis de carga de un inhibidor de P2Y12 tan pronto como sea posible, o incluso en el momento de la angioplastia primaria. Las opciones son clopidogrel 600 mg, prasugrel 60mg o ticagrelor 180 mg (clase I, nivel B). Esta terapia con inhibidor de P2Y12 debe mantenerse durante un año en pacientes con SCACEST con las siguientes dosis: Clopidogrel 75 mg/día, Prasugrel 60 mg/día, Ticagrelor 90mg cada 12 horas (clase I, nivel B). Estas guías consideran razonable emplear dosis bajas de AAS (81 mg/día) en preferencia de dosis más altas (clase IIa, nivel B). E igualmente, puede considerarse la prolongación de la doble terapia con inhibidor de P2Y12 más allá del año en función del lugar de implante del stent (Clase IIb, nivel C).

1.5.2.3. Recomendaciones en pacientes que precisan anticoagulación al alta tras un SCA

Cabe reseñar brevemente las recomendaciones de las guías de práctica clínica en aquellos pacientes con SCA y que requieran anticoagulación al alta por otro motivo (fibrilación auricular, prótesis valvular mecánica, etc). Las guías de SCACEST y SCASEST (17,19) coinciden en las recomendaciones generales de iniciar triple terapia en la mayoría de casos y reducir la duración de la misma con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas. En el caso concreto del SCASEST, las guías son más específicas, e indican que en pacientes de bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED <2), la triple terapia con AAS, clopidogrel y ACO debe considerarse durante 6 meses, para continuar posteriormente con doble terapia con ACO y AAS o clopidogrel (clase IIa, nivel C). En cambio, si el riesgo hemorrágico es elevado (HAS-BLED >3) debe minimizarse la duración de la triple terapia a un mes, y continuar con doble terapia con ACO y AAS o clopidogrel durante 12 meses independientemente del tipo de stent (Clase IIa, nivel C). También podría considerarse la doble terapia de inicio con clopidogrel y ACO en pacientes seleccionados con alto riesgo hemorrágico y bajo riesgo isquémico de acuerdo con la evidencia obtenida en el estudio WOEST (28) (clase IIb, nivel B). Finalmente, no se recomienda el empleo de ticagrelor o prasugrel en triple terapia (clase III; nivel C). Recientemente ha aparecido evidencia en relación del tratamiento combinado de antiagregantes y anticoagulantes orales directos tras un SCA. Así en el estudio PIONEER AF-PCI (29), se demostró que los pacientes con fibrilación auricular (FA) en los que se implanta un stent coronario,

la administración de rivaroxabán más inhibidor de P2Y12 durante 12 meses o dosis muy baja de rivaroxaban más doble antiagregación durante 1, 6 o 12 meses se asoció con menores tasas de sangrado clínicamente significativo que la terapia estándar con antivitamina K (AVK) y doble antiagregación durante 1, 6 o 12 meses. En cuanto a Dabigatrán, el estudio RE-DUAL PCI (30), comparó dabigatrán (en dosis de 110 mg y 150 mg) junto a antiagregación simple (inhibidor de P2Y12) en pacientes con FA tras ICP, frente al tratamiento clásico de doble antiagregación y warfarina. Se demostró que la primera estrategia es igual de eficaz en reducción de eventos tromboticos junto con menor tasa de sangrado.

1.5.3. ESTATINAS

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más ampliamente empleados en el SCA. Su mecanismo de acción consiste en inhibir competitivamente, de forma parcial y reversible, la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, enzima limitante de la síntesis de colesterol. Existen diferentes tipos de estatinas, como la atorvastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Han demostrado importantes beneficios en la prevención y tratamiento de enfermedad CV de origen arterioesclerótico.

En los últimos años ha quedado reflejada la importancia del control lipídico en la prevención y tratamiento de enfermedad CV. Así cada 1 mmol/l menos de LDLc se asocia con una reducción del 20-25% de mortalidad CV e IAM no fatal.

Los estudios en los que han demostrado tal beneficio son múltiples. Así, el estudio INTERHEART (31) mostró el papel central de la dislipemia como uno de los principales determinantes del riesgo CV, principalmente del IAM. Múltiples ensayos clínicos han demostrado que las terapias dirigidas a reducir el LDLc, en particular con estatinas, reducen eficazmente el riesgo cardiovascular en pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedad vascular, especialmente IAM. De hecho, la evidencia científica publicada en los últimos años indica que cuanto menor sea la cifra de LDLc, mayor mejoría pronóstica, independientemente de la terapia que se emplee (estatinas o no estatinas, en monoterapia o combinación).

Así en el estudio PROVE IT (32) se observó cómo el tratamiento agresivo con dosis altas de estatinas mejoraba el pronóstico de los pacientes comparada con la administración de dosis moderadas. Por otro lado, en el estudio IMPROVE-IT (33) se

confirmó el beneficio clínico al añadir un hipolipemiente no estatina a una estatina y además señaló que la reducción de LDLc con un fármaco “no estatina” también reduce los episodios CV. También se confirmó que una mayor reducción de LDLc (de cifra objetivo 65 mg/dl a 50 mg/dl) aporta beneficio pronóstico y que ezetimibe tiene un perfil seguro. En este estudio se observó una reducción significativa del endpoint primario compuesto por muerte CV, IAM, angina inestable, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular, con una reducción absoluta del 2,0% (32,7% para simvastatina y ezetimibe frente a 34,7% para simvastatina en monoterapia) y una reducción relativa del 6,4%, $p=0,016$, en el grupo de pacientes aleatorizados a simvastatina y ezetimibe frente a simvastatina. En los últimos años se ha incorporado al arsenal terapéutico los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que son anticuerpos monoclonales que se unen selectivamente a PCSK9, impidiendo que dicha proteína circulante se una al receptor de LDL, lo cual evita a su vez la degradación de dichos receptores. Dentro de ellos, se encuentra evolocumab y alirocumab. El evolocumab en el estudio FOURIER (34) demostró como la reducción de LDLc a niveles muy bajos (la cifra media fue de 30 mg/dl) era segura y además se acompañaba de una reducción de la morbimortalidad, sobre todo en términos de IAM o ictus, no habiendo diferencias en mortalidad CV. En cuanto a alirocumab, en el estudio ODYSSEY LONG TERM(35) mostró que el tratamiento con dicho agente era seguro, comparable al tratamiento con estatinas a dosis altas, produciendo una reducción significativa en los niveles de LDLc. Recientemente se presentó el estudio ODYSSEY OUTCOMES (36) en el que quedó demostrado que el tratamiento con alirocumab reduce de forma significativa los eventos isquémicos, incluyendo la mortalidad por todas las causas y el IAM, comparado con placebo en pacientes que habían sufrido un SCA en los 12 meses previos. Actualmente la indicación de estos fármacos monoclonales está limitada, en el caso de cardiopatía isquémica, en pacientes que persisten con LDLc > 100 mg/dl a pesar de estar en terapia hipolipemiente a alta dosis y aquellos con intolerancia o contraindicación a estatinas.

Con toda la evidencia disponible, las recomendaciones actuales de las Guías de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (37) son que en aquellos pacientes con muy alto riesgo CV (como es en nuestro caso, pacientes con SCA) debe lograrse como objetivo un nivel de LDLc < 70 mg/dl o una reducción de al menos el 50% de sus niveles basales cuando éstos estaban comprendidos entre 70 y 135 mg/dl (tabla 7).

1.5.3.1. Estatinas en SCASEST

Actualmente las guías europeas de SCASEST (tabla 5) (19) recomiendan iniciar el tratamiento intensivo con estatinas precozmente en el ingreso y mantenerlo a largo plazo (clase I, nivel A), siendo la estatina con mayor evidencia científica la atorvastatina. Las razones que justifican este inicio precoz de la terapia con estatinas se basa en su efecto antiinflamatorio, estabilizador de la placa arterioesclerótica y restauración de la función endotelial.

En aquellos casos con LDLc > 70 mg/dl a pesar de estar con estatinas a dosis altas las guías europeas recomiendan asociar una terapia no estatínica para lograr el control lipídico (clase IIa, nivel B).

Tabla 5. Recomendaciones para el empleo de estatinas en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda iniciar terapia estatínica de alta intensidad tan pronto como sea posible y mantenerlo a largo plazo si no hay contraindicaciones.	I	A
En aquellos pacientes con LDL colesterol >70 mg/dl a pesar de estar con estatinas a dosis altas, una mayor reducción del LDL con un agente no estatínico debe considerarse.	IIa	B

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

Las guías americanas de SCASEST (21), recomiendan el inicio de terapia estatínica de alta intensidad y su continuación en todos los pacientes que no tengan contraindicación (recomendación grado I, nivel A). Igualmente creen que es razonable obtener un perfil lipídico del paciente en las primeras 24 horas (grado IIa, nivel C).

1.5.3.2. ESTATINAS EN SCACEST

Las guías europeas y americanas (17,22) coinciden en la recomendación de iniciar y continuar la terapia con estatinas a dosis altas de forma precoz en todos los pacientes que no tengan contraindicación (grado I, nivel A). Las guías europeas también recomiendan una reevaluación de los niveles de LDLc entre 4-6 semanas después para confirmar la obtención del nivel objetivo (grado de recomendación IIa, C).

Tabla 6. Recomendaciones para el empleo de estatinas en las guías de SCACEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda iniciar y continuar terapia con estatinas a dosis altas de forma precoz tras el ingreso, en todos los pacientes con SCACEST sin contraindicaciones o historia de intolerancia, independientemente de los valores iniciales de colesterol.	I	A
La reevaluación del LDL colesterol debe realizarse 4-6 semanas después, para confirmar que el nivel objetivo (<70 mg/dl) se ha alcanzado.	Ila	C

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

Las guías americanas de SCACEST coinciden con las de SCASEST (21,22) en las recomendaciones. Así, recomiendan el inicio de terapia estatínica de alta intensidad y su continuación en todos los pacientes que no tengan contraindicación (recomendación grado I, nivel A). Igualmente creen que es razonable obtener un perfil lipídico del paciente en las primeras 24 horas (grado Ila, nivel C).

1.5.4. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

1.5.4.1. Generalidades de los IECA

Los IECA inhiben competitivamente la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, reduciendo la concentración local y circulante de la angiotensina II. También reducen la secreción de aldosterona y vasopresina y disminuyen la actividad nerviosa simpática, así como los efectos tróficos de la angiotensina II. Sin embargo, no inhiben las acciones de la angiotensina II mediadas por la vía de la activación de los receptores AT1 y AT2. Además, los IECA pueden inhibir también la cininasa II y aumentar la concentración de bradicinina, lo que a su vez estimula a los receptores β_2 y favorece la liberación de óxido nítrico y de prostaglandinas vasoactivas (prostaciclina y prostaglandina E2). El mecanismo de acción de los IECA es común en todos ellos, por lo que se habla de efecto de clase. Producen efectos en distintos niveles. A nivel CV poseen efecto antiproliferativo y reducen el remodelado ventricular tras un infarto de miocardio. Revierten la hipertrofia ventricular izquierda en hipertensos y disminuyen la disfunción endotelial. Son fármacos vasodilatadores venosos y arteriales y mejoran la relajación y distensibilidad cardíaca (38).

En SCA han demostrado ser beneficiosos en múltiples estudios realizados tanto a corto como a largo plazo. Así han demostrado reducir la mortalidad en los primeros 30 días tras un SCA en pacientes con diferentes características basales, observándose un mayor beneficio en la primera semana; y una reducción de mortalidad, reinfarto, ingresos por insuficiencia cardíaca a los 5 años (39).

Las guías actuales de la Sociedad Europea y Americana (17,19,21,22) de Cardiología recomiendan su administración tanto en SCACEST como SCASEST .

1.5.4.1.1. IECA en SCASEST

En SCASEST, las guías europeas (19) recomiendan administrarlos en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda con FEVI igual o inferior al 40%, diabetes mellitus (DM), hipertensión (HTA) (si no presentan contraindicaciones) con un grado de recomendación grado I, nivel de recomendación A. En las guías de 2011 (40), además, se recomendaban al resto de pacientes para prevención de eventos recurrentes con una recomendación grado I, nivel B.

Las guías americanas (21) recomiendan su inicio y su empleo indefinido en aquellos pacientes con FEVI inferior al 40% y que tengan HTA, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica (IRC) estable, sin contraindicación (grado I, nivel A). Igualmente consideran razonable su empleo en todos los pacientes con enfermedad cardíaca o vascular (clase IIb, nivel B).

1.5.4.1.2. IECA en SCACEST

En SCACEST, las guías europeas (17) aconsejan administrar los IECA en las primeras 24 horas en pacientes con evidencia de insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica ventricular izquierda, diabetes mellitus o infarto anterior (clase I, grado de evidencia A), y se extiende la recomendación al resto de pacientes que carezcan de contraindicaciones con una recomendación IIa, A.

Las guías americanas (22) recomiendan que el IECA debe ser administrado en las primeras 24 horas en todos los pacientes con SCACEST de localización anterior, insuficiencia cardíaca o FEVI igual o inferior al 40%, salvo contraindicación (recomendación clase I, nivel A); y consideran razonable su empleo en todos los pacientes con SCACEST sin contraindicaciones para su empleo (clase IIa, nivel A).

1.5.4.2. Generalidades de los ARA II

En cuanto a los ARA II, son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT1, inhibiendo las acciones de la angiotensina II mediadas por éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. El bloqueo de los receptores AT1 de manera directa causa vasodilatación, reduce la secreción de la vasopresina y la producción y secreción de aldosterona, entre otras acciones.

En el contexto de SCA, los ARA II estudiados han sido losartán y valsartán, en OPTIMAAL (41) y VALIANT (42) respectivamente. Ambos agentes, cuando se comparan con IECA, han demostrado ser no inferiores y con mejor tolerancia al tratamiento.

1.5.4.2.1. ARA II en SCASEST

A pesar de lo expuesto anteriormente, las guías europeas de SCASEST (19) recomiendan su uso como alternativa a IECA en pacientes con intolerancia o contraindicación a los mismos (clase I, nivel evidencia A).

Las guías americanas (21), recomiendan su empleo en pacientes con insuficiencia cardiaca o FEVI inferior al 40% que son intolerantes a IECA (clase IIa, nivel de evidencia A).

Tabla 7. Recomendaciones para el empleo de IECA y ARA II en las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2015)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda los IECA en pacientes con FEVI \leq40% o insuficiencia cardiaca, hipertensión o diabetes, salvo contraindicación. Los ARA II son la alternativa, especialmente cuando los IECA no son tolerados.	I	A

IECA: Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

1.5.4.2.2. ARA II en SCACEST

En SCACEST, las guías europeas (17) recomiendan los ARA II (especialmente valsartán) en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda, como alternativa a aquellos pacientes con intolerancia a IECA (clase I, nivel evidencia B).

Las guías americanas (22) recomiendan su empleo en todos los pacientes con SCACEST con indicación de IECA e intolerancia a los mismos (clase I, nivel de evidencia B).

Tabla 8. Recomendaciones para el empleo de IECA y ARA II en las guías de SCACEST de la Sociedad Europea de Cardiología (2012)

Recomendación	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Está indicado el comienzo de IECA en las primeras 24 horas de SCACEST en pacientes con evidencia de insuficiencia cardiaca, disfunción sistólica VI, diabetes o infarto anterior.	I	A
Los ARA II, preferiblemente valsartán, son una alternativa a IECA en pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica VI, particularmente en aquellos que son intolerantes a IECA.	I	B
Los IECA deberían considerarse en todos los pacientes en ausencia de contraindicaciones.	Ila	A

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. IECA: Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II. VI: Ventrículo izquierdo.

1.6. IMPORTANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO A LARGO PLAZO EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Progresivamente se han publicado diversos registros en los que se ha evaluado el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica que han mostrado una adhesión creciente a dichas recomendaciones en los últimos años, aunque por debajo de las cifras deseadas. Por otra parte, últimamente han comenzado a aparecer estudios que indican que aquellos pacientes que son dados de alta sin el tratamiento adecuado presentan mayor mortalidad y tasa de eventos tras el SCA.

Así en el estudio realizado por *Mukherjee et al* (43), se observó una menor tasa de mortalidad a los 6 meses tras el evento isquémico en aquellos pacientes que cumplían correctamente con la medicación frente aquellos que no tomaban ningún fármaco de los recomendados. Otro estudio en la misma línea, es el realizado por *Schiele et al* (44), en el que se evaluó la relación entre el cumplimiento de las guías de clínica con la mortalidad al año en pacientes con SCA, y se observó que a mayor cumplimiento de dichas recomendaciones, menor mortalidad al año. En el año 2012 se publicó el

estudio de *Lahoud et al* (45), en el que se observó que aquellos pacientes que recibían los cuatro agentes farmacológicos recomendados (antiagregantes, β -bloqueantes, IECA y/o ARA II, estatinas) tenían una mayor supervivencia a los dos años respecto aquellos que sólo recibían uno.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la cardiopatía isquémica aguda es una entidad altamente prevalente, con una importante repercusión clínica y económica en nuestro entorno, siendo una de las principales causas de mortalidad en nuestro país, a pesar de los avances en el manejo y en el tratamiento desarrollados en los últimos años. Además, la mayor supervivencia en relación con los avances en el tratamiento de la misma ha conllevado un aumento del número de pacientes con cardiopatía isquémica crónica, y en riesgo de presentar eventos recurrentes en el futuro.

A lo largo de estos años, han ido apareciendo estudios que han mostrado el beneficio pronóstico de cada uno de los agentes farmacológicos que hoy conforman el tratamiento médico recomendado al alta tras un SCA en forma de prevención secundaria, y que son los antiagregantes plaquetarios, estatinas, IECA o ARA II y β -bloqueantes. Además, diversos estudios han mostrado recientemente una estrecha relación entre el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en cuanto al tratamiento médico al alta del SCA y el pronóstico tras el mismo; de manera que los pacientes dados de alta con el tratamiento médico óptimo presentan menor tasa de eventos durante el seguimiento.

También hay que considerar la gran repercusión socioeconómica que suponen los SCA en nuestro Sistema Nacional de Salud. Un trabajo publicado en 2007 cifró los costes directos de la de asistencia sanitaria en el primer año tras un SCA en más de mil millones de euros (46). Dado el contexto económico en el que se desenvuelve nuestra práctica clínica habitual, la gestión en Cardiología supone un reto para el profesional, que requiere asignar de forma adecuada los recursos de prevención secundaria para reducir los eventos cardiovasculares en el futuro. Para ello, es preciso disponer de información sobre los factores relacionados con la incorrecta prescripción del tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria, así como aquellos identificados con la aparición de eventos en el seguimiento, con el fin de reducir la aparición de éstos últimos e identificar los subgrupos poblaciones que más se benefician de dichas intervenciones, para minimizar de forma global el gasto económico asociado al SCA.

Teniendo en cuenta todas estas premisas es fácil comprender la importancia de llevar a cabo un análisis, como el realizado en la presente tesis doctoral, con el que se pretende evaluar el grado de cumplimiento en nuestra actividad diaria como médicos, de las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el uso de estos fármacos en pacientes dados de alta tras un SCA. Por otro lado, consideramos que la identificación

de los factores relacionados con el incumplimiento de estas recomendaciones y su implicación pronóstica en un registro local de pacientes con SCA puede constituir una herramienta de gran ayuda para mejorar el manejo de estos pacientes en nuestro entorno y un empleo más eficaz de los recursos disponibles en prevención secundaria.

3. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

1. Tras un síndrome coronario agudo la prescripción al alta hospitalaria de doble antiagregación, β -bloqueantes, IECA y/o ARA II y estatinas a dosis altas según las recomendaciones de las guías de práctica clínica no se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes.

HIPÓTESIS SECUNDARIA

1. En pacientes dados de alta tras un síndrome coronario agudo existen condicionantes clínicos y analíticos asociados a la infrautilización de estos agentes farmacológicos, y este menor uso está en relación con la aparición de mayor mortalidad cardiovascular y por cualquier causa.

4. OBJETIVOS

1. Describir el porcentaje de prescripción al alta hospitalaria de los agentes recomendados en prevención secundaria (doble antiagregación, β -bloqueantes, IECA y/o ARA II y estatinas a dosis altas) según las guías de práctica clínica en una cohorte de pacientes dados de alta hospitalaria por un síndrome coronario agudo en un hospital terciario.
2. Identificar los factores predictores de infrautilización de estos agentes recomendados al alta hospitalaria en este contexto clínico.
3. Evaluar el impacto sobre la mortalidad a un año de seguimiento de la infrautilización de estos agentes al alta hospitalaria tras un síndrome coronario agudo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. ÁMBITO Y TIEMPO DEL ESTUDIO

La población de estudio está constituida por pacientes consecutivos dados de alta en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por SCA desde el 1 de enero de 2011 al 30 de septiembre de 2015.

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es un hospital de carácter terciario, que cuenta con 863 camas hospitalarias y presta servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la pedanía de El Palmar, a unos 10 Km. de la ciudad de Murcia. Cuenta con una población asignada de aproximadamente 550.000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar (Figura 3 y 4). Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: cirugía cardiovascular y torácica, cirugía cardíaca infantil, cirugía maxilofacial, cirugía plástica y quemados, cirugía y pediatría neonatológica, neurocirugía, oncología médica y oncología radioterápica, hemodinámica, medicina nuclear y coordinación y actividad de trasplantes.



Figura 3. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca: Centro hospitalario de carácter terciario donde se ha desarrollado la presente tesis doctoral.



Figura 4. Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

5.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

5.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos dados de alta en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con diagnóstico de SCA desde el 1 de enero de 2011 al 30 de septiembre de 2015. El diagnóstico de SCA se realizó en base a los criterios establecidos en las guías de práctica clínica vigentes durante el periodo de reclutamiento.

5.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con SCA indeterminado en pacientes con ritmo de marcapasos con estimulación ventricular y/o bloqueo completo de rama izquierda (n = 94).
- Pacientes alérgicos a antiagregantes, β -bloqueantes, IECA, ARA II o estatinas a dosis altas (n = 36).
- Pacientes asmáticos (n = 56).
- Pacientes en los que no se disponía del tratamiento al alta (n = 2).

5.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional basado en un registro unicéntrico retrospectivo llevado a cabo desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de septiembre de 2015. Para la realización del estudio se empleó: 1) un diseño transversal descriptivo con el que se pretendió describir el grado de prescripción al alta hospitalaria de los agentes farmacológicos recomendados en prevención secundaria según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología e identificar los predictores de infrautilización del tratamiento recomendado; y 2) un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretendió evaluar la implicación pronóstica al año de la infrautilización de estos agentes al alta hospitalaria tras un SCA.

5.4. TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de registro. Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

5.5. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS

De cada uno de los pacientes dados de alta con SCA se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada (Programa SELENE® de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua (tomo/os de historia clínica antigua en papel, no informatizada). Esta recogida de datos fue realizada por personal médico de la institución entrenado para esta labor. Durante la hospitalización, los datos demográficos, clínicos, la información sobre tratamientos, el ECG, el ecocardiograma, la coronariografía y las complicaciones fueron recogidos con detalle. Las decisiones en cuanto a las exploraciones complementarias solicitadas y el tratamiento durante el ingreso y el seguimiento ulterior las llevó a cabo su cardiólogo responsable.

Los pacientes fueron objeto de seguimiento clínico tras el alta hospitalaria, registrando los eventos clínicos adversos mediante llamada telefónica o consulta de historia clínica informatizada. Este aspecto se llevó a cabo mediante la consulta del programa de Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y

SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España): Sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para el Servicio Murciano de Salud, que integran la información de atención primaria y especializada. Son plataformas que incluyen datos relevantes del paciente, (prescripciones, episodios activos, cuidados y tomas de enfermería, analíticas y vacunaciones) como informes clínicos y pruebas complementarias digitalizadas realizadas por distintos profesionales sanitarios. Los eventos clínicos adversos fueron asignados por dos cardiólogos expertos y en caso de discrepancia se recurrió a un tercero.

5.5.1. CONTROLES DE CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS

Los datos recogidos de los informes de los pacientes podían contener errores derivados de la obtención de la información durante la entrevista clínica, las historias realizadas y los datos obtenidos de otras fuentes sobre la evolución de los pacientes. Esto podría comprometer la validez de los análisis realizados en el estudio. Con el fin de garantizar la calidad de los datos recogidos, se llevaron a cabo los siguientes procedimientos para compensar estos errores:

- Entrenamiento adecuado previo del personal responsable de la recogida de datos.
- Control metodológico y de calidad, con su correspondiente corrección de los errores subsanables de los códigos durante la recogida de datos, gracias a la utilización de técnicas habituales de detección y corrección de errores.
- Control de la información obtenida en la introducción de los datos en el ordenador, la depuración de los mismos, su transformación y posterior análisis preliminar o exploratorio.
- Durante el análisis de los datos recogidos: se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio cumplió los requisitos de la Declaración de Helsinki. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, la participación en el mismo no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales.

Respecto a la confidencialidad de los datos de los pacientes se realizó una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraban disociados y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por la investigadora principal del estudio. La investigadora mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitiría una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario. La investigadora principal garantiza que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos y nunca fue desvelada ni divulgada.

5.7. VARIABLES DEL ESTUDIO

5.7.1. VARIABLES ADMINISTRATIVAS

- **Fecha de ingreso hospitalario:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se consideró la fecha de inclusión en el registro.

5.7.2. VARIABLES CLÍNICAS

Datos demográficos

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
- **Fecha de nacimiento:** variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Edad:** variable cuantitativa continua expresada en años.

Factores de riesgo cardiovascular

- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como presión arterial sistólica superior a 140 mm de Hg o diastólica superior a 90 mm de Hg en al menos dos ocasiones, o estar bajo tratamiento con fármacos antihipertensivos o antecedente de hipertensión recogido en la historia clínica (47).
- **Diabetes Mellitus:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina o antecedentes de diabetes mellitus en la historia clínica (47).

- **Dislipemia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como hallazgo en analítica colesterol total elevado > 200 mg/dl, colesterol-HDL bajo ≤ 40 mg/dl, colesterol-LDL elevado ≥ 160 mg/dl o triglicéridos elevados valores ≥ 150 mg/dl, estar bajo tratamiento hipolipemiante o antecedente de dislipemia recogido en la historia clínica.
- **Tabaquismo:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según anamnesis con el paciente o si se encontraba recogido en la historia clínica.

Comorbilidades

Historia de cardiopatía previa:

- **Insuficiencia cardíaca congestiva previa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la presencia de dicho evento como antecedente en su historia clínica.
- **Antecedente de Angina estable:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida por la presencia de dolor torácico opresivo con el esfuerzo de más de un mes de evolución con umbral fijo, o así constara en la historia clínica.
- **Antecedente de SCACEST:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la presencia de dicho evento como antecedente en su historia clínica.
- **Antecedente de SCASEST:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la presencia de dicho evento como antecedente en su historia clínica.
- **Intervencionismo coronario percutáneo previo:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por haber sido sometido previamente a un procedimiento revascularizador percutáneo o así conste en su historia clínica.
- **Cirugía de revascularización coronaria previa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por haber sido sometido previamente a un procedimiento revascularizador quirúrgico o así conste en su historia clínica.

Otras comorbilidades:

- **Antecedente de fibrilación auricular y/o flutter auricular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como la presencia de dichas taquiarritmias en los ECG o monitorización durante el ingreso hospitalario o la presencia de las mismas en la historia clínica previa del paciente (48).
- **Enfermedad cerebrovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de estenosis carotídea >70% objetivada mediante prueba de imagen o accidente cerebrovascular (Ictus) previo o accidente isquémico transitorio (AIT) previo (47,49).
- **Antecedente de vasculopatía periférica (VP):** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia) (47).
- **Antecedente de insuficiencia renal crónica:** Variable cuantitativa continua. Definida como la presencia de filtrado glomerular renal (FG) inferior a 60 mL/min/1.73 m², según la ecuación CKD-EPI (50,51).
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida por la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento crónico con broncodilatadores aéreos, por una etiología distinta del asma (52).
- **Neoplasia:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como la presencia de cáncer en el momento del ingreso o así constara en su historia clínica, sin estar en estado de remisión completa.

Exploración física

- **Frecuencia cardíaca (FC):** Variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto (lpm).
- **Tensión arterial sistólica (PAS):** Variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.

- **Índice de masa corporal (IMC):** Variable cuantitativa continua expresada en Kg/m². Se calculó con el cociente del peso (expresado en kilogramos), entre el cuadrado de la altura (expresada en metros cuadrados), resultando de la siguiente forma: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$
- **Parada cardiorrespiratoria al ingreso:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de forma objetiva por personal sanitario de parada cardiorrespiratoria.
- **Killip al ingreso mayor de 1:** Variable dicotómica (Si/No). Definida como el grado de insuficiencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio según la escala Killip (5). Killip I: sin crepitantes o tercer ruido cardiaco, Killip II: congestión pulmonar con crepitantes que ocupan <50% de campos pulmonares, taquicardia sinusal o tercer ruido cardiaco, Killip III: edema agudo de pulmón con crepitantes que ocupan >50% de campos pulmonares, Killip IV: Shock cardiogénico (17).

Escalas de riesgo

- **GRACE intrahospitalario:** Variable cuantitativa continua. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en estudios previos (53) y recomendado por las guías de práctica clínica actualmente vigentes (17,19).
- **GRACE a los 6 meses:** Variable cuantitativa continua. El cálculo de la puntuación fue realizado de acuerdo con las variables que definen dicha escala (edad, FC, clase Killip, creatinina, desviación del segmento ST, parada cardiaca al ingreso, elevación de troponina), mediante el sistema de puntuación descrito en estudios previos y recomendado por las guías de práctica clínica actualmente vigentes (17,19,53). Se subdividió en GRACE para mortalidad intrahospitalaria, GRACE para mortalidad e IAM intrahospitalarios, GRACE para mortalidad a los 6 meses y GRACE para mortalidad e IAM a los 6 meses.
- **GRACE cualitativo:** Variable cualitativa dicotómica. Se elaboró para para GRACE a los 6 meses y se dividió en GRACE de bajo-moderado riesgo (≤ 118 puntos) y de alto riesgo (> 118 puntos).

- **CRUSADE:** Variable cuantitativa continua. Se calculó de acuerdo con las variables que definen dicha escala (hematocrito basal, tasa de filtración glomerular (TFG) por Cockcroft-Gault, FC al ingreso, PAS al ingreso, enfermedad vascular previa, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca al ingreso, sexo). El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en estudios previos y recomendado por las guías de práctica clínica actualmente vigentes. (19) (54)
- **CRUSADE categorizada:** Variable cualitativa politópica (0-4). Puede ser 0: riesgo muy bajo (0-20 puntos), 1: riesgo bajo (21 a 30 puntos), 2: riesgo medio (31 a 40 puntos), 3: riesgo alto (41 a 50 puntos), 4: riesgo muy alto (>50 puntos).

5.7.3. VARIABLES RELACIONADAS CON PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Determinaciones analíticas

- **Creatinina:** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
- **Tasa de filtrado glomerular:** Variable cuantitativa continua. Expresada en ml/min/1.73 m² y calculada mediante la ecuación del estudio CKD-EPI (8,9).
- **Hemoglobina (Hb):** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl. Se definió anemia como la presencia de hemoglobina inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres.
- **Hematocrito (Hto):** Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje (%). Se define como el volumen de hematíes en relación al volumen de sangre, se establecen valores normales en varones de 40.7% a 50.3% y en mujeres de 36.1% a 44.3%
- **Troponina positiva:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Los niveles de Troponina T ultrasensible (TnTus) fueron medidos en el momento de llegada a urgencias. La concentración de TnTus se midió mediante técnica de electroquimioluminiscencia utilizando el ensayo Elecsys Troponin T HS (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics). El valor de TnTus se midió en picogramos por mililitro y tenía un rango de 3 a 10,000 pg/mL. El percentil 99 para la población de referencia es de 14 pg/ml y el coeficiente de variación fue del 9% (datos proporcionados por

el fabricante). El rendimiento analítico de este comercial ensayo ha sido validado, y cumple con la Recomendaciones del Grupo Global de trabajo para su uso en el diagnóstico de infarto de miocardio (6). La TnT no ultrasensible se midió con el ensayo de cuarta generación de Roche Diagnostics en un Analizador Elecsys 2010. Este ensayo se informa en nanogramos por mililitro, con un valor de 0.01 ng/mL que representa el límite de detección y también el percentil 99 para una referencia de población; el punto de corte más bajo con CV de 10% con este ensayo es de 0.035 ng/mL, que fue, por lo tanto, considerado el límite de referencia más bajo para este análisis.

- **Lipoproteína de baja densidad:** Variable cuantitativa continua expresada en mg/dL.

Ecocardiograma

- **Fracción de eyección de ventrículo izquierdo:** Variable cuantitativa continua definida por la fracción de eyección en el ecocardiograma realizado previo al alta hospitalaria. Se realizó un estudio ecocardiográfico convencional (Sonos 5500, ie33 de Philips). La FEVI se calculó mediante el método modificado de Simpson usando imagen con segundo armónico. En casos de mala ventana acústica que impidiera el método de Simpson la medición de la FEVI se realizó visualmente por un ecocardiografista experto.
- **FEVI 50:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la presencia de FEVI menor o igual al 50% en el ecocardiograma realizado previo al alta hospitalaria.

Coronariografía

- **Coronariografía:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la realización de coronariografía durante el ingreso.
- **Acceso vascular:** Variable cualitativa politópica. Puede ser radial/braquial, femoral o ambos.
- **Vasos enfermos:** Variable cualitativa politópica. Puede ser ninguno, un vaso, dos vasos, tres vasos, tronco común izquierdo (TCI), TCI y un vaso, TCI y dos vasos o TCI y tres vasos.

- **Tronco coronario izquierdo:** Variable cualitativa politópica. Puede ser sin lesión, lesión moderada, lesión severa/oclusión total crónica. La lesión severa del TCI se definió como como estenosis >50% o de grado severo mediante técnicas especiales: guía de presión, tomografía por coherencia óptica (OCT) o ultrasonidos intravasculares (IVUS).
- **Descendente anterior (DA):** Variable cualitativa politópica. Puede ser sin lesión, lesión moderada, lesión severa/oclusión total crónica. La lesión severa en DA se definió como estenosis >70% o de grado severo mediante técnicas especiales: guía de presión, tomografía por coherencia óptica (OCT) o ultrasonidos intravasculares (IVUS).
- **Circunfleja (CX):** Variable cualitativa politópica. Puede ser sin lesión, lesión moderada, lesión severa/oclusión total crónica. La lesión severa de Cx se definió como estenosis estenosis >70% o de grado severo mediante técnicas especiales: guía de presión, tomografía por coherencia óptica (OCT) o ultrasonidos intravasculares (IVUS).
- **Coronaria derecha (CD):** Variable cualitativa politópica. Puede ser sin lesión, lesión moderada, lesión severa/oclusión total crónica. La lesión severa de CD se definió como estenosis estenosis >70% o de grado severo mediante técnicas especiales: guía de presión, tomografía por coherencia óptica (OCT) o ultrasonidos intravasculares (IVUS).

5.7.4. VARIABLES TERAPÉUTICAS

Revascularización y reperusión coronaria.

- **Revascularización:** Variable cualitativa politópica. Puede ser completa, incompleta o no revascularizarse.
- **Tipo de revascularización:** Variable cualitativa politópica. Puede ser percutánea, quirúrgica, mixta, trombolisis aislada u otros.
- **Intervencionismo coronario percutáneo:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la realización o no de intervencionismo coronario percutáneo durante el ingreso.

- **Tipo de stent:** Variable cualitativa politópica. Puede ser convencional, farmacoactivo, bioabsorbible, de más de un tipo o randomizado.
- **Cirugía de revascularización coronaria:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la realización o no revascularización quirúrgica durante el ingreso o posteriormente.

Tratamiento farmacológico al alta

- **Tratamiento óptimo:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de doble antiagregación, IECA o ARA II, β -bloqueantes y estatinas a dosis altas.
- **Escala de tratamiento:** Variable cualitativa politópica (0-4) definida por el número de agentes recomendados prescritos al alta. 0: es ningún agente, 1: uno de los 4 recomendados, 2: dos de los 4 recomendados, 3: tres de los 4 recomendados, 4: se prescriben todos los recomendados.
- **Tratamiento al alta AAS:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de AAS.
- **Tratamiento al alta clopidogrel:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de clopidogrel.
- **Tratamiento al alta prasugrel:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de prasugrel.
- **Tratamiento al alta ticagrelor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de ticagrelor.
- **Tratamiento al alta doble antiagregación:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de dos antiagregantes.
- **Tratamiento al alta β -bloqueantes:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de β -bloqueantes.
- **Tratamiento al alta Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o Antagonistas del receptor de angiotensina II:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de IECA y/o ARA II.

- **Tratamiento al alta estatinas:** Variable cualitativa politópica definida por el tipo de estatina indicada al alta. Puede ser rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, pitavastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina o desconocido.
- **Dosis de estatinas:** Variable cuantitativa continua.
- **Tratamiento al alta estatinas dosis altas:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción de atorvastatina 80mg o rosuvastatina 20mg.
- **Tratamiento al alta antialdosterónicos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de espironolactona o eplerenona.
- **Tratamiento al alta anticoagulación:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de anticoagulantes.
- **Tratamiento al alta acenocumarol:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por la prescripción al alta de dicho agente.

5.7.5. TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

- **Tipo de SCA al alta hospitalaria:** Variable cualitativa politópica. El diagnóstico al alta puede ser SCACEST o infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), IAMSEST o Angina Inestable, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes en el momento del estudio (17,19).

5.7.6. DEFINICIÓN DE LOS EVENTOS DEL ESTUDIO

- **Tratamiento apropiado:** Se consideró tratamiento apropiado aquellos pacientes que eran dados de alta hospitalaria con los agentes recomendados por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Americana de Cardiología (AHA) vigentes con indicación I o IIa independientemente del nivel de evidencia. Así, se definió como la indicación al alta de doble antiagregación, IECA o ARA II, β -bloqueantes y estatinas a dosis altas. Se realizó un análisis individual por agente farmacológico y otro en base a una escala de puntuación del grado de cumplimiento de las recomendaciones. Dicha escala de puntuación se calculó en cada paciente en base al número de tratamientos recibidos acorde a las guías de práctica clínica en el momento del alta. Si el paciente es dado de alta sin ninguno de los

fármacos recomendados su puntuación fue de 0 y si es dado de alta con los 4 agentes recomendados su puntuación fue de 4. El tratamiento farmacológico de los pacientes incluidos en el estudio fue previo e independiente de la participación en el estudio y se ha regido por los criterios y los juicios habituales de la práctica habitual.

- **Muerte:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida por el fallecimiento en el seguimiento. Engloba tanto a mortalidad de causa CV como no CV.
- **Muerte de causa cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió muerte cardiovascular como muerte secundaria a infarto agudo de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardiaca, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica, etc (55).
- **Muerte de causa no cardiovascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como aquella secundaria a una causa no incluida en el apartado previo de muerte cardiovascular.
- **Muerte indeterminada:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió como aquella en la que no se pudo averiguar la causa.
- **Tipo muerte cardiovascular:** Variable cualitativa politópica. Puede ser IAM, ictus (isquémico o hemorrágico), hemorragia CV, insuficiencia cardiaca, arritmia, complicación de ICP o cirugía de revascularización coronaria, muerte súbita, otras causas cardiovasculares o complicación de cirugía cardiaca no coronaria.
- **Muerte súbita:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como fallecimiento que se produce en la primera hora desde el inicio de los síntomas o el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana que vive sola y se encontraba bien en el plazo de las 24 horas previas. (56)

5.8. SEGUIMIENTO

Los pacientes fueron seguidos desde la fecha del alta hospitalaria hasta un año después. Un 1,8% (n = 32) de los pacientes se perdieron en el seguimiento. La variable principal de resultado fue la muerte. Las muertes fueron inicialmente registradas por

cardiólogos clínicos usando un formulario estandarizado que incluía una descripción estructurada de la fecha y lugar de la muerte, circunstancias en las que aconteció el evento, tratamientos aplicados, etc. Las muertes fueron recogidas a través de la revisión de historias clínicas electrónicas, certificados de defunción, informes de asistencia por personal de Urgencias extra-hospitalarias y contacto telefónico con los familiares. Todas las causas de la muerte se establecieron en base a un consenso entre 3 cardiólogos clínicos.

5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar si tenían una distribución normal se evaluaron las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentaron en forma de media y desviación estándar (DE) y los de distribución no normal se presentaron en forma de mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las variables discretas se expresaron en porcentajes.

Se agrupó a los pacientes según el tratamiento médico al alta. Se compararon las diferencias en las características basales sociodemográficas, en las variables de presentación del SCA, en las variables relacionadas con las pruebas complementarias, en las recogidas en los procedimientos de revascularización y en el tratamiento médico al alta. Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. En el caso de las variables con distribución normal: si una variable es de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas). En el caso de ambas variables de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables con importancia en la aparición de eventos. Los predictores independientes de un menor uso de estos agentes se evaluaron a través de un análisis de regresión logística multivariante en el que se incluyeron las

covariables con $p < 0,05$ en el análisis univariante y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste.

Para identificar los factores predictivos de la aparición de eventos clínicos adversos durante el seguimiento, se calcularon las razones de riesgos (HR) derivadas del análisis de regresión de Cox. El efecto independiente que tienen las variables sobre el pronóstico se calculó con un análisis de regresión multivariable de Cox, en el que se incorporaron las covariables con valores de $p < 0,05$ en el análisis univariable y aquellas con importancia clínica. Previo a realizar dicho análisis se excluyeron los 7 pacientes que al alta no recibieron ningún agente de los recomendados tras revisar exhaustivamente las historias clínicas. Todos ellos no fueron considerados SCA por su médico responsable, aunque posteriormente en la revisión de los mismos por parte de los miembros del estudio, para incluirlos en el registro, sí que fueron interpretados como SCA. Por dicho motivo y para evitar factores confusionales, decidimos excluirlos en los análisis de regresión de Cox. Se evaluó el supuesto de linealidad con el empleo de los residuos de Martingale. Se utilizaron Figuras de riesgos acumulativos, covariables dependientes del tiempo y residuos de Schoenfeld para evaluar la adherencia a los supuestos de riesgos proporcionales del modelo de Cox.

La incidencia acumulativa de eventos clínicos adversos se estimó con el método de Kaplan-Meier, y se utilizó el parámetro estadístico de log-rank para las comparaciones. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 y STATA/IC 13.0 para Windows.

6. RESULTADOS

6.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 septiembre de 2015, se incluyeron 1801 pacientes consecutivos dados de alta hospitalaria tras un SCA. De éstos, un total de 174 (9,7%) fueron excluidos por los diferentes motivos enumerados anteriormente en el apartado del método, por lo que la población final de estudio estuvo constituida por 1627 pacientes. Del total de pacientes excluidos, 14 (0,8%) presentaron más de un criterio de exclusión.

6.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Características demográficas y antecedentes personales

Las características basales de la población se detallan en la tabla 9. La edad media de la población de estudio fue de $66,4 \pm 6,5$ años y el sexo predominante el masculino (76,2%, n = 1240). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue elevada, afectando la hipertensión arterial y la dislipemia a más de dos tercios de la población y la diabetes mellitus a casi el 50% de los pacientes (45,8%, n=746).

Tabla 9. Características demográficas y antecedentes personales de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
Varón (%)	1240 (76,2)
Edad (años)	66,4 \pm 6,5
HTA (%)	1126 (69,2)
DM (%)	746 (45,8)
Dislipemia (%)	1172 (71,9)
Tabaquismo (%)	556 (34,1)
ICC (%)	59 (3,6)
Angina Estable (%)	210 (12,9)
SCACEST previo (%)	221 (13,6)
SCASEST previo (%)	274 (16,8)
ICP previo (%)	353 (21,7)
FA y/o flutter (%)	224 (13,8)
Enfermedad cerebrovascular (%)	163 (10,0)
Vasculopatía periférica (%)	105 (6,4)
EPOC (%)	164 (10,1)
Neoplasia (%)	75 (4,6)

Datos expresados como número y porcentaje (%). HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. DLP: Dislipemia. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: Fibrilación auricular.

Exploración física al ingreso

En cuanto a exploración física en el momento del ingreso (tabla 10), resaltar que la FC media de los pacientes fue de $76,7 \pm 18,5$ latidos por minuto. La cifra media de presión arterial sistólica al ingreso fue de $135,5 \pm 27,9$ milímetros de mercurio y el IMC medio fue del $28,7 \pm 4,7$ kg/m². Un 2,1% (n=35 pacientes) de la población presentó parada cardiorrespiratoria al ingreso.

Tabla 10. Exploración física al ingreso de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
FC (lpm)	76,7 ± 18,5
PAS (mm Hg)	135,5 ± 27,9
IMC (Kg/m ²)	28,7 ± 4,7
PCR al ingreso (%)	35 (2,1)

Datos expresados como como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. FC: Frecuencia cardiaca. PAS: Presión arterial sistólica. IMC: Índice de masa corporal. PCR: Parada cardiorrespiratoria.

Escalas de riesgo

Se trataba de una población con riesgo intermedio de mortalidad a los 6 meses, de acuerdo con el GRACE medio de la población que fue de $117,6 \pm 33,6$ puntos. Cuando se dicotomiza el riesgo GRACE, se comprueba como poco más de la mitad de la población (51,9%) era de riesgo bajo-moderado. Algo similar ocurría con el riesgo hemorrágico, con un CRUSADE medio de $28,3 \pm 15,5$ puntos y con más de la mitad de los pacientes en las categorías de riesgo muy bajo y bajo (tabla 11).

Tabla 11. Escalas de estratificación de riesgos de muerte, infarto no fatal y sangrados al ingreso de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
GRACE 6 meses (puntos)	117,6 ± 33,6
Riesgo GRACE mortalidad 6 meses:	
- Bajo-moderado (≤ 118) (%)	845 (51,9)
- Alto (>118) (%)	783 (48,1)
CRUSADE (puntos)	28,3 ± 15,5
Categorías CRUSADE:	
0-Riesgo muy bajo (%)	554 (34,0)
1-Riesgo bajo (%)	390 (23,9)
2-Riesgo moderado (%)	314 (19,3)
3-Riesgo alto (%)	206 (12,6)
4-Riesgo muy alto (%)	166 (10,2)

Datos expresados como como número y porcentaje (%) y media \pm desviación estándar.

Exploraciones complementarias

En cuanto a las variables analíticas (tabla 12), la cifra media de creatinina fue de $1,0 \pm 0,4$ mg/dl y la TFG media estimada por ecuación de CKD-EPI $75,2 \pm 22,8$ ml/min/1.73 m². En cuanto al hemograma, la cifra media de hemoglobina con $14 \pm 1,9$ g/dl y el hematocrito medio fue de $41,4 \pm 4,9\%$. El LDL colesterol medio fue de $97,5 \pm 11,4$ mg/dl.

Tabla 12. Características analíticas de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
Creatinina (mg/dl)	$1,0 \pm 0,4$
TFG - CKD EPI (ml/min/1,73 m ²)	$75,2 \pm 22,8$
Hb (g/dl)	$14,0 \pm 1,9$
Hto (%)	$41,4 \pm 4,9$
LDL (mg/dl)	$97,5 \pm 11,4$

Datos expresados como media \pm desviación estándar. TFG: Tasa de filtración glomerular. Hb: Hemoglobina. Hto: Hematocrito. LDL: Lipoproteína de baja densidad.

Tal y como puede observarse en la tabla 13 más de dos tercios (72,9%; n=1164) de los pacientes tenían FEVI mayor o igual al 50%, siendo la FEVI media de $54,9 \pm 11,4\%$. La mayoría de los pacientes fueron sometidos a la realización de coronariografía en el ingreso (91,5%, n=1490) y en un alto porcentaje de los mismos se realizó ICP (80,4%, n=1199). El acceso vascular más empleado fue el radial/cubital (74,3%, n=1114) y la arteria coronaria más comúnmente afectada fue la descendente anterior (DA) (60,0%, n=900).

Tabla 13. Exploraciones complementarias realizadas durante el ingreso hospitalario en la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
FEVI (%)	54,9 ± 11,4
FEVI <50% (%)	432 (27,1)
Coronariografía (%)	1490 (91,5)
Acceso vascular:	
- Radial (%)	1114 (74,3)
- Femoral (%)	249 (16,6)
- Ambos (%)	136 (9,1)
Número vasos enfermos	1,8 ± 1,4
ICP (%)	1199 (73,6)
Vaso afectado:	
- TCI (%)	107 (7,2)
- DA (%)	900 (60,0)
- Cx (%)	631 (42,1)
- CD (%)	755 (50,5)

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. TCI: Tronco coronario izquierdo. DA: Descendente Anterior. Cx: Circunfleja. CD: Coronaria derecha.

Revascularización y reperfusión coronaria

En cuanto a la revascularización (tabla 14), ésta fue completa en más de la mitad de los casos (55,8%, n=890 pacientes). El tipo de revascularización fue mayoritariamente percutánea (94,3%, n=1197), seguida de quirúrgica (5,3%, n=67). La revascularización percutánea se realizó mayoritariamente con implante de stents farmacoactivos frente a los convencionales.

Tabla 14. Revascularización y reperfusión coronaria durante el ingreso hospitalario de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
Revascularización completa (%)	890 (55,8)
Tipos de revascularización:	
- Percutánea (%)	1197 (94,3)
- Quirúrgica (%)	67 (5,3)
- Mixta (%)	2 (0,2)
- Trombolisis (%)	3 (0,2)
Tipo de Stent:	
- Farmacoactivo (%)	934 (57,4)
- Convencional (%)	200 (12,3)

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media \pm desviación estándar.

6.1.2. TRATAMIENTO MÉDICO AL ALTA HOSPITALARIA

La tabla 15 muestra el tratamiento farmacológico prescrito al alta hospitalaria. El porcentaje de prescripción de doble antiagregación, β -bloqueantes, IECA o ARA II y estatinas fue muy elevado, superando el 85% en todos los casos.

Tabla 15. Tratamiento médico al alta hospitalaria de la población de estudio

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
AAS (%)	1599 (98,3)
Clopidogrel (%)	1155 (71,0)
Prasugrel (%)	218 (13,4)
Ticagrelor (%)	159 (9,8)
Doble AA (%)	1512 (93,0)
B-bloqueantes (%)	1509 (92,8)
IECA o ARA II (%)	1433 (88,1)
Estatinas (%)	1593 (98,0)
Estatinas dosis altas (%)	1004 (61,8)
Antialdosterónicos (%)	257 (15,8)
Anticoagulantes (%)	202 (12,4)
Acenocumarol (%)	179 (11,0)

Datos expresados como número y porcentaje (%). AAS: Ácido acetilsalicílico. AA: antiagregación. IECA: Inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

En relación con el tratamiento antiagregante, hay que destacar que el agente antiagregante más frecuentemente prescrito fue el AAS (98,3%; n=1599) de los pacientes, seguido de clopidogrel (71,0%, n=1155), prasugrel (13,4%; n=218) y ticagrelor (9,8%; n=159). Un total de 1512 pacientes fueron dados de alta hospitalaria con doble antiagregación (93,0% de la población). La combinación más habitual fue AAS y Clopidogrel (69,9%; n=1136); seguido de AAS y prasugrel (13,3%, n=217) y de AAS y ticagrelor (9,8%, n=159).

La mayoría de los pacientes (98,0%, n = 1593) recibieron estatinas, sin embargo, el uso de estatinas a altas dosis tan sólo alcanzó el 61,8% (n = 1004) (Figura 5).

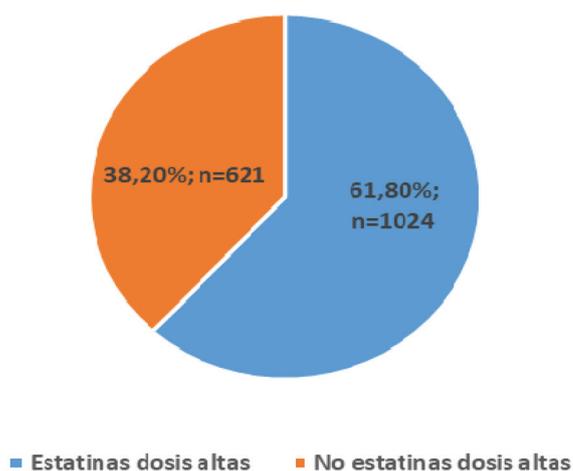


Figura 5. Porcentaje de prescripción de estatinas a dosis altas al alta hospitalaria.

Las estatinas más frecuentemente empleadas fueron la atorvastatina (66,7%; n = 1084) y rosuvastatina (24,9%; n = 405) (Figura 6).

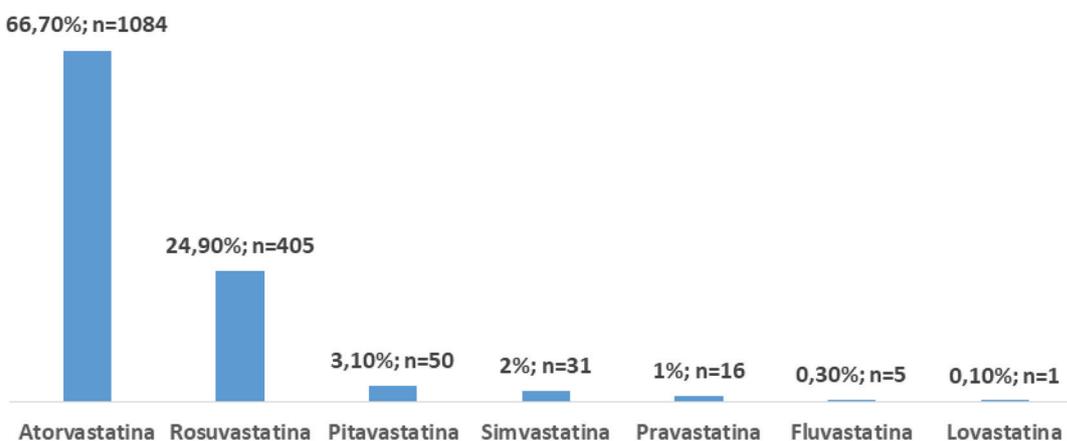


Figura 6. Tipo de estatina prescrita al alta hospitalaria.

En cuanto a la anticoagulación, un 12,4% de los pacientes (n=202) fueron dados de alta con anticoagulación oral. El más común fue acenocumarol (11,0%; n=179 pacientes). Por último, los antialdosterónicos fueron prescritos en un 15,8% de la población (n=257).

El 51,3% de la población (n=834) fueron dados de alta bajo tratamiento médico óptimo con doble antiagregación, IECA o ARA II, β -bloqueantes y estatinas a dosis altas (Figura 7).

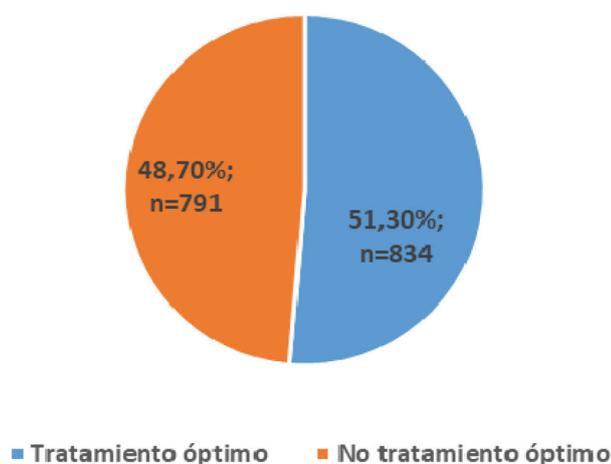


Figura 7. Porcentaje de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.

La Figura 8 muestra de forma detallada el tratamiento médico prescrito al alta hospitalaria en función del número de agentes farmacológicos recomendados: un 0,5% de la población (n=8) no recibieron ningún agente farmacológico recomendado; un 2,6% (n=42) recibió 1 agente farmacológico recomendado; un 9,5% (n=154) recibió dos, el 36,1% (n=587) recibió tres y finalmente el 51,3% (n=834) recibió los cuatro agentes farmacológicos recomendados.

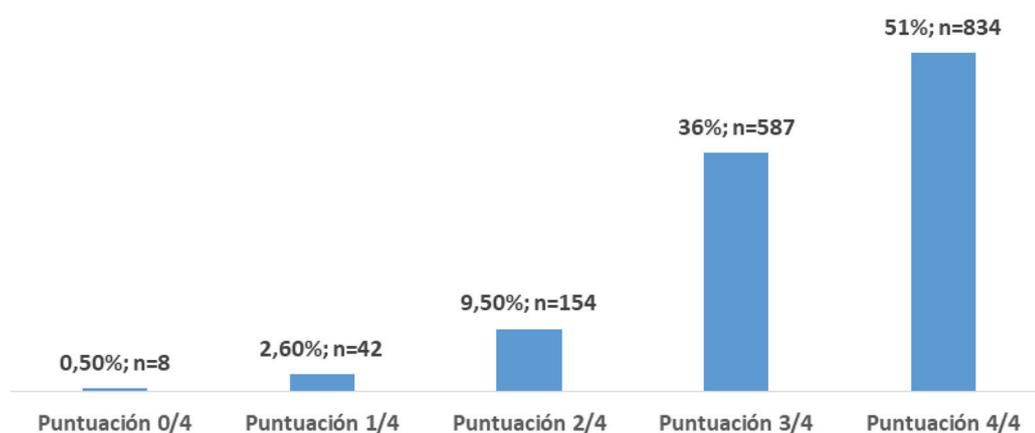


Figura 8. Distribución de las escalas de puntuación del tratamiento médico óptimo.

A continuación, se evaluó la evolución del porcentaje de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria a lo largo de los años de estudio. Como podemos observar en la figura 9, en los últimos años se ha producido un aumento progresivo de la prescripción del tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica.

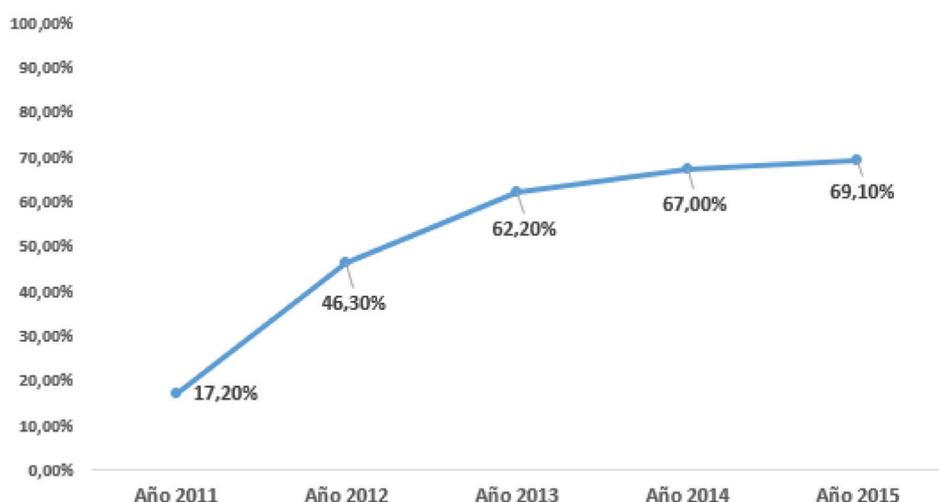


Figura 9. Evolución del porcentaje de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria.

Cuando analizamos el grado de prescripción de cada grupo farmacológico por cada año (tabla 16), observamos un aumento progresivo de la prescripción de estatinas a dosis altas, con un porcentaje similar en IECA o ARA II, β -bloqueantes y doble antiagregación. En cuanto a prasugrel y ticagrelor, la prescripción de estos también aumentó de forma progresiva en los años del registro, con la consiguiente disminución del porcentaje de clopidogrel.

Tabla 16. Evolución del tratamiento médico al alta hospitalaria en la población de estudio

	Año 2011 (n=337)	Año 2012 (n=338)	Año 2013 (n=345)	Año 2014 (n=360)	Año 2015 (n=227)
Tratamiento óptimo	60 (17,2)	157 (46,3)	216 (62,2)	244 (67,0)	157 (69,2)
β -bloqueantes (%)	318 (91,7)	320 (94,1)	321 (92,5)	335 (92,0)	214 (94,3)
IECA o ARA II (%)	309 (88,8)	305 (89,7)	300 (86,5)	321 (88,2)	198 (87,2)
Estatinas a dosis altas (%)	71 (20,4)	176 (51,9)	275 (79,2)	289 (79,4)	193 (85,0)
Doble antiagregación (%)	333 (95,7)	312 (91,8)	317 (91,3)	341 (93,7)	209 (92,1)
AAS+Clopidogrel	320 (91,9)	263(77,3)	224 (64,5)	222 (61)	107 (47,1)
AAS+Prasugrel	13 (3,7)	34 (10,0)	62 (17,9)	63 (17,3)	45 (19,8)
AAS+Ticagrelor	0 (0,0)	15 (4,4)	31 (8,9)	56 (15,4)	57 (25,1)

Datos expresados como número y porcentaje (%). AAS: Acido acetilsalicílico. IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Los motivos por los que no se prescribieron los agentes farmacológicos recomendados al alta hospitalaria se detallan en las figuras 10-13. En la mayoría de casos no se reflejaba el motivo, aunque cabe resaltar que la hipotensión fue causa importante de la no prescripción de IECA o ARA II al alta (6,2%, n=12); la neumopatía de no prescripción de β -bloqueantes (23,4%, n=29); la revascularización quirúrgica (21,1%, n=23) o la necesidad de anticoagulación (14,7%, n=16) de no recibir doble antiagregación, entre otros.



Figura 10. Motivos de la no prescripción de estatinas a dosis altas (n=593).

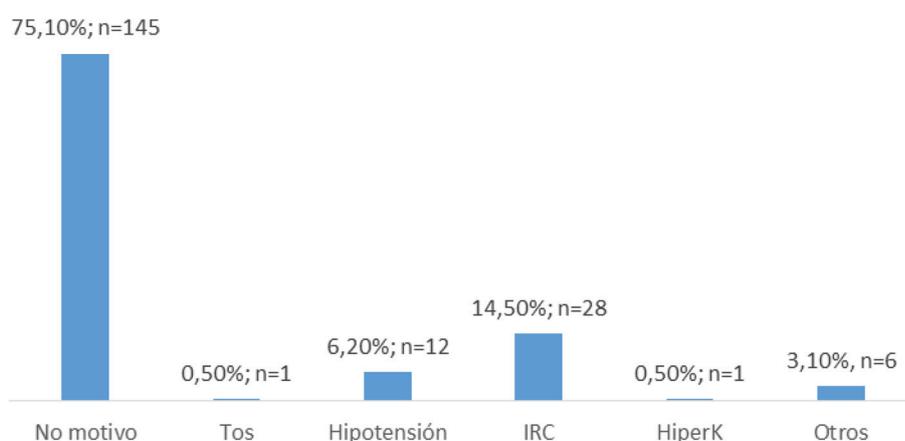


Figura 11. Motivos de la no prescripción de IECA o ARA II al alta. (n=193)

IRC: Insuficiencia renal crónica. HiperK: Hiperpotasemia.

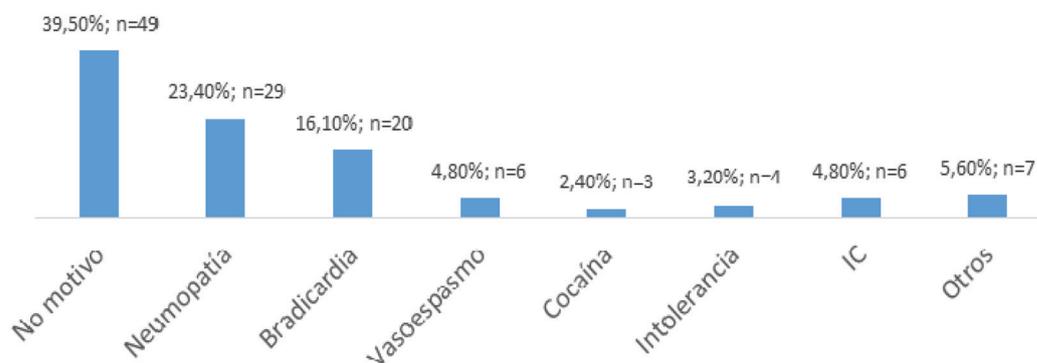


Figura 12. Motivos de la no prescripción de β -bloqueantes al alta. (n=124)
IC: Insuficiencia cardiaca.

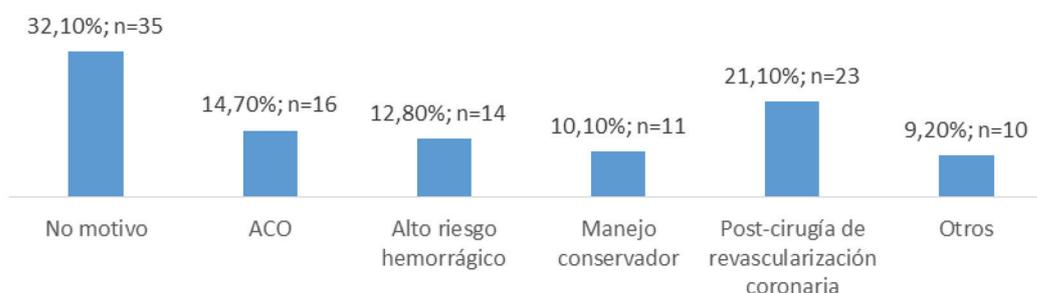


Figura 13. Motivos de la no prescripción de doble antiagregación al alta. (n=109).
ACO: Anticoagulación oral.

6.1.3. TIPO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO AL ALTA HOSPITALARIA

El diagnóstico al alta hospitalaria más común fue el SCASEST y en concreto el IAMSEST (43%, n=700), frente al SCASEST tipo Angina Inestable (20,1%, n=328). El IAMCEST supuso un tercio de todas las altas hospitalarias, (36,9%; n=600) (tabla 17).

Tabla 17. Tipo de SCA al alta hospitalaria

VARIABLES	POBLACIÓN GENERAL N = 1627
IAMCEST (%)	600 (36,9)
IAMSEST (%)	700 (43,0)
Angina Inestable (%)	328 (20,1)

Datos expresados como número y porcentaje (%). IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST. IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

6.1.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO AL ALTA HOSPITALARIA

A continuación, se analizaron las características basales de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria (tabla 18). Los pacientes que recibieron tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria fueron significativamente más jóvenes ($64,6 \pm 12,7$ años frente a $68,3 \pm 13,2$; $p < 0,001$), más fumadores (39,6% frente a 28,3%; $p < 0,001$) y con menor frecuencia hipertensos (66,9% frente a 71,5%; $p = 0,023$), sin encontrar diferencias en cuanto al sexo en ambos grupos de pacientes. Por el contrario, los pacientes que no recibieron tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria presentaron con mayor frecuencia antecedentes de SCASEST (20,7% frente a 13,1%; $p < 0,001$), FA y/o Flutter auricular (18,8% frente a 8,9%; $p < 0,001$) y EPOC (12,1% frente a 8,1%; $p < 0,001$).

Tabla 18. Comparación de características basales según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		P
	Si (n=834)	No (n=791)	
Varón (%)	648 (77,7)	589 (74,5)	0,126
Edad (años)	$64,6 \pm 12,6$	$68,3 \pm 13,2$	<0,001
HTA (%)	558 (66,9)	566 (71,5)	0,023
DM (%)	365 (43,8)	380 (48,0)	0,084
DLP (%)	599 (71,8)	571 (72,2)	0,635
Tabaquismo (%)	330 (39,6)	224 (28,3)	<0,001
ICC (%)	24 (2,9)	35 (4,4)	0,096
AP de Angina Estable (%)	94 (11,3)	115 (14,5)	0,050
IAMCEST previo (%)	100 (12,0)	120 (15,2)	0,064
SCASEST previo (%)	109 (13,1)	164 (20,7)	<0,001
AP de ICP (%)	159 (19,1)	192 (24,3)	0,011
AP FA y/o flutter (%)	74 (8,9)	149 (18,8)	<0,001
AP de ECV (%)	85 (10,2)	78 (9,9)	0,824
AP de VP (%)	46 (5,5)	59 (7,5)	0,111
AP de EPOC (%)	67 (8,1)	96 (12,1)	0,006
AP de neoplasia (%)	33 (4,1)	41 (5,2)	0,236

Datos expresados como número y porcentaje (%) y como media \pm desviación estándar. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. DLP: Dislipemia AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. FA: Fibrilación auricular. ECV: Enfermedad cerebrovascular. VP: Vasculopatía periférica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En la tabla 19 se comparan las características de la exploración física al ingreso según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria. Se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

Tabla 19. Comparación de variables de exploración física al ingreso según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		p
	Si (n=834)	No (n=791)	
FC al ingreso (lpm)	77,3±18,1	76±18,9	0,14
PAS (mm Hg)	136,4±28,9	134,6±26,7	0,18
IMC (Kg/m ²)	28,8±4,5	28,6±4,8	0,33
PCR al ingreso (%)	22 (2,6)	12 (1,5)	0,115

Datos expresados como media ± desviación estándar. FC: Frecuencia cardiaca. PAS: Presión arterial sistólica. IMC: Índice de masa corporal. PCR: Parada cardiorrespiratoria.

En cuanto a las escalas de riesgo, tal y como se refleja en la tabla 20, cabe reseñar que los pacientes dados de alta hospitalaria con el tratamiento médico óptimo tenían menor riesgo isquémico (según escala GRACE) y menor riesgo hemorrágico (según escala CRUSADE).

Tabla 20. Comparación de las escalas de riesgo GRACE y CRUSADE según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		p
	Si (n=834)	No (n=791)	
GRACE 6 meses (puntos)	115,4±31,9	119,0±35,0	0,010
Riesgo GRACE mortalidad 6 meses:			
- Bajo-moderado (≤118)	466 (55,9)	378 (47,8)	0,001
- Alto (>118)	368 (44,1)	413 (52,2)	
CRUSADE (puntos)	26,2±14,7	30,6±15,9	<0,001
CRUSADE:			
0-Riesgo muy bajo (%)	322 (38,6)	231 (29,2)	<0,001
1-Riesgo bajo (%)	207 (24,8)	181 (22,9)	
2-Riesgo moderado (%)	157 (18,8)	156 (19,7)	
3-Riesgo alto (%)	94 (11,3)	111 (14,0)	
4-Riesgo muy alto (%)	54 (6,5)	112 (14,2)	

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar.

Acerca de las variables relacionadas con pruebas complementarias, y en concreto, sobre las variables analíticas, se comprobó como los pacientes que recibían el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria tenían una mejor función renal y mayores cifras de hemoglobina y hematocrito al ingreso (tabla 21).

Tabla 21. Comparación de las variables analíticas de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		p
	Si (n=834)	No (n=791)	
Creatinina (mg/dl)	1,0 ±0,3	1,1±0,5	<0,001
TFG CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	79,1±20,8	71,1±24,2	<0,001
Hb (g/dl)	14,3±1,8	13,6±1,8	<0,001
Hto (%)	42,2±4,7	40,5±4,9	<0,001
LDL (mg/dl)	100,7±37,3	94,3±34,9	0,006

Datos expresados como media ± desviación estándar. TFG: Tasa de filtración glomerular. Hb: Hemoglobina. Hto: Hematocrito. LDL: Lipoproteína de baja densidad

No se encontraron diferencias entre ambos subgrupos en la FEVI media ni en proporción de pacientes con FEVI reducida (<50%). Sin embargo, los pacientes con tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria fueron sometidos con mayor frecuencia a coronariografía e ICP, empleándose más en éstos el acceso radial, mientras que en los que no recibieron tratamiento médico óptimo hubo una mayor proporción de acceso femoral. En cuanto a los hallazgos de coronariografía, la enfermedad severa de TCI fue más frecuente en el subgrupo que no recibió tratamiento médico óptimo (tabla 22).

Tabla 22. Comparación de las variables relacionadas con las pruebas complementarias según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		p
	Si (n=834)	No (n=791)	
FEVI (%)	54,6±10,9	55,3±12,0	0,240
FEVI < 50% (%)	228 (27,7)	202 (26,2)	0,471
Coronariografía (%)	808 (96,9)	679 (85,8)	<0,001
Acceso vascular:			
- Radial (%)	636 (78,6)	478 (69,6)	<0,001
- Femoral (%)	101 (12,5)	145 (21,1)	
- Ambos (%)	72 (8,9)	64 (9,3)	
Número vasos enfermos	1,7±1,3	1,9±1,6	0,089
ICP (%)	691 (83,7)	490 (63,7)	<0,001
Vaso afectado:			
- TCI (%)	45 (5,6)	62 (9,1)	0,003
- DA (%)	507 (62,6)	391 (56,9)	0,074
- Circunfleja (%)	327 (40,4)	302 (44,1)	0,336
- CD (%)	404 (49,9)	350 (51,2)	0,875

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media ± desviación estándar. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. TCI: Tronco coronario izquierdo. DA: Descendente Anterior. Cx: Circunfleja. CD: Coronaria derecha.

En cuanto al manejo terapéutico, los pacientes que fueron dados de alta hospitalaria bajo tratamiento médico óptimo tuvieron una mayor tasa de revascularización completa percutánea y fueron revascularizados la mayoría mediante esta técnica. En cambio, los pacientes dados de alta con tratamiento subóptimo recibieron con mayor frecuencia revascularización quirúrgica (tabla 23).

Tabla 23. Comparación del manejo terapéutico y tipos de revascularización según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		p
	Si (n=834)	No (n=791)	
Revascularización:			
- No (%)	112 (13,5)	209 (27,3)	<0,001
- Completa (%)	509 (61,5)	381 (49,9)	
- Incompleta	206 (24,9)	174 (22,8)	
Tipos de revascularización:			
- Percutánea (%)	697 (97,6)	498 (90,1)	<0,001
- Quirúrgica (%)	14 (2,0)	53 (9,6)	
- Mixta (%)	1 (0,1)	1 (0,2)	
- Trombolisis (%)	1 (0,1)	1 (0,2)	
Tipo de Stent:			
- Stent farmacológico (%)	577 (69,2)	355 (45,0)	<0,001
- Stent convencional (%)	94 (11,3)	105 (13,3)	
- Más de un tipo	17 (2,0)	16 (2,0)	
- Randomizado	5 (0,6)	4 (0,5)	

Datos expresados como número y porcentaje (%) y media \pm desviación estándar.

Finalmente, también se encontraron discrepancias en el diagnóstico al alta, con una mayor tasa de IAMCEST en los pacientes que recibieron el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria (tabla 24).

Tabla 24. Comparación del diagnóstico al alta de la población según el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		P
	Si (n=834)	No (n=791)	
IAMCEST (%)	364 (43,6)	235 (29,7)	<0,001
IAMSEST (%)	350 (42,0)	348 (44,0)	
Angina Inestable (%)	120 (14,4)	208 (26,3)	

Datos expresados como número y porcentaje (%). IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

Por otro lado, cuando se comparan ambos subgrupos en el tratamiento al alta hospitalaria (tabla 25), obviamente se encuentran diferencias significativas entre ambos, ya que ésta es la variable definitoria. Así, los pacientes con tratamiento médico óptimo recibían con más frecuencia al alta hospitalaria tratamiento con AAS (100%, n=834 frente a 95,7%, n=764; $p<0,001$), menos clopidogrel (63,9%, n=533 frente a 78,5%, n=621; $p<0,001$) a expensas de recibir con mayor frecuencia nuevos antiagregantes como prasugrel (20,4%,n=170 frente a 6,1%, n=48; $p<0,001$) y ticagrelor (15,7%, n=131 frente a 3,5%,n=28; $p<0,001$). También se prescribía de forma más frecuente antialdosterónicos (18,3%, n=153 frente a 13,2%, n=104; $p=0,004$), IECA y/o ARA II (100%, n=834 frente a 75,6%, n=598; $p< 0,001$), estatinas (y estatinas a dosis altas) (100%, n=834 frente a 21,9%, n=170; $p< 0,001$) y β -bloqueantes (100%, n=834 frente a 84,2%, n=668; $p< 0,001$).

Tabla 25. Comparación del tratamiento al alta en ambos grupos de tratamiento al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		P
	Si (n=834)	No (n=791)	
AAS (%)	834 (100)	764 (95,7)	<0,001
Clopidogrel (%)	533 (63,9)	621 (78,5)	<0,001
Prasugrel (%)	170 (20,4)	48 (6,1)	<0,001
Ticagrelor (%)	131 (15,7)	28 (3,5)	<0,001
Doble AA (%)	834 (100)	677 (44,8)	<0,001
β -bloqueantes (%)	834 (100)	668 (84,2)	<0,001
IECA o ARA II (%)	834 (100)	598 (75,6)	<0,001
Estatinas (%)	834 (100)	758 (96,0)	<0,001
Estatinas dosis altas (%)	834 (100)	170 (21,9)	<0,001
Antialdosterónicos (%)	153 (18,3)	104 (13,2)	0,004
Anticoagulantes (%)	93 (11,1)	107 (13,5)	0,145

Datos expresados como número y porcentaje (%). AAS: Ácido acetilsalicílico. AA: Antiagregación. IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Tras observar que los pacientes con GRACE alto eran dados de alta hospitalaria en mayor frecuencia sin el tratamiento médico óptimo, quisimos evaluar la prescripción de cada grupo farmacológico en función de que tuviesen un GRACE moderado-bajo (≤ 118 puntos) o alto (> 118 puntos). Se comprueba que éstos últimos recibían con menor frecuencia al alta hospitalaria IECA o ARA II, β -bloqueantes y estatinas a dosis altas (tabla 26).

Tabla 26. Prescripción de tratamiento médico al alta hospitalaria según el riesgo GRACE (moderado-bajo frente a alto)

VARIABLE	GRACE MODERADO-BAJO (n=845)	GRACE ALTO (n=783)	P
Tratamiento óptimo	466 (55,9)	368 (44,1)	0,001
Doble antiagregación	789 (52,2)	723 (47,8)	0,417
IECA o ARA II	730 (50,9)	703 (49,1)	0,034
β -bloqueantes	800 (53,0)	709 (47,0)	0,001
Estatinas dosis altas	564 (56,2)	440 (43,8)	<0,001

Datos expresados como número y porcentaje (%). IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

6.2. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO AL ALTA HOSPITALARIA Y PARA CADA AGENTE FARMACOLÓGICO INDIVIDUAL

A continuación se muestra el análisis de regresión logística univariado y multivariado de los factores predictores independientes para la prescripción del tratamiento médico óptimo al alta y para cada agente farmacológico individual.

De acuerdo con la escala de uso de fármacos definida en el material y métodos se comprueba que 7 pacientes (0,4% de la población) se van de alta sin ningún agente recomendado; 42 pacientes (2,6%) son dados de alta con un agente de los 4 recomendados; 154 pacientes (9,5%) reciben dos de los agentes recomendados al alta; 587 pacientes (36,1%) tres de los cuatro pilares farmacológicos recomendados; y 834 pacientes (51,3%) se van con los cuatro.

Se revisaron de forma individualizada las historias clínicas de los 7 pacientes dados de alta hospitalaria sin ningún agente; se trataba de casos que no fueron considerados SCA por su médico responsable al alta (3 dolores torácicos con eco de esfuerzo negativo, una probable miocarditis, un probable vasoespasmo y un angor hemodinámico en contexto de taquiarritmia) y en uno no se disponía del tratamiento al alta. Posteriormente en la revisión de los mismos por parte de los miembros del estudio, para incluirlos en el registro, sí que fueron interpretados como SCA. Por dicho motivo y para evitar factores confusionales, decidimos excluirlos en los análisis de regresión logística de la presente tesis.

6.2.1. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO AL ALTA HOSPITALARIA

Se realizó un análisis de regresión logística con el fin de identificar los predictores independientes de que los pacientes fuesen dados de alta hospitalaria con el tratamiento médico óptimo. En el análisis multivariado, de todas las variables analizadas (tabla 27) los predictores de tratamiento médico óptimo fueron el antecedente de HTA [OR 1,65 (1,26-2,18); $p < 0,001$], el riesgo isquémico según la escala GRACE de predicción de mortalidad a los 6 meses [OR 1,01 (1,00-1,02); $p = 0,028$], la función renal (filtrado glomerular según CKD-EPI) [OR 1,01 (1,00-1,03); $p < 0,001$], la cifra de hemoglobina al ingreso [OR 1,12 (1,04-1,21); $p = 0,002$], el que se realizase ICP en el ingreso [OR 2,69 (2,05-3,54); $p < 0,001$] y la inclusión en el estudio en el año 2013 o posterior [OR 4,78 (3,78-6,05); $p < 0,001$]. El antecedente de FA o flutter fue un predictor de menor indicación del tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria [OR 0,43 (0,32-0,61); $p < 0,001$].

Tabla 27. Análisis de regresión logística uni y multivariado para indicación de tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	0,98 (0,97-0,99)	<0,001	0,99 (0,97-1,00)	0,185
HTA	0,84 (0,68-1,03)	0,101	1,65 (1,26-2,18)	<0,001
Diabetes Mellitus	0,82 (0,68-1,00)	0,054	1,01 (0,77-1,29)	0,992
Dislipemia	1,03 (0,87-1,22)	0,748	1,11 (0,91-0,36)	0,288
AP de ICC	0,65 (0,38-1,10)	0,111	1,41 (0,75-0,27)	0,283
AP de IAMCEST	0,73 (0,55-0,97)	0,033	0,92 (0,64-1,30)	0,633
AP SCASEST	0,57 (0,44-0,74)	<0,001	0,76 (0,55-1,06)	0,109
AP de FA o Flutter	0,42 (0,31-0,57)	<0,001	0,43 (0,32-0,61)	<0,001
Vasculopatía periférica	0,74 (0,49-1,10)	0,139	1,10 (0,66-1,80)	0,748
EPOC	0,63 (0,45-0,88)	0,007	0,68 (0,47-1,02)	0,074
Neoplasia	0,74 (0,46-1,18)	0,208	0,97 (0,56-1,67)	0,915
GRACE 6 meses (por punto)	0,99 (0,98-0,99)	0,007	1,01 (1,00-1,02)	0,028
CRUSADE (por punto)	0,99 (0,97-0,99)	<0,001	1,01 (0,98-1,02)	0,853
TFG (CKDEPI) (por ml/min/1.73m ²)	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	1,21 (1,15-1,28)	<0,001	1,12 (1,04-1,21)	0,002
FEVI (por punto)	0,99 (0,99-1,00)	0,264	0,99 (0,98-1,01)	0,247
ICP	2,91 (2,30-3,69)	<0,001	2,69 (2,05-3,54)	<0,001
Tratamiento corticoides	0,55 (0,29-1,05)	0,071	0,61 (0,30-1,27)	0,188
Año de ingreso (≥ 2013)	3,93 (3,19-4,85)	<0,001	4,78 (3,78-6,05)	<0,001

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). HTA: Hipertensión arterial. AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

También se realizó dicho análisis de regresión logística multivariado para cada grupo farmacológico, con el fin de identificar aquellos factores predictores de que los pacientes recibieran o no cada uno de los fármacos recomendados al alta hospitalaria.

6.2.2. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN AL ALTA HOSPITALARIA

En el análisis multivariado (tabla 28), se identificaron como predictores independientes de una mayor prescripción de doble antiagregación al alta hospitalaria, el tener mayor riesgo de mortalidad a 6 meses según la escala GRACE [OR 1,01 (1,00-1,03); p=0,044], mayor cifra de hemoglobina al alta [OR 1,19 (1,00-1,40); p=0,021], el ser sometido a ICP [OR 14,97 (8,48-26,43); p<0,001]. Por otro lado, el antecedente de FA o flutter auricular se relacionó con una menor indicación de doble antiagregación [OR 0,31 (0,18-0,53); p<0,001].

Tabla 28. Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de doble antiagregación al alta hospitalaria

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	0,96 (0,95-0,98)	<0,001	0,97 (0,94-1,00)	0,086
HTA	0,38 (0,22-0,64)	<0,001	0,83 (0,43-1,63)	0,598
Diabetes Mellitus	0,58 (0,39-0,87)	0,008	0,69 (0,41-1,14)	0,146
Dislipemia	0,78 (0,55-1,10)	0,163	0,73 (0,44-1,22)	0,234
AP de ICC	0,42 (0,19-0,92)	0,030	1,20 (0,49-2,98)	0,685
AP de IAMCEST	0,55 (0,34-0,89)	0,016	0,87 (0,47-1,59)	0,650
AP SCASEST	0,46 (0,29-0,71)	0,001	1,01 (0,58-1,74)	0,980
AP de FA o Flutter	0,23 (0,15-0,35)	<0,001	0,31 (0,18-0,53)	<0,001
Vasculopatía periférica	0,46 (0,25-0,85)	0,014	0,66 (0,30-1,43)	0,290
EPOC	0,94 (0,49-1,80)	0,861	1,73 (0,82-3,67)	0,149
Neoplasia	0,78 (0,33-1,85)	0,578	1,04 (0,39-2,77)	0,937
GRACE 6 meses (por punto)	0,99 (0,99-1,00)	0,070	1,01 (1,00-1,03)	0,044
CRUSADE (por punto)	0,97 (0,96-0,98)	<0,001	1,01 (0,98-1,04)	0,494
TFG (CKDEPI) (por ml/min/1.73m ²)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,01 (0,99-1,02)	0,210
Hb (por g/dl)	1,34 (1,21-1,49)	<0,001	1,19 (1,00-1,40)	0,021
FEVI (por punto)	1,00 (0,99-1,02)	0,614	1,01 (0,99-1,03)	0,207
ICP	20,24 (11,73-34,94)	<0,001	14,97 (8,48-26,43)	<0,001
Tratamiento corticoides	0,49 (0,19-1,27)	0,141	0,65 (0,21-2,13)	0,483
Año de ingreso (>2013)	3,93(3,19-4,85)	<0,001	4,78 (3,78-6,05)	<0,001

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). HTA: Hipertensión arterial. AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

6.2.3. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS A DOSIS ALTAS AL ALTA HOSPITALARIA

Se realizó el mismo proceso para identificar los factores predictores de que los pacientes no fuesen dados de alta con estatinas a dosis altas, y los resultados se detallan en la tabla 29:

Tabla 29. Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de estatinas a dosis altas al alta hospitalaria

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	0,97 (0,96-0,99)	<0,001	0,97 (0,96-0,99)	0,003
HTA	0,59 (0,47-0,73)	<0,001	1,10 (0,81-1,49)	0,522
Diabetes Mellitus	0,67 (0,55-0,82)	<0,001	0,86 (0,65-1,14)	0,293
Dislipemia	1,00 (0,84-1,19)	0,993	1,11 (0,89-1,39)	0,344
AP de ICC	0,59 (0,35-0,99)	0,048	1,28 (0,66-2,49)	0,461
AP de IAMCEST	0,73 (0,55-0,97)	0,031	1,12 (0,77-1,62)	0,565
AP SCASEST	0,56 (0,43-0,73)	<0,001	0,81 (0,58-1,14)	0,232
AP de FA o Flutter	0,49 (0,37-0,66)	<0,001	0,54 (0,37-0,77)	0,001
Vasculopatía periférica	0,83 (0,55-1,24)	0,359	1,29 (0,77-2,16)	0,333
EPOC	0,64 (0,46-0,89)	0,009	0,77 (0,51-1,17)	0,223
Neoplasia	0,66 (0,41-1,06)	0,083	0,80 (0,46-1,40)	0,438
GRACE 6 meses (por punto)	0,99(0,99-1,00)	<0,001	10,10 (10,00-10,10)	0,043
CRUSADE (por punto)	0,98 (0,97-0,98)	<0,001	1,01 (0,98-1,02)	0,549
TFG (CKDEPI) (por ml/min/1.73m ²)	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,012
Hb (por g/dl)	1,20 (1,14-1,27)	<0,001	1,1 (1,00-1,19)	0,014
FEVI (por punto)	1,00 (0,99-1,01)	0,237	1,01 (0,99-1,02)	0,101
ICP	2,45 (1,95-3,08)	<0,001	2,59 (1,94- 3,45)	<0,001
Tratamiento corticoides	0,72 (0,38-1,36)	0,317	0,75 (0,35-1,59)	0,453
Año de ingreso (≥2013)	7,23 (5,76-9,01)	<0,001	9,30 (7,18-12,05)	<0,001

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). HTA: Hipertensión arterial. AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Se identificaron como factores predictores independientes de mayor prescripción tener un mayor riesgo GRACE [OR 1,01 (1,00-1,01); p=0,043] tener mayor cifra de hemoglobina [OR 1,10 (1,00-1,19); p=0,014], tener mayor FEVI al alta [OR 1,01 (0,99-1,02); p=0,101], una mayor TFG [OR 1,01 (1,00-1,02); p=0,012], el haber sido sometido a ICP durante el ingreso [OR 2,59 (1,94-3,45); p<0,001] y el haber sido incluido en el estudio

en el año 2013 o posterior [OR 9,30 (7,18-12,05); p<0,001], Por otra parte, se identificaron como predictores de menor indicación de estatinas a dosis altas el tener menor edad [OR 0,97 (0,96-0,99); p=0,003] y el antecedente de FA o Flutter [OR 0,54 (0,37-0,77); p=0,001].

6.2.4. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE B-BLOQUEANTES AL ALTA HOSPITALARIA

En cuanto a β -bloqueantes, los factores predictores de que no fuesen dados de alta hospitalaria con dichos agentes fueron el antecedente de IAMCEST previo OR 0,54 (0,31-0,93); p=0,028], el ser EPOC [OR 0,32 (0,19-0,55); p<0,001] y una mayor FEVI al alta [OR 0,95 (0,93-0,97); p<0,001]. En cambio, la realización de ICP resultó predictor independiente de mayor prescripción de estos agentes al alta hospitalaria [OR 1,60 (1,00-2,45); p<0,001]. Los resultados se detallan en la tabla 30:

Tabla 30. Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de β -bloqueantes al alta hospitalaria

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	0,98 (0,96-0,99)	0,005	1,01 (0,98-1,04)	0,420
HTA	0,75 (0,49-1,14)	0,183	1,06 (0,63-1,79)	0,813
Diabetes Mellitus	0,91 (0,62-1,32)	0,619	0,91 (0,58-1,43)	0,688
Dislipemia	1,00 (0,72-1,40)	0,980	0,99 (0,67-1,45)	0,952
AP de ICC	0,67 (0,28-1,57)	0,359	0,89 (0,35-2,29)	0,822
AP de IAMCEST	0,62 (0,38-1,00)	0,051	0,54 (0,31-0,93)	0,028
AP SCASEST	0,85 (0,53-1,39)	0,526	0,99 (0,58-1,72)	0,994
AP de FA o Flutter	0,62 (0,38-1,01)	0,054	0,82 (0,48-1,42)	0,488
Vasculopatía periférica	0,92(0,44-1,95)	0,837	1,35 (0,57-3,17)	0,490
EPOC	0,32 (0,20-0,51)	<0,001	0,32 (0,19-0,55)	<0,001
Neoplasia	0,87 (0,37-2,04)	0,746	1,11 (0,42-2,89)	0,836
GRACE 6 meses (por punto)	0,99 (0,98-0,99)	0,037	0,99 (0,98-1,01)	0,255
CRUSADE (por punto)	0,98 (0,97-0,99)	0,015	9,90 (9,70-10,20)	0,788
TFG (CKDEPI) (por ml/min/1.73m ²)	1,01 (1,00-1,02)	0,006	1,01 (0,99-1,01)	0,722
Hb (por g/dl)	1,13 (1,03-1,26)	0,009	1,05 (0,93-1,20)	0,408
FEVI (por punto)	0,97 (0,95-0,99)	0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
ICP	1,98 (1,34-2,93)	0,001	1,60 (1,00-2,45)	<0,001
Tratamiento corticoides	0,96 (0,29-3,15)	0,944	1,13 (0,35-3,93)	0,845
Año de ingreso (\geq 2013)	0,84 (0,57-1,23)	0,373	0,69 (0,46-1,06)	0,092

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). HTA: Hipertensión arterial. AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

6.2.5. FACTORES PREDICTORES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE IECA O ARA II AL ALTA HOSPITALARIA

Finalmente se realizó el análisis multivariado con el fin de identificar los predictores de prescribir al alta hospitalaria IECA o ARA II. Los resultados se muestran a continuación (tabla 31):

Tabla 31. Análisis de regresión logística uni y multivariado para prescripción de IECA o ARA II al alta hospitalaria

VARIABLE	UNIVARIADO	P	MULTIVARIADO	P
	OR		OR	
Edad (por año)	1,03 (1,00-1,02)	0,030	1,01 (0,99-1,03)	0,404
HTA	2,90 (2,12-3,95)	<0,001	4,99 (3,29-7,57)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,70 (1,23-2,34)	0,001	1,48 (1,00-2,19)	0,048
Dislipemia	0,97 (0,74-1,27)	0,821	0,89 (0,67-1,19)	0,459
AP de ICC	0,81 (0,38-1,73)	0,580	0,80 (0,33-1,91)	0,613
AP de IAMCEST	1,35 (0,83-2,20)	0,226	1,01 (0,58-1,70)	0,992
AP SCASEST	0,99 (0,66-1,51)	0,999	0,96 (0,59-1,56)	0,876
AP de FA o Flutter	0,77 (0,51-1,61)	0,210	0,61 (0,37-0,99)	0,048
Vasculopatía periférica	0,59 (0,35-1,00)	0,052	0,47 (0,25-0,86)	0,015
EPOC	0,89 (0,54-1,46)	0,635	0,66 (0,37-1,15)	0,145
Neoplasia	1,47 (0,63-3,45)	0,369	1,51 (0,60-3,79)	0,380
GRACE 6 meses (por punto)	1,01 (1,00-1,01)	0,010	1,01 (1,00-1,02)	0,039
CRUSADE (por punto)	0,99 (0,98-1,00)	0,955	9,88 (9,65-10,10)	0,298
TFG (CKDEPI) (por ml/min/1.73m ²)	1,00 (0,99-1,01)	0,359	1,01 (1,00-1,03)	0,010
Hb (por g/dl)	1,04 (0,96-1,12)	0,377	1,05 (0,94-1,18)	0,338
FEVI (por punto)	0,97 (0,96-0,99)	0,001	0,97 (0,96-0,99)	0,003
ICP	2,29 (1,67-3,15)	<0,001	2,53 (1,75-3,65)	<0,001
Tratamiento corticoides	0,91 (0,35-2,36)	0,848	1,26 (0,46-3,48)	0,653
Año de ingreso (≥2013)	0,82 (0,60-1,13)	0,226	0,96 (0,68-1,36)	0,840

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). HTA: Hipertensión arterial. AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. IAMCEST: Síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TFG: Tasa de filtrado glomerular. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción eyección de ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Fueron predictores de una mayor indicación de estos agentes el ser diabético [OR 1,48 (1,00-2,19); p=0,048] o hipertenso [OR 4,99 (3,29-7,57); p<0,001], tener mayor riesgo GRACE para mortalidad a los 6 meses [OR 1,01 (1,00-1,02); p=0,039], una mejor función renal (estimada por CKDEPI) [OR 1,01 (1,00-1,03); p=0,010], y la realización ICP

durante el ingreso [OR 1,26 (0,46-3,48); p=0,653]. En cambio, se identificaron con una menor prescripción de IECA o ARA II al alta hospitalaria el antecedente de FA o flutter [OR 0,61 (0,37-0,99); p= 0,048], el tener vasculopatía periférica [OR 0,47 (0,25-0,86); p=0,015] y una mayor FEVI al alta [OR 0,97 (0,96-0,99); p=0,003].

6.3. IMPACTO PRONÓSTICO AL AÑO DEL TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO

Se realizó un análisis de regresión logística univariado y multivariado con el fin de identificar si el tratamiento médico óptimo era predictor independiente de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular al año.

Estos análisis de regresión se realizaron tanto con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo” como con la variable cuantitativa “escala de tratamiento”. Ésta última englobaba valores del 1 al 4, en función del número de fármacos que componen la definición tratamiento médico óptimo fuesen prescritos al alta hospitalaria.

Finalmente se confirmaron estos resultados mediante la realización de análisis de supervivencia para cada uno de los eventos, para la población global y dividiéndola en dos subgrupos en función de que fuese de riesgo GRACE bajo-moderado o alto; con el fin de identificar si el impacto en términos de supervivencia es extrapolable a toda la población o únicamente a determinados subgrupos.

6.3.1. MORTALIDAD AL AÑO

El seguimiento a 12 meses tras el alta hospitalaria se realizó en el 98,8% (n = 1607) de los pacientes. Un 5,8% de los pacientes (n=93) fallecieron en el año de seguimiento. La principal causa de mortalidad fue CV (58,1% de todos los fallecimientos; n=54), seguida de la causa no CV (34,4% de todos los fallecimientos; n=32); en 4 casos no se pudo establecer la etiología de esta (4,4% de los fallecimientos). La tabla 32 muestra con detalle las distintas causas de muerte al año de seguimiento, destacando que un tercio de los fallecimientos de causa CV fueron secundarios a muerte súbita (33,3%, n=18), seguido de los secundarios a IAM (25,9%, n=14) y en tercer lugar la insuficiencia cardiaca (20,4%, n=11).

Tabla 32. Mortalidad al año de seguimiento

VARIABLES	N = 1607
Exitus (%)	93 (5,8)
Causa exitus:	
- CV (%)	54 (58,1)
- No CV (%)	32 (34,4)
- Desconocida (%)	4 (4,4)
Mortalidad CV :	
- IAM (%)	14 (25,9)
- Ictus (%)	4 (7,4)
- ICC (%)	11 (20,4)
- MS (%)	18 (33,3)
- Complicaciones ICP/cirugía revascularización (%)	3 (5,6)
- Hemorragia CV (%)	2 (3,7)
- Otras causas CV (%)	1 (1,8)
- Complicación cirugía cardíaca no coronaria (%)	1 (1,8)

Datos expresados como número y porcentaje (%). CV: Cardiovascular. IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. MS: Muerte súbita. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Se comprueba que los pacientes que recibían el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria tuvieron menor mortalidad al año (2,8%, n=23 frente a 8,9%, n=69; $p < 0,001$) sin encontrar diferencias en el tipo de muerte (CV, no CV o desconocida; $p = 0,605$), como se detalla en la tabla 33 y figura 14. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compara el tipo de muerte (CV, no CV o desconocida) ni dentro de los tipos de mortalidad CV (tabla 33).

Tabla 33. Mortalidad en el seguimiento al año tras un síndrome coronario agudo en función del tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria

VARIABLE	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO		P
	Si (n=834)	No (n=791)	
Exitus (%)	23 (2,8)	69 (8,9)	<0,001
Causa exitus:			
- CV (%)	15 (68,2)	39 (58,2)	0,605
- No CV (%)	6 (27,3)	26 (38,8)	
- Desconocida (%)	1 (4,5)	2 (3,0)	
Mortalidad CV :			
- IAM (%)	5 (33,3)	9 (23,8)	0,399
- Ictus (%)	0 (0)	4 (10,3)	
- ICC (%)	4 (26,7)	7 (17,9)	
- MS (%)	5 (33,3)	13 (33,3)	
- Complicaciones ICP/Cirugía revascularización (%)	0 (0)	3 (7,7)	
- Hemorragia CV (%)	0 (0)	2 (5,1)	
- Otras causas CV (%)	0 (0)	1 (2,6)	
- Complicación cirugía cardíaca no coronaria (%)	1 (6,7)	0 (0)	

Datos expresados como número y porcentaje (%). CV: Cardiovascular. IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. MS: Muerte súbita

Al igual que ocurría con el tratamiento médico óptimo, cuando se analizó la mortalidad en función de la variable “escala de tratamiento”, se observó que los pacientes con mayor puntuación presentaban una menor mortalidad al año. En los de puntuación 1 fallecieron 6 pacientes (14,30%), en los de puntuación 2 fallecieron 17 pacientes (11,30%), en los de puntuación 3 fallecieron 46 pacientes reduciéndose la mortalidad a un 7,90% y, finalmente, en la puntuación 4 fallecieron 23 pacientes (2,80%) (Figura 15).

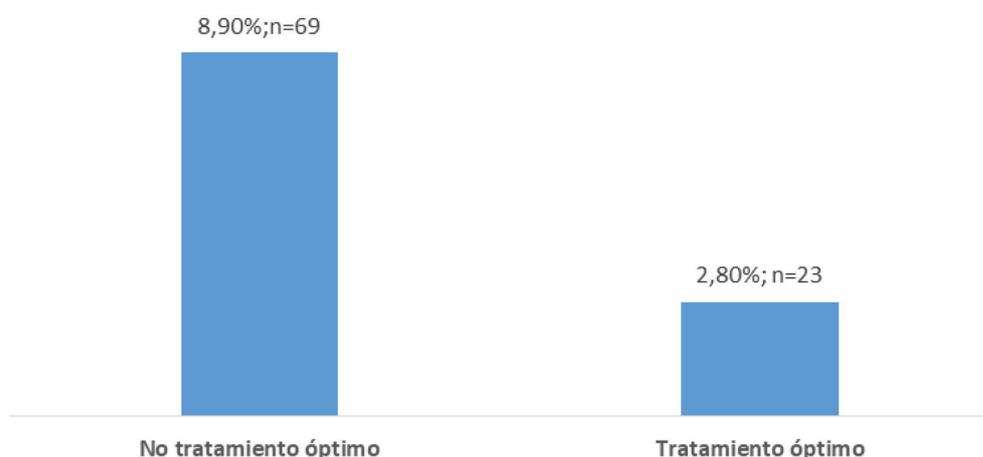


Figura 14. Mortalidad por cualquier causa al año en función de la variable tratamiento médico óptimo ($p<0,001$).

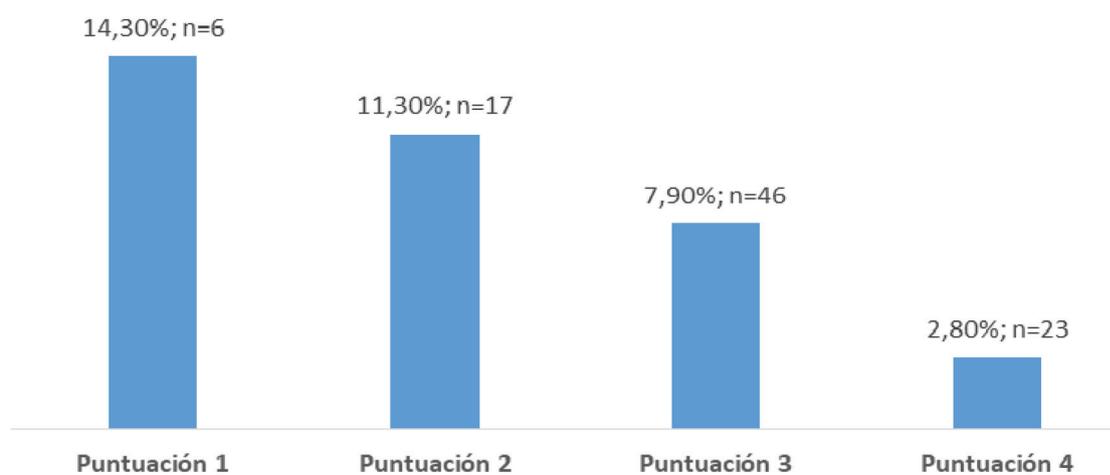


Figura 15. Mortalidad por cualquier causa al año en función de la escala de tratamiento ($p<0,001$).

A continuación, se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariado, para identificar aquellos predictores independientes de mortalidad al año (tablas 34 y 35). Realizamos dos análisis de regresión diferentes: en el primero incluimos los distintos valores de la escala de tratamiento (1, 2, 3, 4) tomando como referencia los pacientes con puntuación de 1 y en el segundo la variable cualitativa dicotómica “tratamiento médico óptimo” (que en realidad corresponde con la puntuación 4 frente a la de 1-3). En ambos, el tratamiento médico óptimo, esto es, la puntuación 4, resultó ser predictor independiente de menor mortalidad al año.

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

Tabla 34. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,17)	<0,001	1,07 (1,05-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,7)	0,010	1,11 (0,68-1,79)	0,684
Vasculopatía periférica	2,8 (1,54-5,18)	0,001	2,15 (1,07-4,31)	0,031
PAS (por mmHg)	1 (0,99-1,01)	0,563	1,00 (0,99-1,01)	0,540
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,87 (0,76-0,99)	0,035
Creatinina sérica (por mg/dl)	1,96 (1,43-2,68)	<0,001	1,17 (0,79-1,74)	0,423
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,95 (0,94-0,97)	<0,001
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,74 (0,45-1,23)	0,249
Puntuación 1	0		1	
Puntuación 2	0,77 (0,28-2,09)	0,603	0,77 (0,25-2,38)	0,652
Puntuación 3	0,52 (0,21-1,29)	0,159	0,64 (0,22-1,87)	0,418
Puntuación 4	0,17 (0,06-0,45)	<0,001	0,31 (0,10-0,93)	0,038

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). PAS: Presión arterial sistólica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Tras el análisis multivariado se puede extraer la conclusión de que el tratamiento al alta con los 4 fármacos supuso una reducción de la mortalidad del 69% respecto a los pacientes dados de alta con 1 fármaco [HR 0,31 (0,10-0,93); p= 0,038).

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”

Tabla 35. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,06)	0,028
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,7)	0,010	1,18 (0,72-1,95)	0,497
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,95 (0,91-4,16)	0,083
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,51 (0,89-2,56)	0,118
Vasculopatía periférica	2,80 (1,54-5,18)	0,001	2,38 (1,17-4,85)	0,017
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	0,95 (0,51-1,80)	0,887
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,15 (0,98-4,74)	0,056
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,92 (0,80-1,04)	0,201
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,014
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,68 (0,41-1,12)	0,135
Tratamiento óptimo	0,29 (0,18-0,47)	<0,001	0,44 (0,26-0,75)	0,003

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Los otros predictores de mayor mortalidad al año identificados fueron la edad [OR 1,03 (1,00-1,06); p=0,028], la vasculopatía periférica [OR 2,38 (1,17-4,85); p=0,017], un mayor riesgo GRACE de mortalidad a los 6 meses [OR 1,02 (1,01-1,03); p<0,001]; y una menor FEVI al alta [OR 0,98 (0,96-0,99); p=0,014]. Además, como se aprecia en la tabla 35, el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria fue también un predictor independiente, con una reducción de la mortalidad al año del 56% [OR 0,44 (0,26-0,75); p=0,003].

Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad al año

Se realizó el análisis de regresión univariado para cada grupo farmacológico por separado, comprobándose que los fármacos que más determinan el pronóstico son las estatinas, los β -bloqueantes y la doble antiagregación (tabla 36).

Tabla 36. Análisis de regresión logística univariado para mortalidad al año por cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	OR	P
IECA-ARA II	0,78 (0,42-1,45)	0,444
Doble antiagregación	0,31 (0,17-0,54)	<0,001
β -bloqueantes	0,45 (0,24-0,84)	0,012
Estatinas dosis altas	0,36 (0,23-0,56)	<0,001

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

A continuación, se realizó un análisis de regresión logística multivariado para cada uno de los agentes que resultaron estadísticamente significativos en el univariado, que fueron β -bloqueantes, estatinas a dosis altas y doble antiagregación (tablas 37,38 y 39).

a) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con doble antiagregación

Tabla 37. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,01-1,07)	0,017
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,70)	0,010	1,22 (0,75-2,01)	0,412
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,81 (0,85-3,84)	0,124
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,59 (0,95-2,69)	0,080
Vasculopatía periférica	2,80 (1,54-5,18)	0,001	2,20 (1,08-4,50)	0,030
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	1,10 (0,59-2,04)	0,754
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,48 (1,16-5,31)	0,019
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	10,20 (10,10-10,30)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,90 (0,8-1,03)	0,141
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,97 (0,96-0,99)	0,012
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,68 (0,40-1,14)	0,142
Doble antiagregación	0,31 (0,17-0,54)	<0,001	0,57 (0,28-1,19)	0,135

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con β -bloqueantes

Tabla 38. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con β -bloqueantes

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,10)	0,012
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,7)	0,010	1,21 (0,74-1,99)	0,445
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,75 (0,83-3,73)	0,143
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,71 (1,02-2,86)	0,040
Vasculopatía periférica	2,8 (1,54-5,18)	0,001	2,33 (1,15-4,74)	0,019
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	0,99 (0,53-1,85)	0,983
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,50 (1,17-5,32)	0,017
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	10,20 (10,10-10,30)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,90 (0,79-1,03)	0,122
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,97 (0,95-0,99)	0,007
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,61 (0,37-0,99)	0,049
β -bloqueantes	0,45 (0,24-0,84)	0,012	0,53 (0,26-1,07)	0,076

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

c) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con estatinas a dosis altas

Tabla 39. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,10)	0,028
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,7)	0,010	1,19 (0,72-1,96)	0,486
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,89 (0,89-4,04)	0,097
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,6 (0,96-2,70)	0,072
Vasculopatía periférica	2,8 (1,54-5,18)	0,001	2,41 (1,19-4,89)	0,015
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	0,98 (0,52-1,84)	0,958
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,1 (0,95-4,63)	0,065
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	10,20 (10,10-10,30)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,91 (0,8-1,04)	0,161
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,019
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,64 (0,39-1,06)	0,085
Estatinas dosis altas	0,36 (0,23-0,56)	<0,001	0,58 (0,36-0,95)	0,029

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Una vez realizados dichos análisis comprobamos que únicamente las estatinas a dosis altas resultaron ser predictoras independientes de mortalidad al año, de manera que su prescripción al alta se asocia con una menor mortalidad.

Análisis de la supervivencia

Posteriormente se hizo un análisis de supervivencia al año mediante regresión de Cox y curvas de Kaplan Meier, para las variables tratamiento médico óptimo y escala de tratamiento. A continuación se dividió a la población en función del riesgo GRACE a los 6 meses en bajo-moderado (≤ 118 puntos) y alto riesgo (> 118 puntos), con el fin de evaluar si el impacto en términos de supervivencia es igual en éstos subgrupos poblacionales.

Igualmente se realizó el mismo análisis para cada uno de los agentes farmacológicos de forma individual, para valorar el impacto en términos de supervivencia de cada uno de ellos.

Análisis de regresión de Cox para mortalidad al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

Tabla 40. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Diabetes Mellitus	1,73 (1,15-2,62)	0,009	1,28 (0,81-2,00)	0,284
AP de ICC	4,38 (2,39-8,03)	<0,001	2,19 (1,16-4,14)	0,015
AP de FA/Flutter	3,82 (2,51-5,83)	<0,001	1,61 (1,02-2,54)	0,040
Vasculopatía periférica	2,66 (1,51-4,69)	0,001	2,12 (1,14-3,96)	0,018
AP de EPOC	2,09 (1,24-3,54)	0,006	1,02 (0,59-1,77)	0,944
AP de neoplasia	3,37 (1,40-6,18)	<0,001	2,32 (1,21-4,48)	0,011
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,02-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,71 (0,65-0,79)	<0,001	0,95 (0,85-1,07)	0,427
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,97-1,00)	0,051
ICP	0,41 (0,27-0,61)	<0,001	0,71 (0,45-1,14)	0,157
Puntuación 1	1	--	--	--
Puntuación 2	0,75 (0,30-1,91)	0,553	0,64 (0,24-1,68)	0,361
Puntuación 3	0,52 (0,22-1,22)	0,136	0,59 (0,24-1,45)	0,249
Puntuación 4	0,18 (0,73-0,44)	<0,001	0,27 (0,10-0,72)	0,009

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión de Cox para mortalidad al año con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”

Tabla 41. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Diabetes Mellitus	1,73 (1,15-2,62)	0,009	1,29 (0,83-2,02)	0,255
AP de ICC	4,38 (2,39-8,03)	<0,001	2,16 (1,15-4,07)	0,017
AP de FA/Flutter	3,82 (2,51-5,83)	<0,001	1,61 (1,02-2,54)	0,040
Vasculopatía periférica	2,66 (1,51-4,69)	0,001	2,09 (1,14-3,82)	0,017
AP de EPOC	2,09 (1,24-3,54)	0,006	1,04 (0,60-1,80)	0,887
AP de neoplasia	3,37 (1,40-6,18)	<0,001	2,29 (1,19-4,39)	0,013
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,02-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,71 (0,65-0,79)	<0,001	0,94 (0,84-1,06)	0,349
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,047
ICP	0,41 (0,27-0,61)	<0,001	0,68 (0,43-1,06)	0,090
Tratamiento óptimo	0,30 (0,19-0,49)	<0,001	0,44 (0,27-0,73)	0,002

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad al año

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año con la variable tratamiento médico óptimo

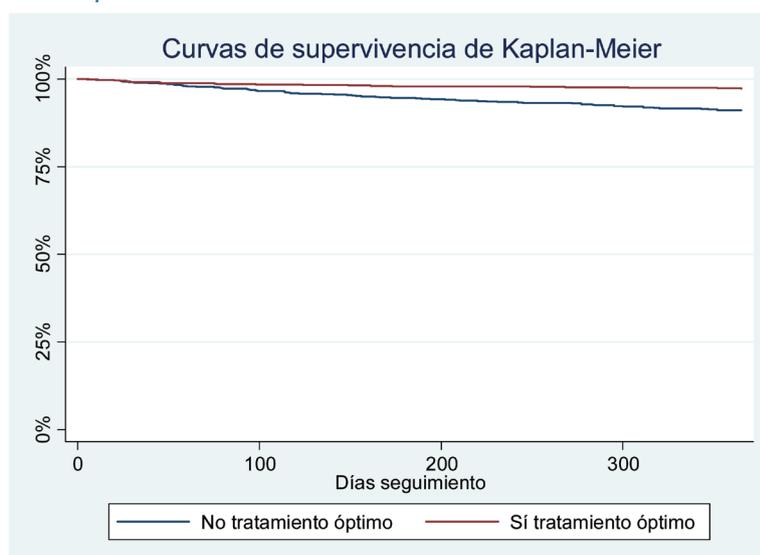


Figura 16. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; p<0,001.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año según la escala de tratamiento

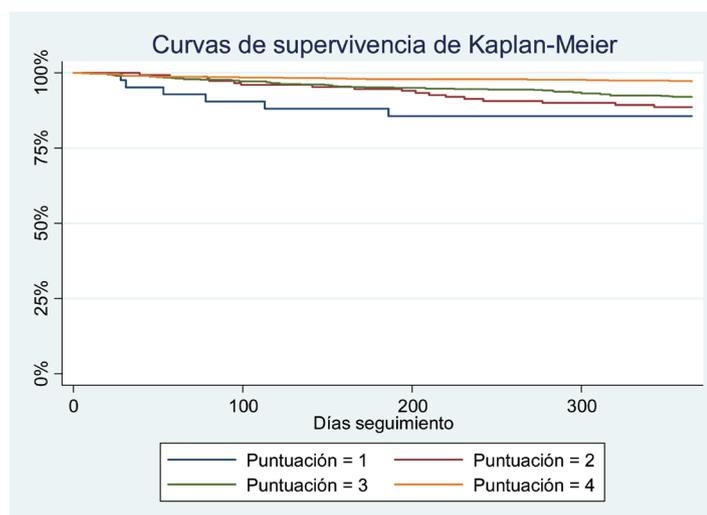


Figura 17. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

A continuación se realizó un análisis de la supervivencia para mortalidad al año dividiendo a la población en función de su riesgo por la escala GRACE de mortalidad a los 6 meses (alto o moderado-bajo riesgo) como se detalla en las figuras 18, 19, 20 y 21.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo

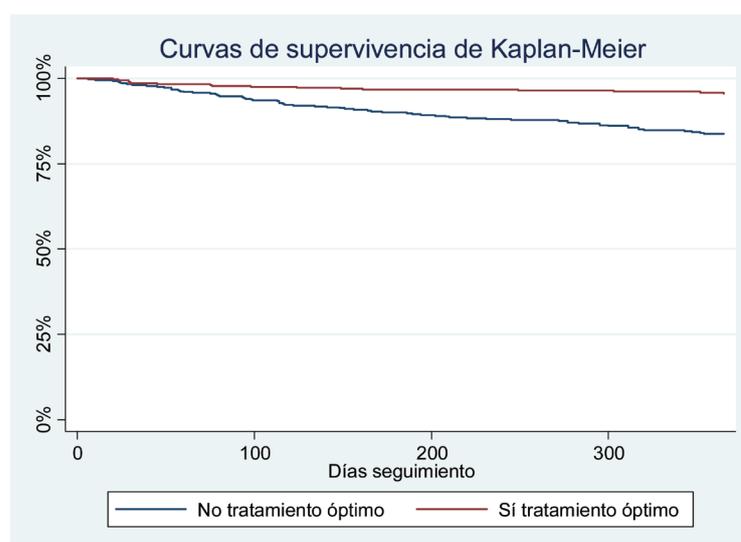


Figura 18. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento

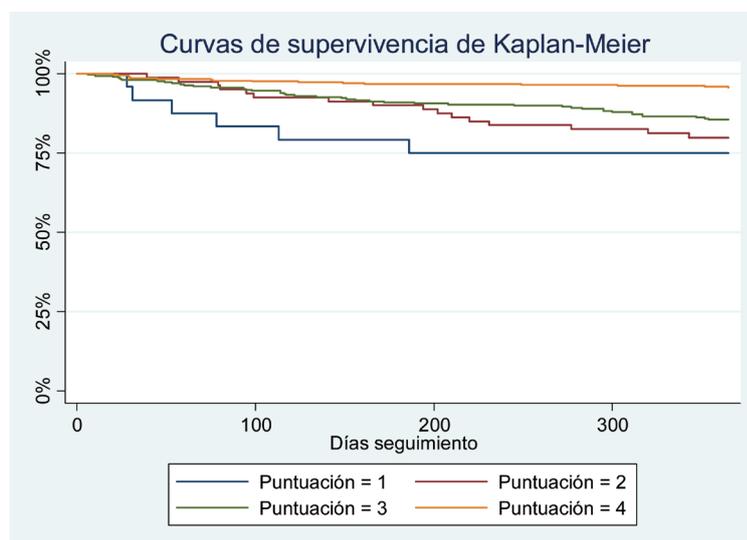


Figura 19. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo

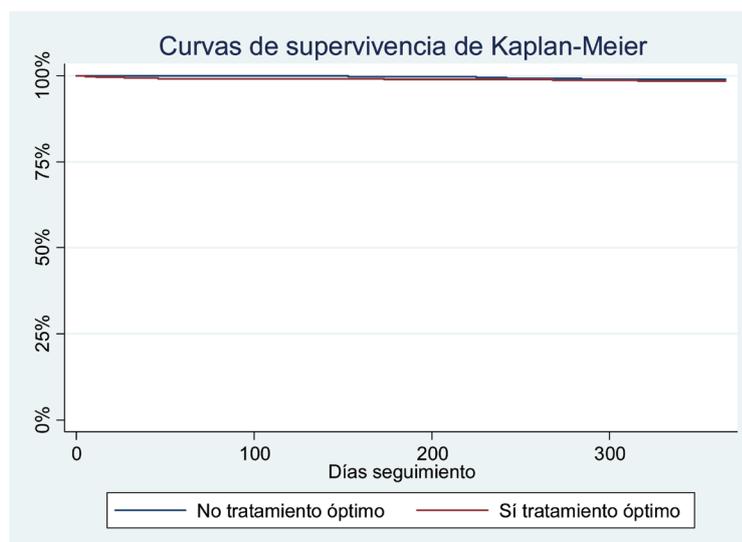


Figura 20. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p = 0,59$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento

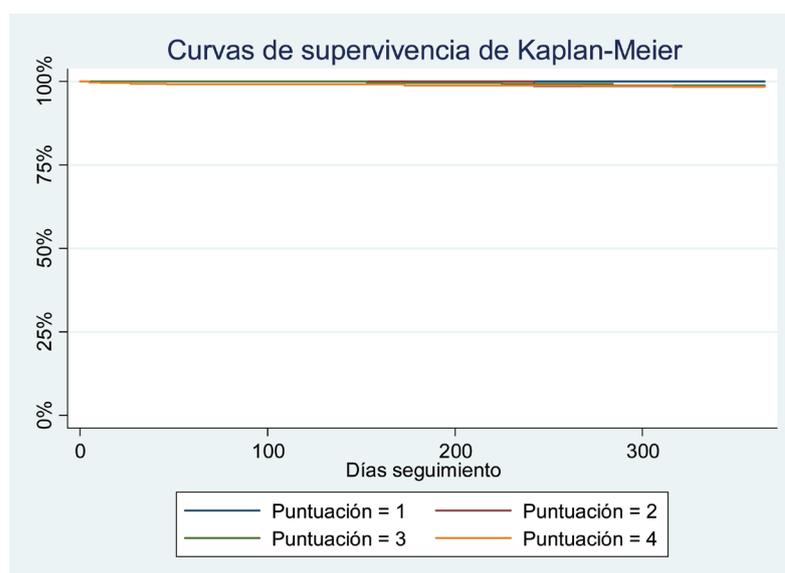


Figura 21. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p=0,95$.

De las gráficas anteriores puede extraerse la conclusión de que el mayor impacto del tratamiento médico óptimo (medido como variable dicotómica y como escala de tratamiento) en mortalidad al año se da especialmente en el subgrupo GRACE de alto riesgo, mientras que no se observan diferencias significativas en términos de supervivencia en pacientes GRACE de moderado-bajo riesgo en función de que reciban o no el tratamiento médico óptimo al alta.

Análisis de regresión de Cox para la mortalidad al año en función de los distintos agentes farmacológicos individuales

Posteriormente se realizó el análisis de regresión de Cox univariado para cada grupo farmacológico, detallándose los resultados en la tabla 42:

Tabla 42. Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	HR	P
IECA-ARA II	0,79 (0,44-1,43)	0,452
Doble antiagregación	0,32 (0,18-0,55)	<0,001
β-bloqueantes	0,47 (0,26-0,84)	0,011
Estatinas dosis altas	0,37 (0,25-0,57)	<0,001

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Confirmándose lo observado anteriormente, que los dos agentes con mayor impacto en la supervivencia son las estatinas a dosis altas y la doble antiagregación.

Posteriormente se realizó un análisis multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para cada uno los agentes que salieron estadísticamente significativos en el univariado (tablas 43, 44 y 45).

a) Análisis de regresión de Cox para mortalidad al año con doble antiagregación

Tabla 43. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,06)	0,018
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,70)	0,010	1,34 (0,86-2,10)	0,197
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,83 (0,97-3,45)	0,06
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,62 (1,03-2,55)	0,038
Vasculopatía periférica	2,80 (1,54-5,18)	0,001	1,98 (1,08-3,63)	0,028
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	1,15 (0,67-1,97)	0,602
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,43 (1,29-4,56)	0,006
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,94 (0,83-1,06)	0,281
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,011
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,67 (0,43-1,11)	0,129
Doble antiagregación	0,32 (0,18-0,55)	<0,001	0,64 (0,35-1,17)	0,144

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión de Cox para mortalidad al año con β -bloqueantes

Tabla 44. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con β -bloqueantes

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,06)	0,013
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,70)	0,010	1,31 (0,84-2,10)	0,238
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,76 (0,94-3,13)	0,079
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,67 (1,06-2,64)	0,025
Vasculopatía periférica	2,80 (1,54-5,18)	0,001	2,10 (1,15-3,87)	0,016
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	1,01 (0,58-1,76)	0,948
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,47 (1,31-4,65)	0,005
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,94 (0,83-1,05)	0,265
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,007
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,63 (0,41-0,98)	0,039
β -bloqueantes	0,47 (0,26-0,84)	0,011	0,55 (0,30-1,02)	0,057

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

c) Análisis de regresión de Cox para mortalidad al año con estatinas a dosis altas

Tabla 45. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,12)	<0,001	1,03 (1,00-1,06)	0,026
Diabetes Mellitus	1,75 (1,15-2,7)	0,010	1,31 (0,83-2,04)	0,241
AP de ICC	4,70 (2,40-9,23)	<0,001	1,95 (1,03-3,69)	0,039
AP de FA/Flutter	4,06 (2,59-6,37)	<0,001	1,57 (0,99-2,49)	0,052
Vasculopatía periférica	2,8 (1,54-5,18)	0,001	2,21 (1,21-4,05)	0,010
AP de EPOC	2,16 (1,24-3,77)	0,006	1,03 (0,59-1,78)	0,918
AP de neoplasia	3,51 (1,81-6,78)	<0,001	2,09 (1,08-4,00)	0,027
GRACE (por punto)	1,03 (1,02-1,04)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Hb (por g/dl)	0,69 (0,63-0,78)	<0,001	0,9 (0,84-1,06)	0,359
FEVI (por punto)	0,95 (0,94-0,97)	<0,001	0,98 (0,96-0,99)	0,022
ICP	0,39 (0,26-0,60)	<0,001	0,67 (0,43-1,04)	0,073
Estatinas dosis altas	0,37 (0,25-0,57)	<0,001	0,62 (0,39-0,98)	0,040

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

De los análisis anteriores se puede concluir que únicamente las estatinas a dosis altas son predictores independientes de una mayor supervivencia tras un SCA [HR 0,62 (0,39-0,98); $p=0,040$].

6.3.2. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR AL AÑO

En cuanto a la mortalidad CV, se produjeron un total de 54 fallecimientos (3,5%) secundarios a esta causa durante el primer año.

Se estimó la mortalidad CV en función de que recibieran o no el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria. También se realizó con la variable escala de tratamiento. En ambos casos comprobamos como la mortalidad de causa CV era inferior en aquellos que recibían el tratamiento médico óptimo: 39 pacientes del grupo sin tratamiento médico óptimo (5,3%) frente a 15 pacientes del grupo óptimamente tratado (1,9%) (Figura 22), $p<0,001$; y también era progresivamente inferior a medida que aumentaba el número de agentes indicados al alta según la escala de tratamiento: Mortalidad del 7,7% en aquellos que fueron dados de alta únicamente con 1 de los fármacos recomendados frente a un 1,9% de mortalidad en los que recibieron los 4 agentes al alta ($p<0,001$) (Figura 23).

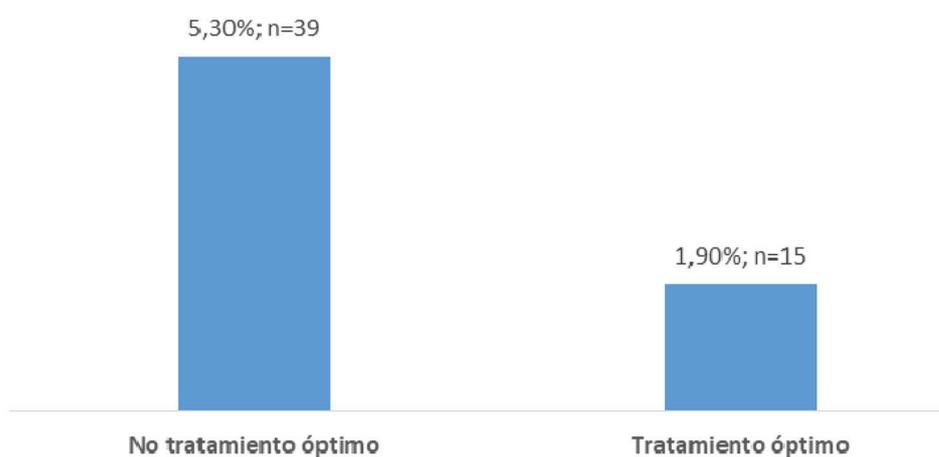


Figura 22. Mortalidad cardiovascular al año en función de la variable tratamiento médico óptimo, $p<0,001$.

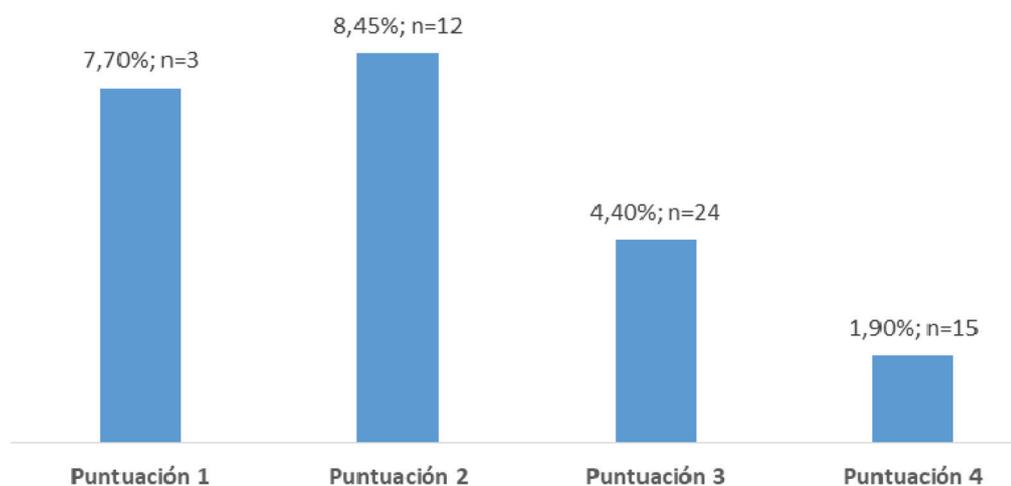


Figura 23. Mortalidad cardiovascular al año en función de la escala de tratamiento, $p < 0,001$.

A continuación se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariado para identificar predictores independientes de mortalidad CV al año. En primer lugar se realizó en función del número de fármacos y con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo” (tablas 46 y 47, respectivamente) y a continuación para cada grupo farmacológico (tablas 48, 49 y 50).

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

En el análisis de regresión logística en función del número de fármacos, se observa una tendencia a menor mortalidad CV a medida que aumenta el número de fármacos al alta, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 46. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,13)	<0001	1,07 (1,04-1,09)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,21 (1,26-3,91)	0,006	1,62 (0,86-3,06)	0,133
AP de ICC	6,20 (2,86-13,44)	<0,001	2,18 (0,93-5,09)	0,073
AP de FA/Flutter	3,56 (1,99-6,41)	<0,001	1,35 (0,68-2,55)	0,421
Vasculopatía periférica	1,62 (0,63-4,18)	0,314	1,19 (0,42-3,34)	0,738
AP de EPOC	1,68 (0,78-3,63)	0,187	0,90 (0,40-2,06)	0,810
AP de neoplasia	2,36 (0,91-6,13)	0,078	1,99 (0,69-5,76)	0,203
Hb (por g/dl)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	0,97 (0,82-1,14)	0,705
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0,94 (0,92-0,97)	<0,001
ICP	0,38 (0,22-0,66)	0,001	0,72 (0,38-1,38)	0,326
Puntuación 1 (valor de referencia)	1	--	--	--
Puntuación 2	1,11 (0,30-4,14)	0,879	1,42 (0,32-6,27)	0,644
Puntuación 3	0,55 (0,16-1,91)	0,348	0,77 (1,84-3,25)	0,728
Puntuación 4	0,23 (0,64 -0,83)	0,025	0,46 (1,04-2,05)	0,309

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”

Resultaron predictores independientes de una mayor mortalidad CV al año el tener mayor edad [OR 1,07 (1,04-1,11); $p < 0,001$], menor FEVI al alta [OR 0,95 (0,92-0,97); $p < 0,001$] y el no recibir el tratamiento médico óptimo. Así los pacientes dados de alta del hospital con el tratamiento médico óptimo tuvieron una reducción del 49% de la mortalidad CV [OR 0,51 (0,26-0,98); $p = 0,043$].

Tabla 47. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,13)	<0001	1,07 (1,04-1,11)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,21 (1,26-3,91)	0,006	1,66 (0,88-3,12)	0,115
AP de ICC	6,20 (2,86-13,44)	<0,001	2,22 (0,94-5,20)	0,068
AP de FA/Flutter	3,56 (1,99-6,41)	<0,001	1,35 (0,70-2,61)	0,374
Vasculopatía periférica	1,62 (0,63-4,18)	0,314	1,28 (0,46-3,56)	0,637
AP de EPOC	1,68 (0,78-3,63)	0,187	0,93 (0,40-2,10)	0,848
AP de neoplasia	2,36 (0,91-6,13)	0,078	2,04 (0,71-5,83)	0,183
Hb (por g/dl)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	0,97 (0,83-1,14)	0,713
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0,95 (0,92-0,97)	<0,001
ICP	0,38 (0,22-0,66)	0,001	0,65 (0,35-1,20)	0,170
Tratamiento óptimo	0,34 (0,18-0,62)	<0,001	0,51 (0,26-0,98)	0,043

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión logística univariado para mortalidad CV al año por cada grupo farmacológico

Tabla 48. Análisis de regresión logística univariado para mortalidad CV al año por cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	OR	P
IECA o ARA II	0,85 (0,38-1,92)	0,704
Doble antiagregación	0,25 (0,12-0,50)	<0,001
β -bloqueantes	0,42 (0,19-0,91)	0,029
Estatinas dosis altas	0,43 (0,25-0,74)	0,002

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad CV al año

a) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con doble antiagregación

Tabla 49. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,13)	<0001	1,08 (1,04-1,11)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,21 (1,26-3,91)	0,006	1,62 (0,63-3,04)	0,135
AP de ICC	6,20 (2,86-13,44)	<0,001	2,21 (0,94-5,18)	0,067
AP de FA/Flutter	3,56 (1,99-6,41)	<0,001	1,27 (0,65-2,50)	0,481
Vasculopatía periférica	1,62 (0,63-4,18)	0,314	1,19 (0,43-3,33)	0,733
AP de EPOC	1,68 (0,78-3,63)	0,187	1,03 (0,45-2,37)	0,927
AP de neoplasia	2,36 (0,91-6,13)	0,078	2,08 (0,45-2,37)	0,176
Hb (por g/dl)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	0,97 (0,82-1,13)	0,690
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0,94 (0,92-0,96)	<0,001
ICP	0,38 (0,22-0,66)	0,001	0,70 (0,37-1,35)	0,292
Doble antiagregación	0,25 (0,12-0,50)	<0,001	0,41 (0,17-0,96)	0,041

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con β -bloqueantes

Tabla 50. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con β -bloqueantes

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,13)	<0001	1,07 (1,04-1,11)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,21 (1,26-3,91)	0,006	1,63 (0,86-3,06)	0,131
AP de ICC	6,20 (2,86-13,44)	<0,001	2,16 (0,92-5,09)	0,077
AP de FA/Flutter	3,56 (1,99-6,41)	<0,001	1,46 (0,76-2,82)	0,252
Vasculopatía periférica	1,62 (0,63-4,18)	0,314	1,28 (0,45-3,61)	0,639
AP de EPOC	1,68 (0,78-3,63)	0,187	0,84 (0,36-1,95)	0,685
AP de neoplasia	2,36 (0,91-6,13)	0,078	2,03 (0,71-5,83)	0,189
Hb (por g/dl)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	0,96 (0,82-1,13)	0,640
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0,94 (0,92-0,96)	<0,001
ICP	0,38 (0,22-0,66)	0,001	0,59 (0,32-1,09)	0,091
β -bloqueantes	0,42 (0,19-0,91)	0,029	0,42 (0,17-1,01)	0,053

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

c) *Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas*

Tabla 51. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,09 (1,07-1,13)	<0001	1,07 (1,04-1,11)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,21 (1,26-3,91)	0,006	1,67 (0,89-3,14)	0,109
AP de ICC	6,20 (2,86-13,44)	<0,001	2,15 (0,92-5,04)	0,078
AP de FA/Flutter	3,56 (1,99-6,41)	<0,001	1,41 (0,73-2,73)	0,301
Vasculopatía periférica	1,62 (0,63-4,18)	0,314	1,26 (0,45-3,54)	0,655
AP de EPOC	1,68 (0,78-3,63)	0,187	0,95 (0,42-2,16)	0,904
AP de neoplasia	2,36 (0,91-6,13)	0,078	2,00 (0,70-5,74)	0,195
Hb (por g/dl)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	0,96 (0,82-1,13)	0,649
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,95)	<0,001	0,95 (0,92-0,97)	<0,001
ICP	0,38 (0,22-0,66)	0,001	0,61 (0,33-1,13)	0,114
Estatinas dosis altas	0,43 (0,25-0,74)	0,002	0,70 (0,38-1,28)	0,245

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Tras la realización de los mismos se objetivó que únicamente el tratamiento con doble antiagregación resultó ser predictor independiente de menor mortalidad CV al año [OR 0,41 (0,17-0,96); p=0,041]. El tratamiento con β -bloqueantes al alta no se identificó como factor predictor independiente, aunque su tendencia parece mostrar un efecto protector en la misma [OR 0,42 (0,17-1,01); p=0,053].

Análisis de la supervivencia

Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, inicialmente con cada una de las variables por separado y consecutivamente el multivariado. Cabe destacar de los resultados obtenidos que el tratamiento médico óptimo se asoció de forma independiente con una menor mortalidad CV al año, como se detalla en la tabla 53.

Análisis de regresión de Cox para mortalidad CV al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

Tabla 52. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,06-1,12)	<0001	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,18 (1,25-3,82)	0,006	1,57 (0,87-2,83)	0,136
Vasculopatía periférica	1,61 (0,64-4,05)	0,308	1,30 (0,50-3,38)	0,585
PAS (por mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,06	1,00 (0,99-1,01)	0,827
Hb (por g/dl)	0,76 (0,66-0,86)	<0,001	0,96 (0,83-1,12)	0,645
Creatinina sérica (por mg/dl)	1,63 (1,15-2,31)	0,006	1,06 (0,64-1,74)	0,819
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,96)	<0,001	0,94 (0,92-0,96)	<0,001
ICP	0,39 (0,23-0,66)	0,001	0,71 (0,39-1,29)	0,262
Puntuación 1	1	--	--	--
Puntuación 2	1,08 (0,30-3,81)	0,908	1,75 (0,47-6,59)	0,403
Puntuación 3	0,55 (0,17-1,83)	0,334	0,97 (0,27-3,46)	0,959
Puntuación 4	0,23 (0,07-0,81)	0,022	0,59 (0,15-2,27)	0,440

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). PAS: Presión arterial sistólica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión de Cox para mortalidad CV al año con la variable dicotómica "tratamiento médico óptimo"

Tabla 53. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,06-1,12)	<0001	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,18 (1,25-3,82)	0,006	1,66 (0,91-3,02)	0,094
AP de ICC	5,79 (2,83-11,85)	<0,001	2,05 (0,97-4,34)	0,059
AP de FA/Flutter	3,46 (1,96-6,09)	<0,001	1,40 (0,77-2,55)	0,270
Vasculopatía periférica	1,61 (0,64-4,05)	0,308	1,38 (0,54-3,55)	0,493
AP de EPOC	1,67 (0,79-3,53)	0,182	0,94 (0,44-2,01)	0,866
AP de neoplasia	2,33 (0,93-5,85)	0,071	2,03 (0,79-5,27)	0,143
Hb (por g/dl)	0,76 (0,66-0,86)	<0,001	0,85 (0,83-1,14)	0,799
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,96)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
ICP	0,39 (0,23-0,66)	0,001	0,71 (0,40-1,25)	0,238
Tratamiento óptimo	0,34 (0,19-0,63)	<0,001	0,53 (0,28-0,99)	0,046

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Posteriormente se realizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad CV al año, con la variable tratamiento médico óptimo y también en función del número de fármacos al alta. Finalmente se realizó un análisis de la supervivencia para mortalidad CV al año dividiendo a la población en función de su riesgo por la escala GRACE de mortalidad a los 6 meses (alto o moderado-bajo riesgo) (figuras 24-29).

Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad CV al año

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la variable tratamiento médico óptimo

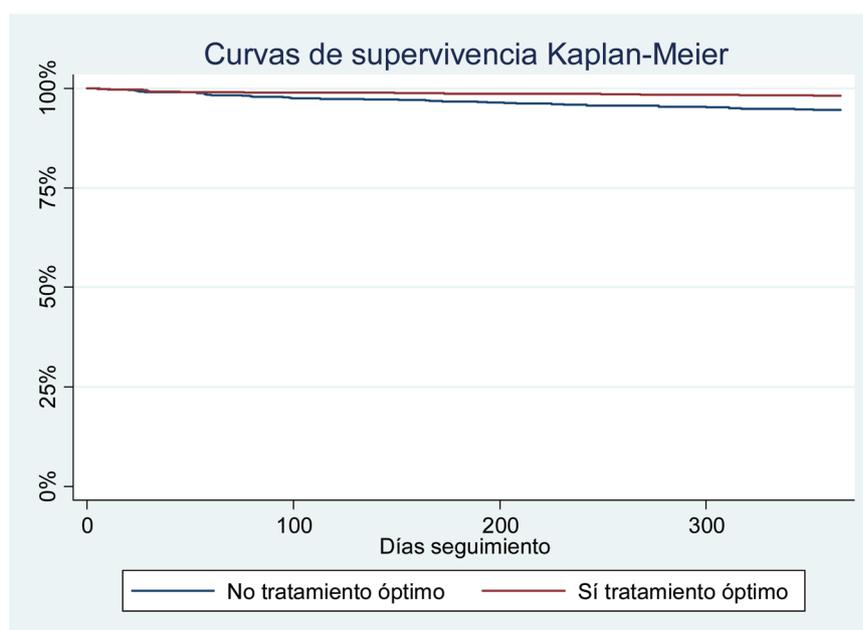


Figura 24. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la escala de tratamiento

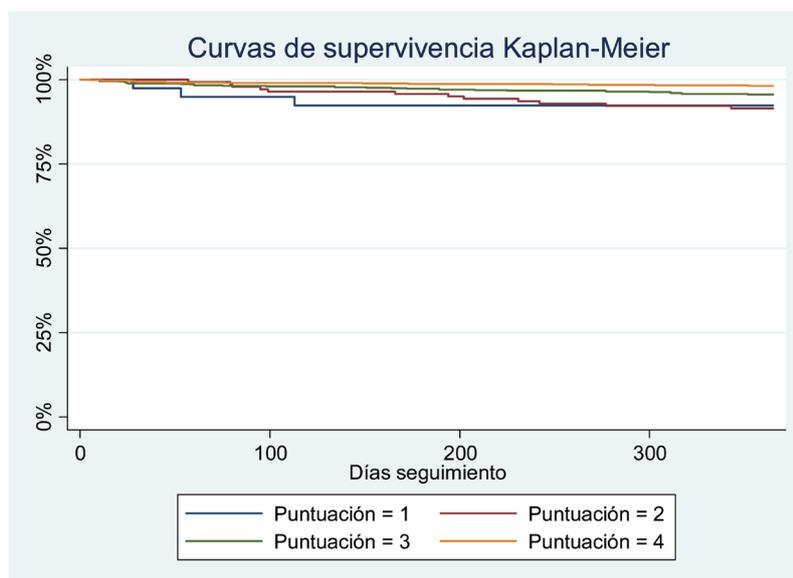


Figura 25. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo

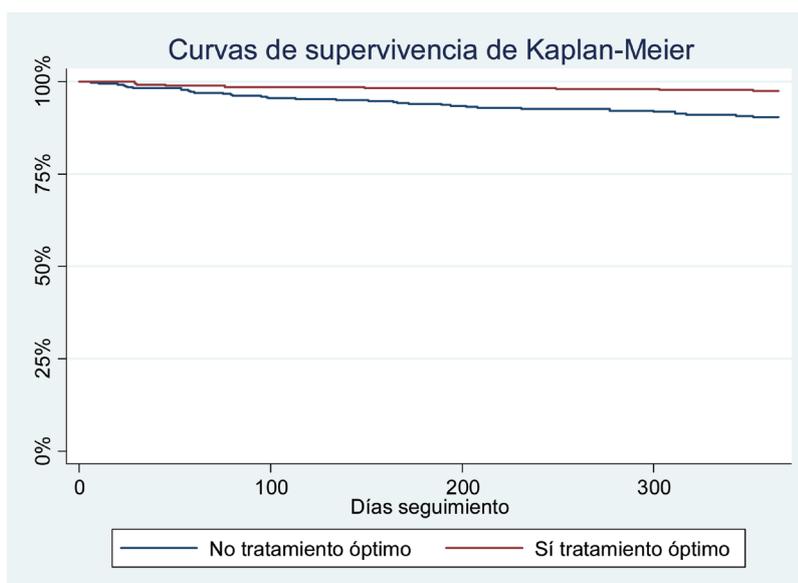


Figura 26. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento

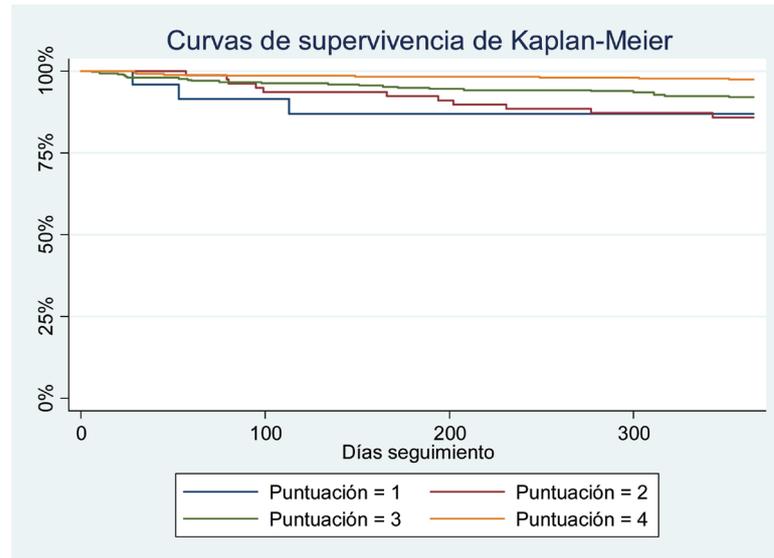


Figura 27. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo

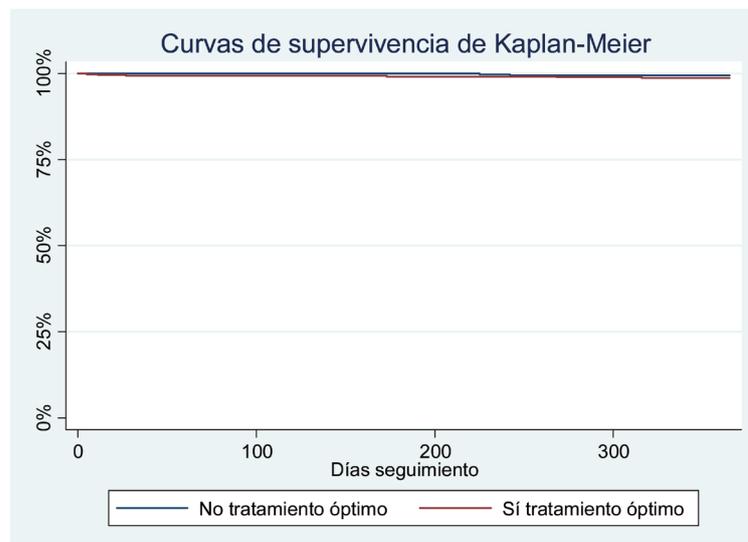


Figura 28. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p = 0,27$.

Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento

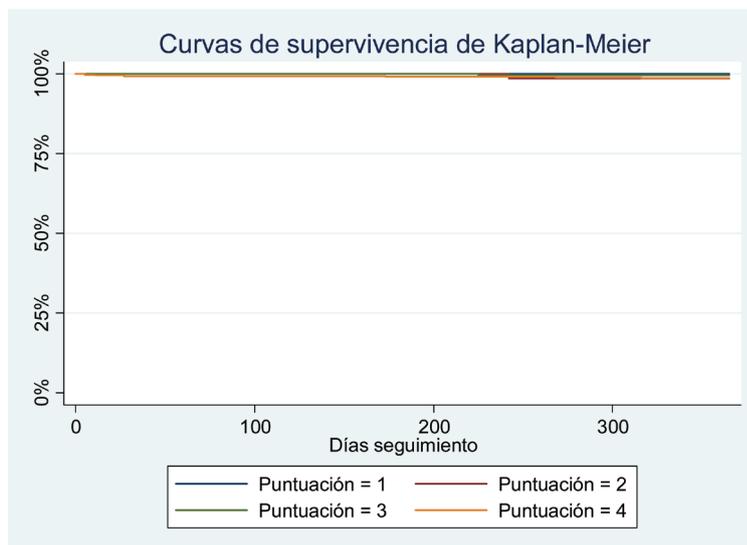


Figura 29. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,582$.

Al igual que ocurría para la mortalidad por cualquier causa al año, en las anteriores gráficas se comprueba que el subgrupo poblacional que más se beneficia en términos de mortalidad CV es el de GRACE con riesgo alto; mientras que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la población de GRACE con riesgo moderado-bajo que reciben o no el tratamiento recomendado (tanto para la variable dicotómica tratamiento médico óptimo como en función del número de fármacos).

Análisis de la supervivencia global de causa CV por cada grupo farmacológico

A continuación se calculó la HR para cada grupo farmacológico, y una vez más, la doble antiagregación [HR 0,47 (0,22-0,99); $p = 0,049$] se relacionó de forma independiente con mayor supervivencia de causa CV (tabla 55). El tratamiento con β -bloqueantes se quedó en el límite de la significación [HR 0,46 (0,21 – 1,02); $p = 0,058$] (tabla 56).

Tabla 54. Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año por cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	HR	P
IECA-ARA II	0,86 (0,39-1,90)	0,707
Doble antiagregación	0,26 (0,13-0,51)	<0,001
β -bloqueantes	0,42 (0,20-0,90)	0,026
Estatinas dosis altas	0,43 (0,25-0,74)	0,002

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

a) Análisis de regresión de Cox para mortalidad CV al año con doble antiagregación

Tabla 55. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,06-1,12)	<0001	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,18 (1,25-3,82)	0,006	1,61 (0,88-2,92)	0,120
AP de ICC	5,79 (2,83-11,85)	<0,001	2,10 (0,99-4,46)	0,052
AP de FA/Flutter	3,46 (1,96-6,09)	<0,001	1,35 (0,74-2,48)	0,330
Vasculopatía periférica	1,61 (0,64-4,05)	0,308	1,28 (0,50-3,30)	0,595
AP de EPOC	1,67 (0,79-3,53)	0,182	1,02 (0,47-2,21)	0,948
AP de neoplasia	2,33 (0,93-5,85)	0,071	1,93 (0,74-5,03)	0,175
Hb (por g/dl)	0,76 (0,66-0,86)	<0,001	0,97 (0,84-1,12)	0,692
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,96)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
ICP	0,39 (0,23-0,66)	0,001	0,75 (0,41-1,38)	0,360
Doble antiagregación	0,26 (0,13-0,51)	<0,001	0,47 (0,22-0,99)	0,049

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión de Cox para mortalidad CV al año con β -bloqueantes al alta

Tabla 56. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con β -bloqueantes

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,06-1,12)	<0001	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,18 (1,25-3,82)	0,006	1,62 (0,89-2,95)	0,115
AP de ICC	5,79 (2,83-11,85)	<0,001	2,01 (0,94-4,27)	0,07
AP de FA/Flutter	3,46 (1,96-6,09)	<0,001	1,55 (0,85-2,81)	0,151
Vasculopatía periférica	1,61 (0,64-4,05)	0,308	1,35 (0,53-3,48)	0,528
AP de EPOC	1,67 (0,79-3,53)	0,182	0,85 (0,439-1,86)	0,684
AP de neoplasia	2,33 (0,93-5,85)	0,071	2,01 (0,77-5,24)	0,152
Hb (por g/dl)	0,76 (0,66-0,86)	<0,001	0,97 (0,84-1,12)	0,715
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,96)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
ICP	0,39 (0,23-0,66)	0,001	0,65 (0,37-1,14)	0,138
β -bloqueantes	0,42 (0,20-0,90)	0,026	0,46 (0,21-1,02)	0,058

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

c) Análisis de regresión de Cox para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas

Tabla 57. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad CV al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,09 (1,06-1,12)	<0001	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Diabetes Mellitus	2,18 (1,25-3,82)	0,006	1,68 (0,93-3,06)	0,087
AP de ICC	5,79 (2,83-11,85)	<0,001	1,98 (0,94-4,19)	0,073
AP de FA/Flutter	3,46 (1,96-6,09)	<0,001	1,47 (0,81-2,67)	0,209
Vasculopatía periférica	1,61 (0,64-4,05)	0,308	1,36 (0,53-3,5)	0,518
AP de EPOC	1,67 (0,79-3,53)	0,182	0,96 (0,45-2,07)	0,928
AP de neoplasia	2,33 (0,93-5,85)	0,071	1,99 (0,77-5,17)	0,155
Hb (por g/dl)	0,76 (0,66-0,86)	<0,001	0,97 (0,84-1,13)	0,733
FEVI (por punto)	0,93 (0,91-0,96)	<0,001	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
ICP	0,39 (0,23-0,66)	0,001	0,66 (0,37-1,17)	0,158
Estatinas dosis altas	0,43 (0,25-0,74)	0,002	0,71 (0,40-1,27)	0,257

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

6.3.3. MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR AL AÑO

En cuanto a la mortalidad no CV, se produjeron un total de 32 fallecimientos (2,1%) secundarios a esta causa durante el primer año.

Se estimó la mortalidad no CV al año en función de que recibieran o no el tratamiento médico óptimo al alta y también se realizó con la variable escala de tratamiento, comprobándose una menor mortalidad en aquellos pacientes que recibían el tratamiento médico óptimo: 3,6% (n=26) de mortalidad no CV en el grupo de tratamiento no óptimo frente a un 0,8% (n=6) en el grupo de tratamiento médico óptimo ($p<0,001$) (Figura 30). Igualmente se comprueba una tendencia progresiva a una menor mortalidad de causa no CV conforme mayor es el número de fármacos recomendados al alta: Mortalidad del 7,7% (n=3) en aquellos dados de alta con un único fármaco, frente al 0,8% (n=6) en los que recibían los 4 agentes ($p<0,001$) (Figura 31).

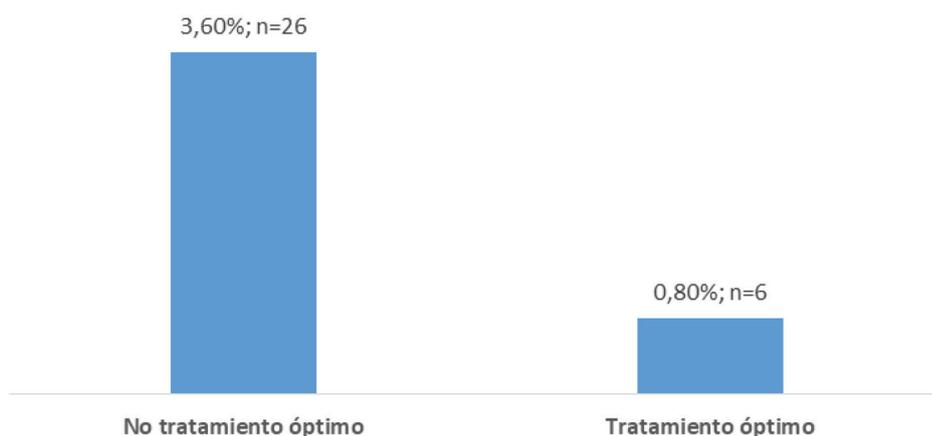


Figura 30. Mortalidad no cardiovascular al año en función de la variable tratamiento médico óptimo, $p<0,001$.

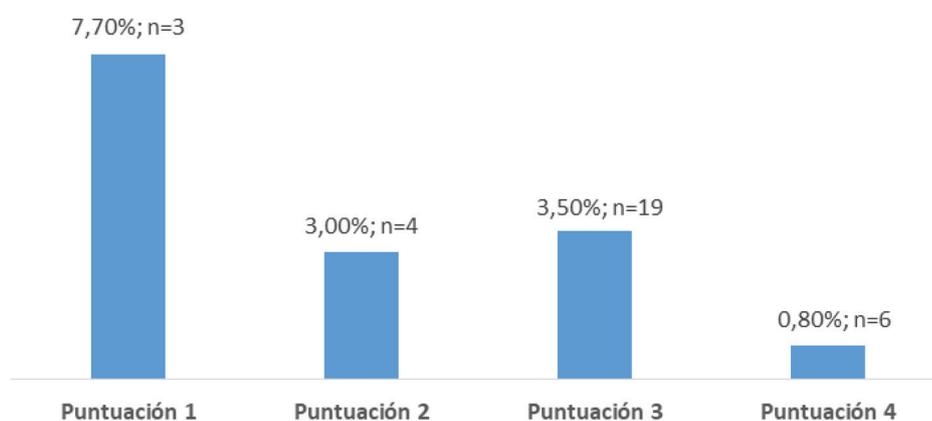


Figura 31. Mortalidad no cardiovascular al año en función de la variable escala de tratamiento, $p<0,001$.

A continuación se realizó un análisis de regresión logística multivariado para identificar predictores independientes de mortalidad no CV al año. En primer lugar se realizó en función del número de fármacos y con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”, y a continuación para cada grupo farmacológico.

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

Cuando se realiza el análisis de regresión logística con la variable escala de tratamiento se objetiva que fueron predictores de una mayor mortalidad no CV al año: la edad [OR 1,06 (1,02-1,11); p=0,004]; el antecedente de FA o flutter [OR 2,33 (1,03-5,26);p=0,041]; la vasculopatía periférica [OR 5,47 (2,14-13,98); p<0,001]; y una menor cifra de hemoglobina [OR 0,79 (0,64-0,97);p=0,025]. En cambio, el recibir los 4 fármacos al alta queda en el límite de la significación [OR 0,20 (0,40-1,03); p=0,055].

Tabla 58. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,08 (1,07-1,21)	<0001	1,06 (1,02-1,11)	0,004
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,43)	0,601	0,88 (0,40-1,94)	0,747
AP de ICC	2,06 (0,48-8,90)	0,331	0,88 (0,18-4,43)	0,883
AP de FA/Flutter	4,87 (2,37-10,03)	<0,001	2,33 (1,03-5,26)	0,041
Vasculopatía periférica	5,37 (2,34-12,30)	<0,001	5,47 (2,14-13,98)	<0,001
AP de EPOC	3,22 (1,42-7,30)	0,005	1,48 (0,60-3,66)	0,397
AP de neoplasia	4,28 (1,59-11,50)	0,004	2,84 (0,96-8,43)	0,060
Hb (por g/dl)	0,65 (0,54-0,77)	<0,001	0,79 (0,64-0,97)	0,025
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,164	0,99 (0,96-1,02)	0,416
ICP	0,37 (0,18-0,76)	0,006	0,84 (0,36-1,95)	0,691
Puntuación 1 (valor de referencia)	1	--	--	--
Puntuación 2	0,37 (0,79-1,72)	0,205	0,29 (0,53-1,61)	0,158
Puntuación 3	0,43 (1,23-1,54)	0,198	0,66 (0,15-2,80)	0,572
Puntuación 4	0,09 (0,02-0,38)	0,001	0,20 (0,40-1,03)	0,055

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”

Resultaron predictores independientes de una mayor mortalidad no CV al año el tener mayor edad [OR 1,06 (1,02-1,10); $p=0,004$], el antecedente de FA o flutter auricular [OR 2,30 (1,02-5,18); $p=0,044$], la vasculopatía periférica [OR 4,54 (1,83-11,30); $p=0,001$], una menor cifra de hemoglobina [OR 0,77 (0,63-0,96); $p=0,018$]. En cambio el tratamiento médico óptimo al alta fue un predictor independiente de menor mortalidad no CV, de manera que éstos tuvieron una reducción del 65% de la misma [OR 0,35 (0,14-0,90); $p=0,029$].

Tabla 59. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,08 (1,07-1,21)	<0001	1,06 (1,02-1,10)	0,004
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,43)	0,601	0,90 (0,41-1,98)	0,799
AP de ICC	2,06 (0,48-8,90)	0,331	0,81 (0,16-4,11)	0,800
AP de FA/Flutter	4,87 (2,37-10,03)	<0,001	2,30 (1,02-5,18)	0,044
Vasculopatía periférica	5,37 (2,34-12,30)	<0,001	4,54 (1,83-11,30)	0,001
AP de EPOC	3,22 (1,42-7,30)	0,005	1,48 (0,60-3,62)	0,390
AP de neoplasia	4,28 (1,59-11,50)	0,004	2,67 (0,90-7,95)	0,077
Hb (por g/dl)	0,65 (0,54-0,77)	<0,001	0,77 (0,63-0,96)	0,018
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,164	0,99 (0,96-1,02)	0,399
ICP	0,37 (0,18-0,76)	0,006	0,89 (0,41-1,96)	0,783
Tratamiento óptimo	0,20 (0,08-0,50)	<0,001	0,35 (0,14-0,90)	0,029

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Evaluación del impacto de cada grupo farmacológico en la mortalidad no cardiovascular al año

Tabla 60. Análisis de regresión logística univariado para mortalidad no CV al año por cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	OR	P
IECA o ARA II	0,69 (0,26-1,81)	0,449
Doble antiagregación	0,34 (0,13-0,91)	0,033
β-bloqueantes	0,51 (0,17-1,49)	0,218
Estatinas dosis altas	0,26 (0,12-0,56)	0,001

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

a) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con doble antiagregación

Tabla 61. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,08 (1,07-1,21)	<0001	1,06 (1,02-1,11)	0,004
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,43)	0,601	0,94 (0,43-2,05)	0,869
AP de ICC	2,06 (0,48-8,90)	0,331	0,72 (0,14-3,55)	0,686
AP de FA/Flutter	4,87 (2,37-10,03)	<0,001	2,56 (1,14-5,76)	0,022
Vasculopatía periférica	5,37 (2,34-12,30)	<0,001	4,47 (1,80-11,09)	0,001
AP de EPOC	3,22 (1,42-7,30)	0,005	1,54 (0,63-3,76)	0,343
AP de neoplasia	4,28 (1,59-11,50)	0,004	2,90 (0,99-8,54)	0,053
Hb (por g/dl)	0,65 (0,54-0,77)	<0,001	0,76 (0,62-0,93)	0,010
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,164	0,99 (0,96-1,02)	0,390
ICP	0,37 (0,18-0,76)	0,006	0,79 (0,34-1,81)	0,577
Doble antiagregación	0,34 (0,13-0,91)	0,033	0,90 (0,28-2,88)	0,864

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con estatinas a dosis altas

Tabla 62. Análisis de regresión logística uni y multivariado para mortalidad no CV al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR	P	OR	P
Edad (por año)	1,08 (1,07-1,21)	<0001	1,06 (1,02-1,10)	0,006
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,43)	0,601	0,94 (0,43-2,06)	0,876
AP de ICC	2,06 (0,48-8,90)	0,331	0,79 (0,16-4,00)	0,780
AP de FA/Flutter	4,87 (2,37-10,03)	<0,001	2,47 (1,10-5,55)	0,028
Vasculopatía periférica	5,37 (2,34-12,30)	<0,001	4,84 (1,95-12,03)	0,001
AP de EPOC	3,22 (1,42-7,30)	0,005	1,50 (0,61-3,67)	0,378
AP de neoplasia	4,28 (1,59-11,50)	0,004	2,55 (0,85-2,67)	0,094
Hb (por g/dl)	0,65 (0,54-0,77)	<0,001	0,77 (0,62-0,95)	0,014
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,164	0,99 (0,96-1,02)	0,436
ICP	0,37 (0,18-0,76)	0,006	0,89(0,40-1,96)	0,773
Estatinas dosis altas	0,26 (0,12-0,56)	0,001	0,45 (0,20-1,02)	0,055

Los datos se expresan como OR (Odds Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Cuando se realiza el análisis de regresión logística multivariado con los agentes farmacológicos que habían resultado estadísticamente significativos en el univariado, esto es, doble antiagregación y estatinas a dosis altas, se comprueba que ninguno de estos dos agentes resultaron predictores independientes de menor mortalidad no CV, aunque bien es cierto que la estatinas a dosis altas quedaron en el límite de la significación [OR 0,45 (0,20- 1,02); p=0,055].

Análisis de la supervivencia

Posteriormente se realizó un análisis de regresión de Cox, inicialmente con cada una de las variables por separado y consecutivamente el multivariado. Cabe destacar de los resultados obtenidos que el tratamiento médico óptimo, ya sea en escala de tratamiento como variable dicotómica, se asoció de forma independiente con una menor mortalidad no CV, como se detalla en las tablas 63 y 64.

Análisis de regresión de Cox para la mortalidad no CV al año en función del número de fármacos (escala de tratamiento)

Tabla 63. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con la variable escala de tratamiento

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,08 (1,05-1,12)	<0001	1,07 (1,03-1,11)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,40)	0,608	0,74 (0,35-1,57)	0,434
Vasculopatía periférica	5,19 (2,33-11,54)	<0,001	5,03 (2,13-11,90)	<0,001
PAS (por mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,876	1,00 (0,98-1,01)	0,829
Hb (por g/dl)	0,65 (0,55-0,72)	<0,001	0,80 (0,66-0,99)	0,038
Creatinina sérica (por mg/dl)	1,88 (1,32-2,69)	<0,001	1,34 (0,80-2,25)	0,819
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,161	0,99 (0,96-1,02)	0,411
ICP	0,38 (0,19-0,75)	0,006	0,70 (0,32-1,53)	0,373
Puntuación 1	1	--	--	--
Puntuación 2	0,37 (0,83-1,67)	0,198	0,31 (0,63-1,51)	0,146
Puntuación 3	0,,44 (0,13-1,48)	0,185	0,70 (0,19-2,60)	0,590
Puntuación 4	0,94 (0,24-0,38)	0,001	0,20 (0,46-0,91)	0,038

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). PAS: Presión arterial sistólica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Análisis de regresión de Cox para la mortalidad no CV al año con la variable dicotómica “tratamiento médico óptimo”

Tabla 64. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con la variable tratamiento médico óptimo

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,08 (1,05-1,12)	<0001	1,06 (1,02-1,10)	0,003
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,40)	0,608	1,66 (0,91-3,02)	0,094
AP de ICC	2,08 (0,50-8,70)	0,316	0,98 (0,22-4,94)	0,979
AP de FA/Flutter	4,75 (2,34-9,61)	<0,001	2,08 (0,97-4,44)	0,059
Vasculopatía periférica	5,19 (2,33-11,54)	<0,001	1,38 (0,54-3,55)	0,493
AP de EPOC	3,18 (1,43-7,08)	0,005	1,62 (0,71-3,69)	0,254
AP de neoplasia	4,18 (1,61-10,85)	0,003	2,87 (1,07-7,70)	0,036
Hb (por g/dl)	0,65 (0,55-0,72)	<0,001	0,79 (0,65-0,97)	0,023
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,161	0,99 (0,96-1,01)	0,374
ICP	0,38 (0,19-0,75)	0,006	0,86 (0,41-1,80)	0,694
Tratamiento óptimo	0,21 (0,08-0,50)	0,001	0,36 (0,14-0,90)	0,028

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad no CV al año.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la variable tratamiento médico óptimo

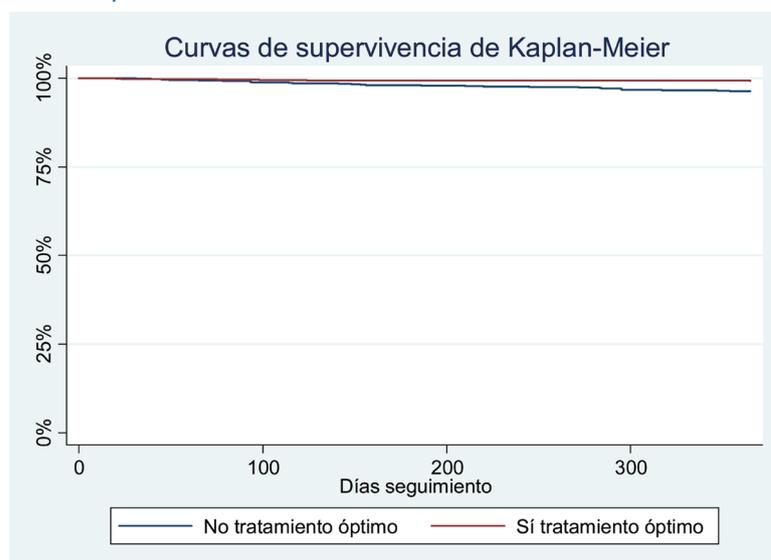


Figura 32. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la escala de tratamiento

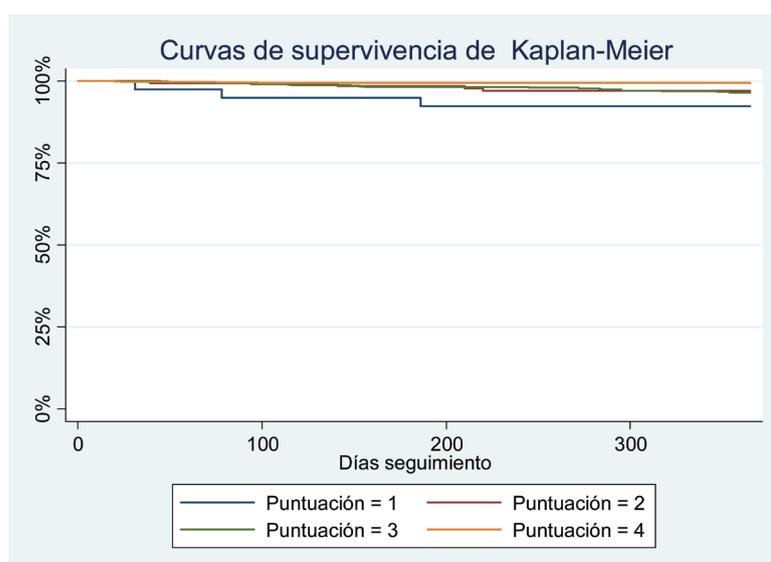


Figura 33. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p < 0,001$.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo

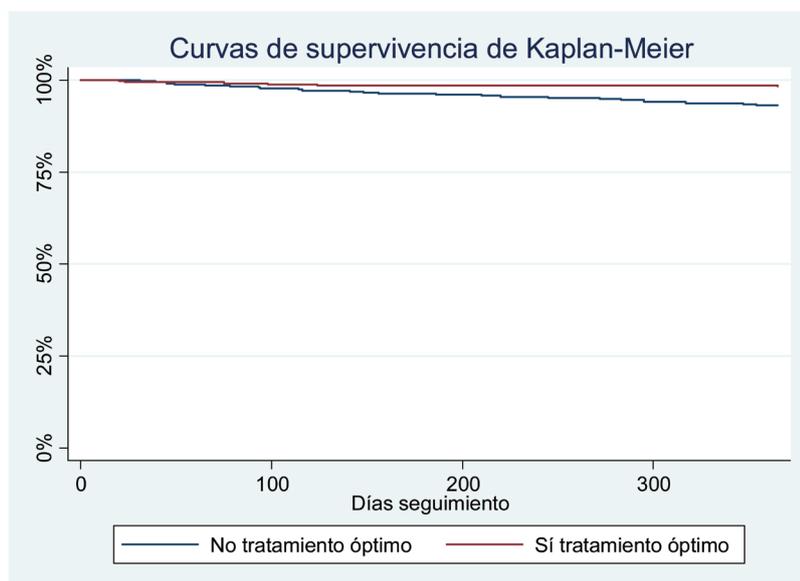


Figura 34. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p=0,001$.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento

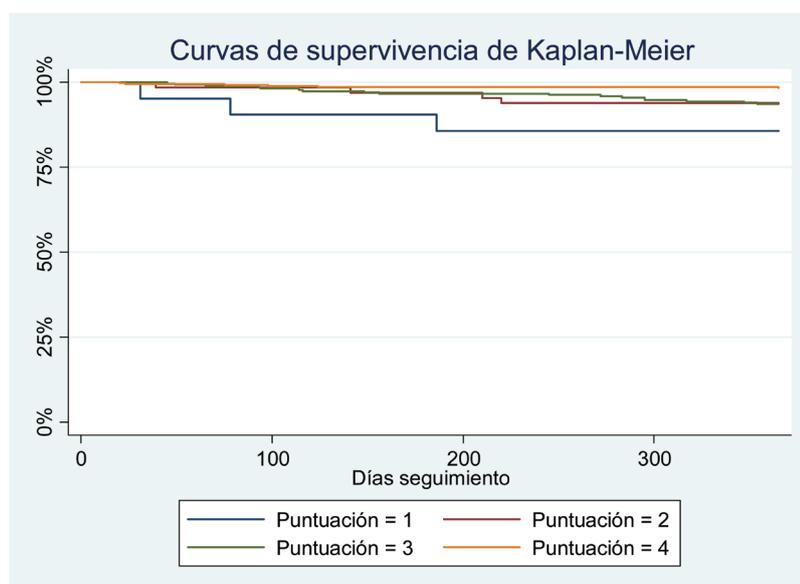


Figura 35. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE alto según la escala de tratamiento. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p=0,003$.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo

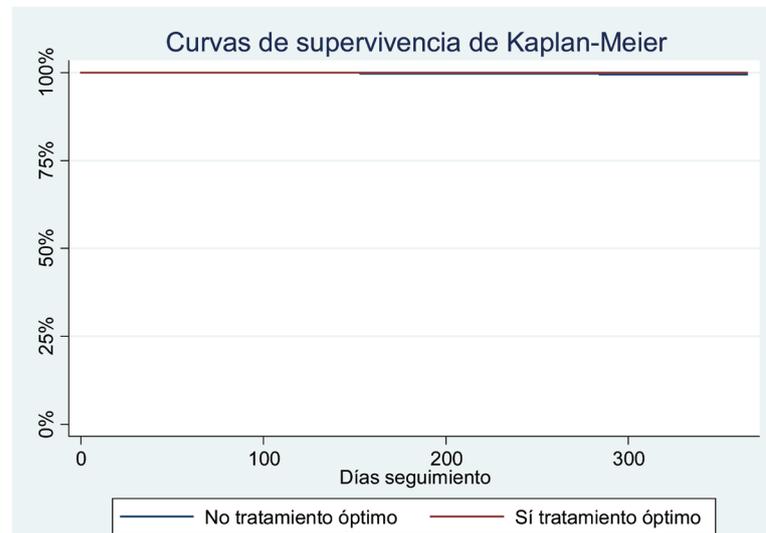


Figura 36. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la variable tratamiento médico óptimo. Eje vertical porcentaje de supervivencia. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p=0,118$.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento

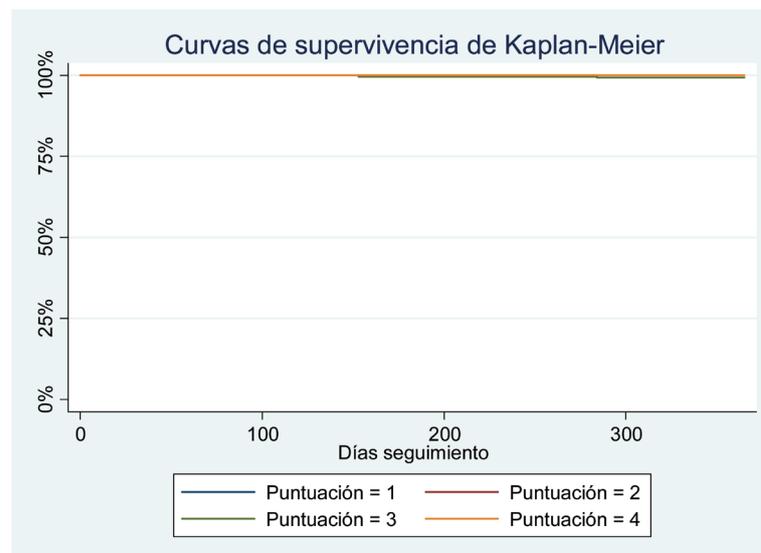


Figura 37. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad no CV al año en población con riesgo GRACE moderado-bajo según la escala de tratamiento. Eje horizontal días de seguimiento. Log Rank test; $p=0,277$.

Al igual que ocurría con la mortalidad total y CV al año, se comprueba como el subgrupo poblacional que más se beneficia en términos de mortalidad no CV es el de GRACE con riesgo alto; mientras que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la población de GRACE con riesgo moderado-bajo que reciben o no el tratamiento recomendado (tanto para la variable dicotómica tratamiento médico óptimo como en función del número de fármacos).

Análisis de la supervivencia global de causa no CV por cada grupo farmacológico

A continuación se calculó la HR para cada grupo farmacológico, comprobándose que en el análisis univariado resulta estadísticamente significativo el tratamiento con estatinas a dosis altas [HR 0,26 (0,12-0,56); p=0,001] y la doble antiagregación [HR 0,35 (0,13-0,91); p=0,030] al igual que ocurría con la mortalidad CV (tabla 65). En cambio, cuando se realiza el análisis multivariante de dichos agentes ninguno de ellos resulta predictor independiente de una mayor supervivencia de causa no CV, aunque las estatinas a dosis altas quedaron en el límite de la significación [HR 0,46 (0,21-1,02); p=0,055] (tabla 67).

Tabla 65. Análisis univariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año por cada grupo farmacológico

VARIABLE	UNIVARIADO	
	HR	P
IECA-ARA II	0,69 (0,27-1,76)	0,449
Doble antiagregación	0,35 (0,13-0,91)	0,030
β -bloqueantes	0,52 (0,18-1,48)	0,220
Estatinas dosis altas	0,26 (0,12-0,56)	0,001

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II. ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

a) Análisis de regresión de Cox para mortalidad no CV al año con doble antiagregación

Tabla 66. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con doble antiagregación

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,08 (1,05-1,12)	<0001	1,06 (1,02-1,10)	0,003
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,40)	0,608	1,00 (0,47-2,13)	0,998
AP de ICC	2,08 (0,50-8,70)	0,316	0,88 (0,20-3,83)	0,864
AP de FA/Flutter	4,75 (2,34-9,61)	<0,001	2,30 (1,08-4,93)	0,031
Vasculopatía periférica	5,19 (2,33-11,54)	<0,001	3,88 (1,70-8,88)	0,001
AP de EPOC	3,18 (1,43-7,08)	0,005	1,65 (0,72-3,80)	0,234
AP de neoplasia	4,18 (1,61-10,85)	0,003	3,11 (1,16-8,33)	0,024
Hb (por g/dl)	0,65 (0,55-0,72)	<0,001	0,77 (0,64-0,94)	0,012
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,161	0,99 (0,96-1,01)	0,354
ICP	0,38 (0,19-0,75)	0,006	0,78 (0,76-1,33)	0,550
Doble antiagregación	0,35 (0,13-0,91)	0,030	0,82 (0,28-2,38)	0,718

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

b) Análisis de regresión de Cox para mortalidad no CV con estatinas a dosis altas

Tabla 67. Análisis uni y multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox para mortalidad no CV al año con estatinas a dosis altas

VARIABLE	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR	P	HR	P
Edad (por año)	1,08 (1,05-1,12)	<0001	1,06 (1,02-1,10)	0,005
Diabetes Mellitus	1,20 (0,60-2,40)	0,608	1,01 (0,48-2,14)	0,976
AP de ICC	2,08 (0,50-8,70)	0,316	0,88 (0,22-4,25)	0,968
AP de FA/Flutter	4,75 (2,34-9,61)	<0,001	2,22 (1,04-4,76)	0,040
Vasculopatía periférica	5,19 (2,33-11,54)	<0,001	4,24(1,86-9,71)	0,001
AP de EPOC	3,18 (1,43-7,08)	0,005	1,62 (0,71-3,71)	0,254
AP de neoplasia	4,18 (1,61-10,85)	0,003	2,74 (1,02-7,38)	0,046
Hb (por g/dl)	0,65 (0,55-0,72)	<0,001	0,79 (0,64-0,96)	0,018
FEVI (por punto)	0,98 (0,95-1,01)	0,161	0,99 (0,96-1,02)	0,413
ICP	0,38 (0,19-0,75)	0,006	0,86 (0,41-1,81)	0,697
Estatinas dosis altas	0,26 (0,12-0,56)	0,001	0,46 (0,21-1,02)	0,055

Los datos se expresan como HR (Hazard Ratio) e Intervalo de confianza (95%). AP: Antecedente personal. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FA: Fibrilación auricular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hb: Hemoglobina. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

7. DISCUSIÓN

La enfermedad CV es actualmente la principal causa de muerte en países desarrollados y un gran determinante en la incapacidad y gasto sanitario. Dentro de ella destaca la EC. La cardiopatía isquémica es la forma más común de presentación de EC en Europa y supone la principal causa individual de muerte en varones y la segunda en mujeres en este continente.

A pesar de que las tasas de mortalidad por EC han ido disminuyendo en los últimos 40 años, el número absoluto de muertes por esta causa fue aumentando desde 1980 hasta el año 2000, y desde entonces se han ido reduciendo de forma constante. Esta reducción de la mortalidad en los últimos 40-50 años se debe en buena medida al conocimiento de los FRCV, al desarrollo de medidas de prevención primaria y secundaria, y la mejoría en el manejo del SCA con las diferentes técnicas de reperfusión.

Sin embargo, se trata de un problema creciente y de gran magnitud: estudios epidemiológicos nacionales prevén que en nuestro país habrá un importante aumento del número de casos de SCA en los próximos 35-40 años. Así, estimaciones más precisas indican que en el periodo de 2013-2049, los casos aumentarán entre un 69-116% en pacientes de edad avanzada, y en el grupo de edad de 26-74 años un 6% en varones y un 26% en mujeres (1). Esto, considerando la gran morbilidad y consumo de recursos que acarreará, justifica la importancia de aplicar medidas de prevención primaria y secundaria en nuestra población.

No obstante, a pesar de estos avances, estudios observacionales indican que tras un SCA, la mayoría de los eventos cardíacos recurrentes ocurren durante el primer año (57). Por todo ello, para lograr una reducción en la mortalidad y una menor recurrencia, es fundamental la adherencia por parte de los profesionales a las guías de práctica clínica y seguir las recomendaciones de las mismas en cuanto al tratamiento al alta y control de los distintos factores de riesgo CV. Asimismo, es de gran utilidad disponer de datos sobre el curso evolutivo de la enfermedad, de predictores del tratamiento subóptimo y de la aparición de futuros eventos adversos, con el fin de intensificar las terapias preventivas. Todo ello justifica que uno de los objetivos de esta tesis fuese evaluar el grado de adherencia a las guías de práctica clínica y comprobar si su incumplimiento tenía importancia pronóstica.

Los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes dados de alta por SCA en nuestro entorno son pacientes de edad mediana, con predominio del

sexo masculino y con una alta prevalencia de factores de riesgo CV. En la mayoría de casos, los pacientes fueron sometidos a coronariografía durante el ingreso y la revascularización fue principalmente percutánea. Sin embargo, cuando fueron dados de alta, hemos comprobado como poco más de la mitad de los pacientes recibieron al alta el tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica; esto es, doble antiagregación, IECA o ARA II, β -bloqueantes y estatinas a dosis altas. En esta tesis hemos comprobado que aquellos pacientes que eran dados de alta con el tratamiento médico óptimo tenían menor mortalidad (mortalidad total, mortalidad CV y de causa no CV) respecto a los que no lo recibían, y que la tasa de mortalidad se iba reduciendo conforme aumentaba el número de fármacos recomendados que recibían. Todo esto confirma, una vez más, la importancia de seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en prevención secundaria.

Además, hemos logrado identificar factores que se asocian con una menor indicación del tratamiento médico óptimo y de cada uno de los agentes por separado, así como aquéllos relacionados con la aparición de eventos en el seguimiento. Todo ello nos ayuda a identificar subgrupos poblacionales vulnerables que requieren una atención especial.

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Como se ha comentado en líneas anteriores, se trata de una población de mediana edad y con predominio del sexo masculino, en la que resalta la elevada prevalencia de factores de riesgo CV: más de la mitad eran hipertensos, casi la mitad eran diabéticos y más de dos tercios de la población dislipémicos. Un tercio de toda la población fumaba al momento del ingreso y además había una tendencia al sobrepeso de acuerdo con el IMC medio. Cuando se comparan estos resultados con otros registros nacionales como el MASCARA (*Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado*, que englobó a 7251 pacientes dados de alta por SCASEST y IAMCEST de diferentes centros hospitalarios españoles); el registro DIOCLES (*Descripción de la Cardiopatía Isquémica en el Territorio Español*, en el que se recogieron prospectivamente datos del ingreso y seguimiento a 6 meses de paciente ingresados por sospecha de SCA en el territorio nacional); y CardioCHUS (registro del complejo hospitalario universitario de Santiago de Compostela) se comprueba una similar prevalencia de hipertensión (69,2% en nuestra población) y una mayor prevalencia de diabetes, dislipemia y tabaquismo en nuestra

población (45,8%; 71,9% y 34,1% respectivamente) aunque cabe reseñar que en los registros MASCARA y DIOCLES los datos venían según el tipo de SCA (6,58,59).

Casi un tercio de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, ya sea en forma de ángor estable o más frecuentemente como SCA, y es en estos pacientes, como se ha comentado anteriormente, donde la recurrencia de eventos es un problema frecuente en nuestra práctica clínica. En nuestra población el antecedente de insuficiencia cardíaca fue poco frecuente (3,6%) e inferior respecto a registros nacionales, lo cual es posible que se deba a la exclusión de los SCA indeterminados en nuestro trabajo, ya que es este tipo de SCA el que más frecuentemente presentaba antecedente de insuficiencia cardíaca en los registros MASCARA, DIOCLES y CardioCHUS. En cuanto a otras manifestaciones de enfermedad CV, una décima parte de la población había sufrido un accidente cerebrovascular (la mayoría de ellos de ictus isquémico), lo cual va en consonancia con los datos disponibles. En cambio, la tasa de vasculopatía periférica fue inferior en nuestra población (6,4%) respecto a los datos disponibles de los registros anteriormente mencionados. Por último, la prevalencia de EPOC (10,1%) fue similar a los registros consultados (10,1% en CardioCHUS).

Al momento del ingreso, la mayoría de los pacientes se encontraban hemodinámicamente estables, con cifras medias de PAS y de FC dentro de la normalidad. Analíticamente ocurría algo similar con la cifra media de hemoglobina, hematocrito y creatinina. En cuanto a la escala GRACE, el valor medio de nuestra población fue de riesgo intermedio, y en valores absolutos algo inferior respecto a registros nacionales. Cuando se dicotomiza el GRACE en alto riesgo frente a bajo-moderado riesgo, se comprueba como poco más de la mitad de la población presentaba un riesgo GRACE moderado-bajo (51,9%).

Por otro lado, respecto a pruebas complementarias realizadas durante el ingreso, cabe destacar que los parámetros ecocardiográficos fueron similares a los de registros consultados: más de dos tercios de la población tenían FEVI preservada y la FEVI media estaba dentro de la normalidad. Era una población con alto porcentaje de empleo de coronariografía y revascularización percutánea, siendo la primera superior a otros registros como DIOCLES y CardioCHUS (84% y 90,3% respectivamente frente a 95,1% en nuestro trabajo) y una tasa de ICP igualmente superior (61% en registro DIOCLES; 68,6% en CardioCHUS frente a un 74,3% en el presente trabajo).

Finalmente, acerca del diagnóstico definitivo al alta, la mayoría de casos eran SCASEST, que representaban dos tercios del total, siendo el IAMSEST el más común de los mismos. El IAMCEST representó un tercio de todos los ingresos, lo cual está acorde con los registros consultados y con la tendencia actual de SCA, en la que existe una tasa cada vez creciente de SCASEST en decremento del IAMCEST.

7.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO AL ALTA HOSPITALARIA

Cuando se comparan las características de la población que recibía el tratamiento médico óptimo respecto a aquellos que no, se comprueba como el primer subgrupo era significativamente más joven, con un perfil de menor riesgo isquémico (basado en la escala GRACE de mortalidad a los 6 meses) y hemorrágico (de acuerdo con la escala CRUSADE) y con mejor función renal. Todas ellas son variables de gran importancia a la hora de indicar el tratamiento al alta hospitalaria tras un SCA. Así, el riesgo hemorrágico condiciona ocasiones la indicación de doble antiagregación, mientras que la IRC fue identificada en nuestro trabajo, como se comentará más adelante, como causa destacable de que los pacientes no recibiesen al alta IECA o ARA II, entre otros. Los pacientes con tratamiento médico óptimo fueron revascularizados de forma completa con mayor frecuencia y la revascularización fue principalmente percutánea. En cambio, los pacientes que no recibieron tratamiento médico óptimo fueron revascularizados en una mayor proporción de forma quirúrgica, lo cual va en consonancia con la mayor frecuencia de enfermedad severa de TCI en este subgrupo poblacional. Desde el punto de vista ecocardiográfico, no se encontraron diferencias en la FEVI media entre ambos subgrupos. El diagnóstico más común en los pacientes dados de alta con el tratamiento recomendado fue el de IAMCEST. Esto va en consonancia con la bibliografía consultada, como por ejemplo el registro DESCARTES (*DEscripción de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español*), que englobó una cohorte española de pacientes con SCASEST (1877 pacientes dados de alta por SCASEST en abril y mayo de 2002 en diferentes centros españoles), donde se comprobó que los pacientes con SCASEST eran tratados de forma subóptima. Años más tarde se publicó el registro DIOCLES (6) cuyos resultados muestran que los pacientes con elevación del ST eran dados de alta en mayor porcentaje con los agentes recomendados respecto los sin elevación del ST.

7.3. EVALUACIÓN DE GRADO DE PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE LOS AGENTES RECOMENDADOS

Las recomendaciones de tratamiento médico en prevención secundaria de pacientes que han sufrido un SCA están claramente establecidas por las Sociedad Europea de Cardiología. En los últimos años se han publicado diversos registros en los que se ha evaluado el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica. En nuestro país, se publicó en el año 2002 el registro DESCARTES (61). El tratamiento antitrombótico que se empleó fue en un 88% de los pacientes aspirina, un 81% heparina, un 37% clopidogrel y un 12% inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En cuanto al resto de fármacos la prescripción al alta fue de un 63% de bloqueadores β , un 46% de IECA y un 52% de estatinas (sin tener en cuenta las dosis utilizadas). Se realizó revascularización coronaria en el 24% de los pacientes. Este registro concluyó que los pacientes recibían un tratamiento subóptimo según las recomendaciones vigentes. Años más tarde se publicó el registro MASCARA (58). En dicho trabajo se comprobó que en los años 2004-2005 se produjo una evolución rápida hacia la adopción de nuevos fármacos y procedimientos invasivos, acercándose el manejo al recomendado por las guías de práctica clínica.

A nivel europeo en el año 2013 se publicaron los resultados del EUROASPIRE IV (62), registro retrospectivo realizado en 26 países europeos que incluyeron 7998 pacientes que habían sufrido un SCA entre los 6 meses y 3 años previos. Este trabajo tuvo como objetivo determinar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las guías europeas de cambios en estilo de vida, control de factores de riesgo y tratamiento farmacológico para la prevención de la enfermedad CV. Igualmente se registraron los principales tratamientos al alta, destacando una prescripción de antiagregantes en un 95%, de β -bloqueantes en un 81%, IECA y/o ARA II en un 71% y estatinas en un 89%. Se comprueba, cuando se compara con los registros previos EUROASPIRE I, II y III, (63–65), el éxito del trabajo realizado por las diferentes sociedades con el fin de lograr un mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica, en cuanto al tratamiento al alta hospitalaria se refiere.

En nuestro trabajo, poco más de la mitad de los pacientes fueron dados de alta con el tratamiento y dosis recomendados por las guías de práctica clínica, una vez excluidos aquellos pacientes alérgicos o con contraindicación formal a alguno de los agentes farmacológicos. Es posible que nuestro porcentaje se deba en buena medida,

a que nuestra definición de tratamiento médico óptimo requería la prescripción de estatinas a dosis altas, algo novedoso hasta ahora. No obstante, casi un tercio de los pacientes eran dados de alta con 1 o 2 de los 4 agentes y recomendados. Cuando se analiza la prescripción del tratamiento médico óptimo por años, se comprueba una tendencia creciente de mayor prescripción al alta del tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica, desde el año 2011 al 2015 (como han ido reflejando los estudios enumerados anteriormente). Al analizar la prescripción de cada grupo farmacológico por separado, destaca la alta tasa de indicación de doble antiagregación, β -bloqueantes e IECA o ARA II. Las estatinas a cualquier dosis también fueron prescritas al alta en la práctica totalidad de los pacientes, pero la prescripción a dosis altas se reduce a dos tercios de la población, lo cual penaliza bastante el porcentaje de pacientes tratados óptimamente al alta. Nuestros resultados son claramente superiores a las de otros registros similares nacionales como el MASCARA (58), aunque es posible que esta diferencia se deba en parte al periodo de inclusión (nuestro registro engloba desde 2011 a 2015), ya que es notoria la tendencia en los últimos años a seguir más estrechamente las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

En cuanto a la antiagregación, la mayoría de los pacientes fueron dados de alta con dos antiagregantes. La combinación más empleada fue la de AAS y clopidogrel, y en menor medida AAS y prasugrel y AAS y ticagrelor, con porcentajes similares a los otros registros españoles. Sí que hemos constatado una tendencia creciente de prescripción de nuevos antiagregantes en los últimos años, lo cual puede justificarse por su mayor accesibilidad en la práctica clínica y una mayor confianza del clínico hacia los mismos.

En cuanto a la anticoagulación prescrita al alta en los pacientes con SCA, se trata de un campo con gran controversia y en continua evolución, con aparición de estudios y trabajos que recomiendan la doble o triple terapia en determinados casos. El paciente isquémico que precisa anticoagulación es un paciente en el que la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico cobra gran importancia y condiciona el tratamiento antiplaquetario al alta. En nuestro trabajo, aproximadamente una décima parte de los pacientes estaban anticoagulados al alta, siendo el agente más empleado el acenocumarol.

7.4. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO PRESCRITO AL ALTA EN EL GRUPO DE TRATAMIENTO ÓPTIMO FRENTE AL GRUPO DE TRATAMIENTO INCOMPLETO

Además de las diferencias obvias en el tratamiento farmacológico de ambos grupos debida a la propia definición de los mismos, se observaron diferencias significativas en otros aspectos que merece la pena resaltar. Así el empleo de nuevos antiagregantes fue superior en estos pacientes, lo cual puede ir en consonancia con el perfil del paciente tratado óptimamente, que era más joven y con menor riesgo hemorrágico, lo cual facilita la prescripción de antiagregantes más potentes. Sin embargo, el grupo de tratamiento subóptimo era un grupo de mayor riesgo isquémico, donde los nuevos antiagregantes han demostrado mejor perfil de beneficio/riesgo, por lo que probablemente se deba incidir en su prescripción en estos pacientes.

En cuanto a los anticoagulantes, la prescripción de los mismos fue inferior en el subgrupo de tratamiento médico óptimo (11,1% frente a 13,5%) lo cual facilitó la prescripción de doble antiagregación al alta, así como el empleo de nuevos antiagregantes plaquetarios.

También se prescribieron con mayor frecuencia al alta hospitalaria antialdos-
terónicos (18,3% en el subgrupo de tratamiento óptimo frente a un 13,2%), los cuales, a pesar de que no han sido incluidos en la definición de tratamiento óptimo en nuestro trabajo dado que su indicación en las guías no se extiende a la totalidad de la población; fueron igualmente indicados en mayor proporción en los pacientes que recibieron el tratamiento médico óptimo al alta hospitalaria; lo cual puede reflejar un subgrupo poblacional más joven, con menor comorbilidad y mejor tolerancia a dichos agentes y que había sufrido SCACEST en mayor proporción.

7.5. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE NO PRESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO AL ALTA HOSPITALARIA

En nuestro trabajo, identificamos varios factores relacionados con la menor prescripción del tratamiento médico óptimo al alta. Uno de ellos fue la escala de riesgo GRACE, de manera que, a menor puntuación, y por tanto, menor riesgo de mortalidad a los 6 meses, más frecuentemente eran dados de alta sin el tratamiento médico óptimo. Sin embargo, es el subgrupo de pacientes con GRACE alto el que más se beneficia de la optimización del tratamiento, lo cual refleja que probablemente el clínico base más su decisión de tratamiento en el riesgo hemorrágico que en el isquémico. También

identificamos la cifra de hemoglobina durante el ingreso, de manera que aquellos con menor cifra de hemoglobina eran dados de alta con mayor frecuencia con el tratamiento incompleto, lo cual pueda explicarse por ser pacientes con mayor riesgo hemorrágico o mayor fragilidad, en los que probablemente se limitó el tratamiento antiagregante o con IECAS/ARAII.

La función renal también resultó ser otro predictor, de manera que aquellos pacientes con peor función renal (estimada por CKD-EPI) recibían con menor frecuencia el tratamiento recomendado. La IRC estaba presente, en algún grado, hasta en el 40% de los pacientes con SCA. De hecho, en nuestro trabajo, la TFG medio estaba ligeramente reducida. Además, el binomio de enfermedad CV e IRC se asocia con mayor riesgo de morbimortalidad y sangrado. Así, varios estudios y registros han mostrado que los pacientes con IRC presentan mayor mortalidad, trombosis del stent, eventos isquémicos post-procedimiento y sangrados. A pesar de tratarse de una población con un riesgo adicional, estudios previos han mostrado una menor tasa de angiografía coronaria en pacientes con IRC, por el efecto deletéreo del contraste yodado en la función renal, lo cual conlleva un infradiagnóstico de enfermedad coronaria y menor revascularización coronaria. Además, es una población que recibe con menor frecuencia el tratamiento médico basado en la evidencia, sobre todo por la menor indicación de IECA/ARA-II, no uso de dosis altas de estatinas (aunque la atorvastatina no tiene eliminación renal) y menor uso de doble antiagregación por presentar anemia concomitante y mayor riesgo de sangrado, observación que también hemos confirmado nosotros en este trabajo (66).

Otro predictor de menor prescripción del tratamiento recomendado fue el no ser hipertenso. En varios estudios se ha mostrado que los pacientes no hipertensos, recibían con menor frecuencia IECA o ARA II al alta, por ser la hipotensión un efecto relativamente común. Por otro lado, los pacientes con menores cifras de presión arterial muchas veces representan un perfil de paciente en fallo cardiaco, que no tolera algunos de los fármacos recomendados por la evidencia como son los β -bloqueantes o IECA o ARA II. Por tanto, la identificación de este factor está acorde con la bibliografía (67).

El antecedente de fibrilación o flutter auricular se asoció con una menor indicación del tratamiento médico óptimo al alta. Los pacientes con FA y cardiopatía isquémica suponen más de una décima parte en nuestra serie (13,8% exactamente), tasa ligeramente superior a un registro similar como el CardioCHUS donde representaba

un 8,9% de la población. Conforman un subgrupo poblacional en el que hay que valorar de forma precisa el tratamiento antitrombótico con el fin de lograr un equilibrio entre los riesgos de sangrado, de accidente cerebrovascular y de SCA (48,68,69). Actualmente la evidencia disponible respalda que tras un SCA los pacientes puedan ser dados de alta con triple terapia (doble antiagregación y anticoagulación) o doble terapia (antiagregación simple y anticoagulación), evitándose en ellos el empleo de nuevos antiagregantes. Así pacientes con SCA a los que no se les ha implantado stent, las guías respaldan que sean dados de alta con la combinación de antiagregante (AAS o clopidogrel) más el anticoagulante (48). Esto justifica que este subgrupo poblacional se asocie con menor prescripción del tratamiento médico óptimo, ya que no todos tienen indicación de doble antiagregación.

El año de alta hospitalaria también se asoció con una menor prescripción, de manera que los pacientes dados de alta antes de 2013 eran dados de alta de forma subóptima con mayor frecuencia. Esto va acorde con la tendencia a un mayor cumplimiento de las recomendaciones vista en nuestra serie; y con la bibliografía y registros publicados tanto a nivel europeo como el EUROASPIRE III en 2009 (65,70), o nacionales como el DIOCLES en 2014 (6), en los que se muestra la mejoría progresiva en las tasas de cumplimiento de las recomendaciones de las guías.

El último factor identificado fue el no ser sometido a ICP. Se trata de habitualmente de un perfil de paciente frágil, con gran comorbilidad, en los que se minimizan los procedimientos invasivos y también se individualiza el tratamiento al alta equilibrando al máximo el balance riesgo/beneficio de cada uno de estos agentes.

Nuestros resultados van en la línea de un estudio nacional publicado en 2015 (ACDC) (71) en el que se evaluó la prescripción de tres agentes (AAS, estatinas e IECA o ARA II) en diferentes hospitales españoles. En éste, el porcentaje de pacientes que recibieron los tres agentes fue similar al de nuestro estudio, aunque en nuestro caso la definición era más precisa ya que debían de tener doble antiagregación, β -bloqueantes, IECA o ARA II y estatinas a dosis altas. En el estudio ACDC identificaron que la HTA, el ser sometido a ensayo clínico, la revascularización y el no tener IRC se asociaron con la prescripción de los tres agentes, todos factores identificados también en nuestro trabajo (a excepción de la variable inclusión en ensayo clínico que no fue valorada en nuestra tesis).

7.6. FACTORES IDENTIFICADOS CON LA MENOR PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE CADA GRUPO FARMACOLÓGICO

FACTORES RELACIONADOS CON UNA MENOR PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN

Tal y como se ha detallado al inicio de la presente tesis, las guías actuales de práctica clínica recomiendan que los pacientes sean dados de alta con doble antiagregación, esto es, AAS más un inhibidor de P2Y12, y que se prolongue este tratamiento durante 12 meses (salvo aquellos pacientes con riesgo hemorrágico elevado, donde se puede reducir la duración de la misma). En el presente trabajo quisimos evaluar cuáles eran los factores asociados con una menor prescripción de doble antiagregación al alta; y fueron, al igual que para la variable tratamiento médico óptimo, el tener antecedente de fibrilación o flutter auricular, una menor puntuación en la escala de riesgo GRACE para mortalidad a los 6 meses, tener menor cifra de hemoglobina al alta, y el no ser sometido a ICP. Dado que la justificación de estos factores ha sido comentada en los párrafos previos y es igualmente aplicable para la doble antiagregación nos remitimos a lo anteriormente redactado.

FACTORES RELACIONADOS CON UNA MENOR PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE ESTATINAS A DOSIS ALTAS

En el estudio 4S (72) se comprobó que la indicación de estatinas tras un SCA reducía mortalidad y nuevos episodios CV. Posteriormente surgieron otros estudios como el PROVE-IT (31), que comprobó que las estatinas a dosis altas mejoraban el pronóstico respecto a dosis moderadas. Actualmente con IMPROVE-IT (33) sabemos que cuanto más bajo sea el nivel de LDL de los pacientes mayor mejoría pronóstica obtienen. Por ello, en nuestro estudio, a diferencia de los previos, se definió el tratamiento óptimo cuando se usaban estatinas a dosis altas. Identificamos varios factores relacionados con su no indicación, que fueron: el tener mayor edad, el antecedente de fibrilación o flutter auricular, tener menor cifra de hemoglobina al alta, tener menor FEVI al alta, una menor tasa de filtración glomerular, el no someterse a ICP durante el ingreso y el haber ingresado antes del año 2013. La publicación de estudios en los últimos años que afianzan y resaltan la importancia de administrar estatinas a dosis altas ha motivado una mayor prescripción a altas dosis de estos agentes en los últimos años de nuestro registro a pesar de las dudas generadas sobre su posible efecto diabetógeno. Así en el

año 2008 se publicó el estudio JUPITER, en el que se objetivó un incremento del 26% en la aparición de Diabetes Mellitus de novo en pacientes que tomaban rosuvastatina (73). En 2010, se publicó un metaanálisis en el que el riesgo de aparición de diabetes se situó en un 9%, siendo más frecuente en personas de edad avanzada y en prevención secundaria. En estudios publicados posteriormente parece que el efecto diabetógeno de las estatinas, depende del tipo de estatina y de la dosis empleada. Sin embargo, a pesar de todo lo mencionado en las líneas anteriores, en este trabajo la presencia de Diabetes Mellitus no fue factor relacionado con la menor prescripción de estatinas a dosis altas. (74)

FACTORES RELACIONADOS CON UNA MENOR PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE B-BLOQUEANTES

La indicación de β -bloqueantes tras un SCA es bastante controvertida actualmente y motivo de discusión en foros y reuniones de expertos. La indicación difiere según se trate de IAMCEST o SCASEST tal y como se detalló en el apartado de introducción. No obstante, nosotros lo consideramos como parte del tratamiento médico óptimo tras un SCA, y nos propusimos identificar qué factores se asociaban con su menor prescripción, resultando uno de ellos el ser EPOC. El bloqueo del receptor β a nivel bronquial puede ocasionar broncoespasmo, lo cual justifica su menor indicación en pacientes neumópatas, aunque sería interesante fomentar el empleo de β -bloqueantes cardioselectivos en estos pacientes. Otros factores relacionados con su menor indicación fue el tener antecedente de IAMCEST y el no haber sido sometido a ICP. Finalmente, la última variable que identificamos fue la FEVI al alta, de manera que pacientes con mayor FEVI recibían con menor frecuencia estos agentes. Esto va en la línea con la evidencia disponible en la actualidad, donde se cuestiona la indicación de estos agentes en pacientes con FEVI normal y sin insuficiencia cardiaca, ya que la mayoría de estudios realizados fueron en la era previa a la reperfusión. Sin embargo, recientemente se publicó un estudio nacional (59) en el que se comprobó como el tratamiento con β -bloqueantes en pacientes con SCA y FEVI normal se asociaba con menor mortalidad a largo plazo. Posiblemente en los próximos años, y de acuerdo con la reciente evidencia científica publicada, la prescripción de los mismos aumente en pacientes sin disfunción sistólica.

FACTORES RELACIONADOS CON UNA MENOR PRESCRIPCIÓN AL ALTA HOSPITALARIA DE IECA O ARA II:

Otros agentes también recomendados tras un SCA, tanto en IAMCEST como SCASEST, son los IECA o ARA II. En nuestro trabajo identificamos varios factores relacionados con su no indicación al alta. El primero de ellos fue el GRACE, de manera que los pacientes con menor riesgo de mortalidad a 6 meses recibían estos agentes con menor frecuencia. Otra variable identificada fue la función renal, lo cual va acorde con estudios previos que evaluaban la prescripción de IECA tras un SCA; así, el grupo de Baaney (67) mostró que los pacientes con IRC recibían este agente menos frecuentemente probablemente por su posible efecto deletéreo. Otro factor identificado fue la DM, de modo que los pacientes no diabéticos recibían estos agentes con menor frecuencia. La mortalidad y morbilidad del SCA es mayor en pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos y, al igual que ocurre en la nefropatía diabética, los IECA y ARA II han mostrado ser especialmente beneficiosos en pacientes diabéticos que han padecido un SCA, siendo uno de los subgrupos que más se benefician de estos agentes junto a los pacientes con IAM previo y los hipertensos (39). Los pacientes con antecedente de FA y flutter también los recibían con menor frecuencia, al igual que los pacientes no hipertensos. Como se comentó en párrafos anteriores, en muchos estudios con IECA o ARA II los pacientes con PAS inferior a 100-110 mmHg fueron excluidos y además la hipotensión es un efecto adverso que puede justificar su no indicación en pacientes con cifras normales de presión arterial. La vasculopatía periférica también fue un factor relacionado con menor indicación de los mismos, lo cual puede explicarse por la frecuente sinergia de vasculopatía periférica e IRC. Otro predictor fue la FEVI. Los pacientes con mayor FEVI no recibían estos agentes, lo cual va en consonancia con las indicaciones de las guías con mayor grado de recomendación, que son los pacientes con IAMCEST y FEVI<50% o con SCASEST y FEVI <40%. Y finalmente, y al igual que ocurría con los agentes anteriores, el no ser sometido a ICP también se asoció a menor prescripción de IECA o ARA II al alta, ya que probablemente represente a un subgrupo poblacional de edad avanzada, con enfermedad coronaria difusa no revascularizable y con mayor comorbilidad como la IRC.

7.7. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE INFRAUTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO RECOMENDADO

La mejoría y avances en el tratamiento del SCA han reducido la mortalidad intrahospitalaria y han aumentado progresivamente la población de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Tras el alta hospitalaria, el cumplimiento terapéutico, las recomendaciones de estilo de vida y control de factores de riesgo CV en forma de prevención secundaria determinarán el curso pronóstico del paciente. A pesar de ello, la mortalidad tras un SCA es un problema real, ocurriendo en muchas ocasiones en el primer año.

En el presente trabajo se recogieron como eventos la mortalidad total (cardiovascular, no cardiovascular e inclasificable). La mortalidad por cualquier causa al año fue del 5,8%. La principal causa de mortalidad fue CV y dentro de ésta destaca la muerte súbita, que supone un tercio de toda la mortalidad CV, lo cual nos hace reflexionar sobre la importancia de las medidas para la prevención de muerte súbita en pacientes tras un SCA. La segunda causa más frecuente de muerte CV fue el reinfarto y en tercer lugar la insuficiencia cardiaca.

Existe escasa información sobre la incidencia y los predictores de mortalidad total, mortalidad CV y mortalidad de causa no CV al año tras un SCA. Además, la escasa información disponible procede de poblaciones con baja tasa de revascularización coronaria (75–77). Una de las virtudes de nuestro trabajo es que engloba una población contemporánea de pacientes con SCA, y hemos logrado identificar diversos factores predictores de la ocurrencia de dichos eventos. Éstos deberían ser considerados a la hora de diseñar estrategias encaminadas a mejorar el pronóstico de pacientes que han sufrido un SCA.

Así en la presente tesis hemos constatado que los pacientes que no eran dados de alta con el tratamiento recomendado presentaban una mayor mortalidad total, CV y de causa no CV al año de seguimiento. Diversos estudios habían mostrado que el incumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica tenían una repercusión pronóstica en términos de mortalidad.

Es el caso del estudio realizado por *Mukherjee et al* (43), con 1358 pacientes dados de alta por angina inestable o SCA, en el que se comprobó una menor mortalidad a los 6 meses tras el evento en aquellos pacientes que cumplían correctamente con la

medicación frente aquellos que no tomaban ningún fármaco de los recomendados (OR 0,10, $p < 0,0001$). En la misma línea va el estudio realizado por *Schiele et al* (44) en el que se evaluó la relación entre el cumplimiento de las guías de práctica clínica con la mortalidad al año en pacientes con SCA. En este estudio, realizado con 754 pacientes, el índice medio de óptimo cumplimiento de las guías fue de un 0,66. En él se observó que a mayor cumplimiento de dichas recomendaciones, menor mortalidad al año (un aumento del 10% de índice de cumplimiento se asociaba con una menor mortalidad [OR = 0,74 por cada 10%]), siendo el índice de cumplimiento un predictor de mortalidad al año.

Datos más recientes han sido publicados en el año 2012, en el estudio de *Lahoud et al* (45), que englobó 2769 pacientes dados de alta por SCA entre 1999 y 2007. Observaron que aquellos pacientes que recibían los cuatro agentes farmacológicos recomendados (antiagregantes, β -bloqueantes, IECA y/o ARA II, estatinas) tenían una mayor supervivencia a los dos años respecto aquellos que sólo recibían uno (con un OR de 0,25, $p < 0,0001$).

Sin embargo, en el presente trabajo, a diferencia de los estudios previos, el tratamiento médico óptimo incluía la prescripción de estatinas a dosis altas y no a cualquier dosis, siendo éstas uno de los determinantes de la menor mortalidad de este subgrupo de pacientes.

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA AL AÑO

En las últimas dos décadas han avanzado las medidas de prevención secundaria en pacientes que han sufrido un SCA. Así, la confirmación de los efectos beneficiosos y la implementación generalizada de los antiagregantes, estatinas a dosis altas, β -bloqueantes e IECA o ARA II (lo que conforma en nuestro trabajo el tratamiento médico óptimo) junto con el desarrollo de la rehabilitación cardiaca e implantes de desfibriladores automáticos implantables en pacientes con disfunción sistólica severa ha conducido a una reducción de la mortalidad y de la tasa de eventos CV en pacientes isquémicos. Sin embargo, y a pesar de todo lo anterior, el pronóstico de los pacientes que han sufrido un SCA dista de ser bueno ya que, aunque la mortalidad inicial se ha reducido, la tasa de recurrencias de eventos coronarios persiste elevada, lo cual se traduce en una tasa de mortalidad a largo plazo no desdeñable. (78) Por ello, resulta crucial identificar cuáles son los factores que predisponen a una mayor mortalidad al año tras un SCA y evitarlos en la medida de lo posible. En la presente tesis, hemos

comprobado que uno de los factores predictores de menor mortalidad al año del SCA es la prescripción al alta hospitalaria del tratamiento médico óptimo; y de hecho, esta reducción de mortalidad ocurre de forma progresiva conforme aumenta el número de fármacos de los recomendados al alta. En el estudio ACDC anteriormente mencionado (71), se observó una tendencia a menor tasa de eventos a los dos años, aunque que no alcanzó la significación estadística.

Además del tratamiento incompleto, también identificamos otros cinco factores independientes relacionados con una mayor mortalidad al año tras un SCA. Éstos fueron: la edad (a mayor edad, mayor mortalidad al año), la presencia de vasculopatía periférica, una mayor puntuación en la escala GRACE, la cifra de hemoglobina al alta (una menor cifra se asociaba con mayor mortalidad) y la FEVI al alta (a menor FEVI, mayor mortalidad).

Estos factores, de forma didáctica, podríamos dividirlos en factores de riesgo clásicos como es la edad; marcadores de carga aterosclerótica como la vasculopatía periférica; marcadores de extensión de enfermedad coronaria como es la puntuación en la escala GRACE y la FEVI al alta; y otros marcadores de fragilidad y comorbilidad del paciente como es la cifra de hemoglobina.

En el trabajo de *Mukherjee et al* (43) también se identificaron como predictores independientes de mortalidad a los 6 meses la edad, la FEVI y el tratamiento médico óptimo. Otros identificados en su trabajo fueron la elevación de biomarcadores y la presencia de insuficiencia cardiaca al ingreso.

En 2015 se publicó un subestudio del EPICOR (79), que englobó 10568 pacientes con SCA. La mortalidad al año del SCA fue del 3,9%, algo inferior a la de nuestro trabajo, e identificaron 12 factores predictores de mortalidad: la edad, una menor FEVI, peor calidad de vida, mayor cifra de creatinina sérica, la presencia de complicaciones cardiacas intrahospitalarias, EPOC, unas mayores cifras de glucemia, el sexo masculino, el no ser revascularizado, menor cifra de hemoglobina, la vasculopatía periférica y recibir diuréticos al alta. Así pues, los factores coincidentes con los identificados en nuestro trabajo son la edad, la vasculopatía periférica, una menor cifra de hemoglobina y la FEVI.

Posteriormente se realizó un análisis multivariado para cada agente farmacológico, comprobando como únicamente el recibir estatinas a dosis altas resultó ser predictor independiente de mortalidad al año, con una reducción de la misma del 42% [OR 0,58

(0,36-0,95); $p=0,029$]. El beneficio pronóstico de las estatinas a dosis altas tras un SCA ha quedado demostrado en múltiples estudios. Uno de ellos fue el PROVE IT (32), donde la atorvastatina 80mg/día frente a pravastatina 40mg/día redujo de forma significativa la aparición del evento combinado formado por mortalidad, infarto, angina inestable que requiera ingreso, ictus o necesidad de revascularización coronaria. Por tanto, en esta tesis se resalta y afianza una vez más la gran importancia pronóstica de estos agentes prescritos a las dosis plenas en el tratamiento médico de un SCA.

El beneficio en términos de supervivencia de aquéllos que eran dados de alta con el tratamiento médico óptimo quedó confirmado mediante el análisis de la supervivencia global mediante regresión de Cox, donde el tratamiento médico óptimo resultó ser un predictor independiente con un incremento de la supervivencia del 56% a los 12 meses respecto a los que no recibieron el tratamiento recomendado. Otro factor identificado con una mayor supervivencia al año fue tener una mayor FEVI. Por el contrario, se relacionaron con una menor supervivencia el tener mayor puntuación en la escala GRACE, la vasculopatía periférica, la aparición de insuficiencia cardiaca durante el ingreso y tener neoplasia.

Cuando se analiza la supervivencia con cada agente por separado se comprueba, una vez más, como el recibir estatinas a dosis altas se asocia con un 38% de mayor supervivencia. Este hallazgo puede estar en relación con los efectos pleiotrópicos descritos que tienen estos agentes. Así, se han descrito propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, entre otras, relacionadas con su acción sobre las proteínas G. Igualmente el tratamiento con estatinas ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares en pacientes con arteriopatía periférica estando indicado su tratamiento en todos estos pacientes (80).

MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

En cuanto a la mortalidad CV, cabe destacar que más de la mitad de los fallecimientos ocurridos en el primer año en esta serie fueron de causa cardiovascular (58,1%). Los primeros 12 meses post-SCA son de gran importancia, ya que es en este periodo en el que ocurren la mayoría de eventos y recurrencias del SCA (76), lo cual reafirma una vez más la importancia de prevención secundaria en estos pacientes.

En nuestro trabajo, los pacientes que fueron dados de alta con el tratamiento médico óptimo presentaron menor mortalidad CV al año y a su vez, aquellos que

recibieron 3 de los 4 fármacos tenían menor mortalidad CV que aquellos que habían recibido 2 de los 4, observándose una reducción progresiva de la misma en función del número de fármacos indicados al alta, al igual que ocurría con la mortalidad por cualquier causa en nuestra serie.

Pero además, el tratamiento médico óptimo fue un factor independiente de menor mortalidad CV al año con una reducción de casi el 50% de la misma. Otros factores fueron una mayor FEVI al alta y la edad.

Sobre este último factor, la edad es un factor condicionante en el manejo y pronóstico de pacientes con SCA. Es conocido que pacientes de mayor edad reciben con menor frecuencia un tratamiento agresivo durante el ingreso por SCA, una menor prescripción de tratamiento médico óptimo al alta (en nuestra tesis el subgrupo de pacientes con el tratamiento recomendado al alta era significativamente más joven respecto a aquellos que no lo recibían) y presentan peor pronóstico a corto y largo plazo. Así en el registro ROSAI-2 (81), que evaluó el manejo de pacientes añosos con SCASEST, se comprobó que los pacientes >75 años, tenían mayor mortalidad (6,4% frente a 1,7%), reinfarto (7,1% frente a 5%) e ictus (1,3% frente a 0,5%) a los 30 días del SCA respecto a los jóvenes. Por otro lado, un subanálisis de GRACE (82) analizó la mortalidad y los eventos a 6 meses en pacientes añosos (>70 años) ingresados por SCASEST, comprobándose una menor tasa de cumplimiento de las guías de práctica clínica en el manejo de estos pacientes y menor revascularización en este subgrupo poblacional, a pesar de que la revascularización suponía un beneficio en términos de menor mortalidad, reinfarto e ictus a los 6 meses. La edad, también resultó ser un factor predictor de eventos al año en el estudio de Abu-Assi (57).

Cuando analizamos cada grupo farmacológico por separado, los β -bloqueantes, las estatinas a dosis altas y la doble antiagregación se relacionaron con menor mortalidad CV; pero cuando se realiza el análisis de regresión multivariante únicamente la doble antiagregación resulta ser predictor independiente de menor mortalidad CV al año, con una reducción del 59% de mortalidad CV respecto a aquellos que no los recibieron al alta. Existe escasa bibliografía disponible que evalúe el papel aislado de cada agente farmacológico en la prevención de mortalidad tras un SCA, pero es conocida la importancia de la doble antiagregación para prevenir futuros eventos a veces fatales como reinfarto y trombosis de stent, entre otros.

Igualmente, en el análisis de regresión de Cox, los factores independientes de mayor supervivencia, en términos de mortalidad CV, fueron el tratamiento médico óptimo (como variable dicotómica), con una supervivencia superior del 47% respecto a aquellos que recibieron un único fármaco, la edad y la FEVI. Cuando se realizó por cada grupo farmacológico, únicamente la doble antiagregación fue predictor independiente, de manera que su prescripción al alta se relacionó con un 53% de mayor supervivencia en términos de mortalidad CV, lo cual puede estar justificado por su efecto protector de eventos aterotrombóticos, hallazgo que apoya y reafirma la indicación de doble antiagregación en los primeros 12 meses tras un SCA de las guías de práctica clínica.

MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR

En el primer año un 2,1% de la población falleció por motivos de causa no CV, comprobándose como la mortalidad por esta etiología era significativamente menor en los pacientes dados de alta con el tratamiento médico óptimo y como se reducía de forma progresiva conforme aumentaba el número de fármacos indicados al alta, tal y como ocurría con la mortalidad total y la CV. Nuestra tasa de mortalidad no CV es inferior a la de otros estudios nacionales similares, como el de Abu-Assi (57) en el que el primer año de seguimiento, 184 pacientes (de 4858, lo cual representa el 3,8% de la población) fallecieron por causas no CV, aunque en dicho trabajo no se identificaron factores predictores de mortalidad de causa no CV.

Además, en nuestro trabajo quisimos evaluar si el tratamiento médico óptimo resultaba predictor independiente de menor mortalidad por esta causa así como identificar otros factores predictores en una población contemporánea de SCA.

Al igual que ocurría para la mortalidad total y CV, el tratamiento médico óptimo se asoció con una menor mortalidad no CV al año, lo cual refuerza una vez más el impacto y el beneficio pronóstico del mismo, de manera que los pacientes dados de alta con el tratamiento optimizado tuvieron una reducción del 65% de la mortalidad no CV. Otras variables identificadas como factores independientes de mayor mortalidad no CV fueron la edad, el antecedente de FA o flutter auricular, la vasculopatía periférica y una menor cifra de hemoglobina.

Como ya se ha comentado en párrafos anteriores, los pacientes añosos presentan más comorbilidades y fragilidad, y por tanto es esperable que presente mayor

mortalidad no CV. En cuanto a la FA y flutter, ésta es una patología muy prevalente en la población de edad avanzada, lo cual representa un subgrupo poblacional con alta morbimortalidad. Igualmente se ha identificado una menor cifra de hemoglobina como predictor independiente de mayor mortalidad no CV, hecho que puede reflejar un subgrupo poblacional con graves comorbilidades como pueden ser las neoplasias.

Por otra parte, es bien conocido que los pacientes con vasculopatía periférica presentan comorbilidades asociadas como la insuficiencia renal, Diabetes Mellitus, entre otros, y por tanto son pacientes con mayor morbimortalidad de causa CV y no CV.

En el análisis de supervivencia se comprobó como los pacientes dados de alta con los agentes recomendados tenían un 64% más de supervivencia al año libre de mortalidad no CV [HR 0,36 (0,14-0,90); $p=0,028$]. Es posible que la menor mortalidad no CV del tratamiento óptimo venga dada por los múltiples efectos beneficiosos de los agentes que lo componen. Así, los IECA o ARA II son beneficiosos en la prevención y frenar la progresión de la enfermedad renal crónica; las estatinas han mostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, postulándose un posible efecto beneficioso en la sepsis (aunque estudios recientes parecen que no confirman dicha hipótesis)(83); los inhibidores de la bomba de protones previenen la gastropatía y sangrados digestivos, entre otros.

Posteriormente se evaluó el papel de cada agente farmacológico por separado y se comprobó como ninguno de ellos se relacionaban de forma independiente con menor mortalidad no CV, aunque bien es cierto que las estatinas a dosis altas quedaron en el límite de la significación, lo cual puede ir en consonancia con los efectos pleiotrópicos ya comentados en apartados anteriores. Así en algunos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso, reduciendo la mortalidad por cualquier causa perioperatoria y de complicaciones CV y no CV, cuando se administra en el periodo perioperatorio en diferentes tipos de cirugía. (84)

Finalmente, se realizaron curvas de Kaplan Meier dividiendo a la población en función del riesgo GRACE en alto y moderado-bajo riesgo para mortalidad total, CV y no CV. En dichas curvas se comprobó como las mayores diferencias en la supervivencia, tanto para la variable tratamiento médico óptimo o en función del número de fármacos (escala de tratamiento), se observaron en el subgrupo de GRACE de alto riesgo en mortalidad total así como en mortalidad CV y no CV, lo que refleja que éste es el

subgrupo poblacional que más se beneficia de seguir correctamente las medidas de prevención secundaria tras un SCA y por tanto, en el que hay que centrar aún más la atención para que el tratamiento médico al alta hospitalaria esté correctamente optimizado; a pesar de que el clínico considere que se trate de un subgrupo poblacional con más comorbilidades, lo cual pueda conllevar una percepción subjetiva de mayor riesgo de efectos secundario con el tratamiento médico.

A modo de conclusión, una de las virtudes de nuestro trabajo es que representa una población contemporánea de SCA en la que hemos empleado una definición actualizada y contemporánea de tratamiento médico óptimo, y en el que se han identificado predictores de una menor prescripción del tratamiento recomendado al alta, así como variables relacionadas con una mayor mortalidad por cualquier causa, mayor mortalidad CV y no CV en los 12 meses posteriores al SCA. Considerando la situación económica actual de nuestro entorno y el elevado gasto sanitario que supone la cardiopatía isquémica, es fundamental asignar adecuadamente los recursos de prevención secundaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Se hace imprescindible, por tanto, disponer de datos sobre el curso evolutivo de la enfermedad y sobre los factores relacionados con la aparición de eventos adversos en el seguimiento. De este modo se podrán identificar determinantes pronósticos que permitirán intensificar y redirigir las medidas preventivas hacia aquel subgrupo poblacional que está en mayor riesgo y que, a su vez, son los que más se benefician, tal y como ha quedado demostrado en nuestro trabajo.

8. CONCLUSIONES

-
- La prescripción de los agentes recomendados (doble antiagregación, β -bloqueantes, IECA o ARA II y estatinas a dosis altas) fue del 51,3% en nuestro trabajo, esto es, inferior a la recomendada por las guías de práctica clínica.
 - Se han identificado diversos condicionantes clínicos que se relacionan con su menor utilización. Estos son: el tener una menor cifra de hemoglobina al ingreso, una peor función renal, el antecedente de fibrilación o flutter auricular, el haber ingresado antes del año 2013, el no ser hipertenso y el no ser sometido a intervencionismo coronario percutáneo durante el ingreso.
 - Se han identificado también factores relacionados con la menor prescripción de cada uno de los agentes farmacológicos por separado.
 - Es posible afirmar que la menor utilización de estos agentes se asocia con peor pronóstico al año. Así los pacientes que no reciben el tratamiento médico óptimo presentan mayor mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular a los 12 meses.
 - La principal causa de mortalidad en el primer año tras un síndrome coronario agudo fue de causa cardiovascular, la cual supone más de la mitad de todos los fallecimientos.
 - En el subgrupo de pacientes con riesgo GRACE alto es donde se objetiva el mayor impacto del tratamiento médico óptimo en términos de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular al año, y por tanto, es un subgrupo poblacional que se beneficia especialmente de recibir el tratamiento recomendado.
 - Es necesario, por tanto, continuar la implementación de las medidas de prevención secundaria en los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo mediante cambios en los estilos de vida, control de los factores de riesgo cardiovascular y cumplimiento del tratamiento recomendado al alta.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2013;66(06):472-81.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 1 de enero de 2013;127(1):143-52.
3. INEbase / Sociedad /Salud /Encuesta de morbilidad hospitalaria / Últimos datos [Internet]. [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 16 de octubre de 2012;60(16):1581-98.
5. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/26/5/505/464886>
6. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2015;68(02):98-106.
7. Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 1 de mayo de 2008;61(05):501-13.
8. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. junio de 1994;23(7):1562-9.
9. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 21 de abril de 2005;352(16):1685-95.
10. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 28 de junio de 2005;111(25):3481-8.

11. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. noviembre de 2002;8(11):1227-34.
12. Trombosis arterial y venosa | Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e | HarrisonMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 27 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookId=1717§ionId=114917671>
13. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. febrero de 2017;24(3):274-80.
14. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 24 de febrero de 1999;281(8):707-13.
15. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart Br Card Soc*. julio de 1998;80(1):40-4.
16. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. enero de 2005;26(1):18-26.
17. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. octubre de 2012;33(20):2569-619.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 5 de abril de 2006;295(13):1519-30.
19. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segm [Internet]. [citado 7 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.escardio>.

org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm

20. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 5 de enero de 2016;67(1):1-12.
21. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 23 de diciembre de 2014;130(25):e344-426.
22. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA de, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 29 de enero de 2013;61(4):e78-140.
23. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 26 de junio de 1999;318(7200):1730-7.
24. Investigators TC in UA to PRET. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 16 de agosto de 2001;345(7):494-502.
25. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes | NEJM [Internet]. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706482>
26. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 4 de octubre de 2012;367(14):1297-309.
27. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction | NEJM [Internet]. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500857>

28. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 30 de marzo de 2013;381(9872):1107-15.
29. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 22 de 2016;375(25):2423-34.
30. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 19 de 2017;377(16):1513-24.
31. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 2004;364(9438):953-62.
32. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes | *NEJM* [Internet]. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040583>
33. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes | *NEJM* [Internet]. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410489>
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
35. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2015;372(16):1489-99.
36. ODYSSEY Outcomes: Results Suggest Use of PCSK9 Inhibitor Reduces CV Events, LDL-C in ACS Patients [Internet]. American College of Cardiology. [citado 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15%2f53%2fsat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>

37. Authors/Task Force Members:, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. septiembre de 2016;252:207-74.
38. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2004;57(12):1213-32.
39. Group AIMIC. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction: Systematic Overview of Individual Data From 100 000 Patients in Randomized Trials. *Circulation*. 9 de junio de 1998;97(22):2202-12.
40. Authors/Task Force Members, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, 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 syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 de diciembre de 2011;32(23):2999-3054.
41. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Trial Steering Committee and Investigators. Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Comparison of baseline data, initial course, and management: losartan versus captopril following acute myocardial infarction (The OPTIMAAL Trial). OPTIMAAL Trial Steering Committee and Investigators. Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol*. 15 de marzo de 2001;87(6):766-71, A7.
42. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail*. agosto de 2003;5(4):537-44.

43. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 17 de febrero de 2004;109(6):745-9.
44. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/26/9/873/637362>
45. Lahoud R, Howe M, Krishnan SM, Zacharias S, Jackson EA. Effect of use of combination evidence-based medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes. *Am J Cardiol*. 15 de enero de 2012;109(2):159-64.
46. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin*. marzo de 2007;23(3):495-503.
47. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. febrero de 2010;137(2):263-72.
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. noviembre de 2016;50(5):e1-88.
49. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 22 de mayo de 2007;115(20):e478-534.
50. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction

- equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 de marzo de 1999;130(6):461-70.
51. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
52. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 1 de julio de 2012;48(7):247-57.
53. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 9 de junio de 2004;291(22):2727-33.
54. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 14 de abril de 2009;119(14):1873-82.
55. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT, Drozda JP, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation.* 5 de marzo de 2013;127(9):1052-89.
56. Bayés de Luna A, Elosua R. Muerte súbita. *Rev Esp Cardiol.* 1 de noviembre de 2012;65(11):1039-52.
57. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol.* 1 de enero de 2016;69(01):11-8.

58. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 1 de agosto de 2008;61(08):803-16.
59. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada? *Rev Esp Cardiol*. 1 de julio de 2015;68(07):585-91.
60. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. agosto de 2002;23(15):1177-89.
61. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 1 de marzo de 2005;58(03):244-52.
62. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. abril de 2016;23(6):636-48.
63. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. octubre de 1997;18(10):1569-82.
64. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. abril de 2001;22(7):554-72.
65. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. abril de 2009;16(2):121-37.

66. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 26 de enero de 2010;121(3):357-65.
67. Bainey KR, Armstrong PW, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of renin-angiotensin system blockers in acute coronary syndromes: findings from Get With the Guidelines-Coronary Artery Disease Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. marzo de 2014;7(2):227-35.
68. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 1 de diciembre de 2014;35(45):3155-79.
69. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 26 de febrero de 2008;51(8):818-25.
70. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet Lond Engl*. 14 de marzo de 2009;373(9667):929-40.
71. Ferreira-González I, Carrillo X, Martín V, Hernández de la T, M J, Baz JA, et al. Variabilidad interhospitalaria en la prescripción tras un síndrome coronario agudo: hallazgos del estudio ACDC. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2016;69(02):117-24.
72. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 1994;344(8934):1383-9.

73. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 20 de noviembre de 2008;359(21):2195-207.
74. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Craen AJ de, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 27 de febrero de 2010;375(9716):735-42.
75. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 14 de mayo de 2015;36(19):1163-70.
76. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. noviembre de 2010;31(22):2755-64.
77. Polonski L, Gasiór M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, et al. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol*. 6 de octubre de 2011;152(1):70-7.
78. Bueno H, Martín Asenjo R. Riesgo cardiovascular a largo plazo tras un síndrome coronario agudo, todavía un reto. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2016;69(01):1-2.
79. Pocock S, Bueno H, Licour M, Medina J, Zhang L, Annemans L, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. diciembre de 2015;4(6):509-17.
80. Aboyans A del G de TV, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol*. febrero de 2018;71(2):111.e1-111.e69.
81. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J*. mayo de 2004;147(5):830-6.

82. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* mayo de 2008;29(10):1275-82.
83. Systematic review of statins in sepsis: There is no evidence of dose response [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027747/>
84. London MJ, Schwartz GG, Hur K, Henderson WG. Association of Perioperative Statin Use With Mortality and Morbidity After Major Noncardiac Surgery. *JAMA Intern Med.* 1 de febrero de 2017;177(2):231-42.

