

Retos actuales en el diagnóstico y manejo del SCA en España

DIRECTOR

José A. Barrabés Riu

COORDINADORES:

Jaume Marrugat de la Iglesia

Javier Goicolea Ruigómez

Magda Heras Fortuny

Juan Miguel Ruiz-Nodar

José Alberto San Román Calvar

Gonzalo Barón Esquivias

Jaime Fernández de Bobadilla

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
Cardiología

AstraZeneca 

Ebook realizado por:



Con la colaboración de:



Título original:

Retos actuales en el diagnóstico y manejo del SCA en España © 2013

Sociedad Española de Cardiología

ISBN: 13 978-84-695-8616-7

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del copyright.

Fecha de elaboración del material: 2013.

Contenido

Introducción 5

Prólogo 7

Capítulo 1

Epidemiología y factores de riesgo

Evolución de la incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los últimos 30 años en España..... 9

Prevalencia y control de los factores de riesgo cardiovascular en España 31

Papel de los factores genéticos y otros biomarcadores en la estimación del riesgo y la prevención cardiovascular 51

Capítulo 2

La reperfusión en el IAMEST

Justificación de la necesidad de redes regionales de asistencia al IAMEST..... 91

Angioplastia primaria, eje de la reperfusión en el seno del IAM..... 111

Papel actual de la trombolisis en el tratamiento del IAMEST 141

Capítulo 3

Atención del paciente con SCASEST

Evaluación y manejo inicial en la Unidad de Dolor Torácico 165

Utilidad de los biomarcadores y de las escalas de riesgo..... 191

Estrategia invasiva: ¿a quién, cuándo y cómo? 207

Capítulo 4

Nuevos antitrombóticos en el tratamiento del SCA

Nuevos antiplaquetarios orales	239
Antiagregación y anticoagulación en el intervencionismo coronario.....	261
Manejo de los antitrombóticos en poblaciones especiales	285

Capítulo 5

Papel de las técnicas de imagen en la evaluación

Ecocardiografía basal	299
Ecocardiografía de estrés y SPECT	323
Cardio-TC y cardio-RM en el síndrome coronario agudo	355

Capítulo 6

Manejo del paciente al alta

Prevención secundaria. Papel del médico de familia.....	375
Rehabilitación Cardíaca.....	389
Aspectos laborales y médico-legales	405

Capítulo 7

Farmacoeconomía del manejo del SCA

Aspectos farmacoeconómicos del intervencionismo en el SCA	445
Aspectos farmacoeconómicos del uso de antiagregantes y anticoagulantes en el SCA	463
Gestión de recursos en el SCA	479

Contenidos audiovisuales	497
--------------------------------	-----

Introducción

El libro electrónico *‘Retos actuales en el diagnóstico y manejo del SCA en España’*, conocido en interno como *‘Proyecto WikiSCA’*, es una obra colectiva en la que han podido tomar parte los socios de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y aquellos profesionales de la salud no cardiólogos, interesados científicamente en las enfermedades cardiovasculares, que hayan acreditado su trayectoria en este campo. Dirigido por el Dr. José Barrabés, el proyecto consta de siete capítulos coordinados por los doctores Jaume Marrugat, Javier Goicolea, Magda Heras, Juan Miguel Ruiz-Nodar, José Alberto San Román, Gonzalo Barón y Jaime Fernández de Bobadilla.

El proceso de elaboración del ebook se dividió en dos fases:

1. En un primer término, cada coordinador de capítulo y los autores previamente seleccionados empezaron la redacción de sus textos bajo un entorno de escritura colaborativa o wiki. Ese trabajo se realizó en un espacio privado al que solo tuvieron acceso el director del ebook, el coordinador de capítulo y los autores correspondientes. Fechas: enero 2013 – abril 2013.
2. Seguidamente, se abrió la plataforma wiki a los socios de la SEC y el resto de coautores, para que pudieran enviar aportaciones y comentarios a los textos. El acceso se realizó mediante claves de usuario y contraseña individualizadas. Fechas: mayo 2013 – agosto 2013.

Ahora os presentamos el resultado de este trabajo colaborativo, cuyos coautores son acreedores de los correspondientes créditos de formación vía ISBN (ISBN-13 978-84-695-8616-7).

Coautores del ebook *‘Retos actuales en el diagnóstico y manejo del SCA en España’*

Almudena Aguilera, Guillermo Aldama, Roman J. Arnold, José Miguel Baena, Gonzalo Barón, José Barrabés, Juan Carlos Bonaque, Jaume Candell, Francisco José Chacón, José Díaz, Roberto Elosua, María Julia Eslava, Jaime Fernández de Bobadilla, Antonio Fernández-Ortiz, Montserrat Fitó, Elena Fortuny, Anna Funtikova, Javier Goicolea, José Juan Gómez de Diego, Teresa González-Alujas, María Grau, Magda Heras, Rosa Ana Hernández, Rosa-Maria Lidón, Esteban

López de Sá, Iñigo Lozano, María Luaces, Carla Lluís, Francisco Marín, Jaume Marrugat, José Luis Mestre, José Moreu, Julio Núñez, Juan Sebastián Peinado, Leopoldo Pérez de Isla, Inés Pérez Leal, Pablo Piñón, Rafel Ramos, Irene Román, Luis Rodríguez Padial, Nieves Romero, Juan Rondán, Juan Miguel Ruiz-Nodar, Ignacio Sainz, Luisa Salido, José Alberto San Román, Carlos Sánchez González, Juan Sanchis, Antoni Sicras, Antonio Tello, Nicolás Vázquez, José Miguel Vegas, Ana Viana, Rafael Vidal, Isidre Vilacosta.

Prólogo

Por su incidencia y gravedad, el síndrome coronario agudo (SCA) es una entidad de enorme importancia sanitaria. Además, es un campo de la medicina en constante evolución debido a los continuos avances que se producen tanto en el conocimiento de su fisiopatología como en su diagnóstico, prevención y tratamiento. Por este motivo, el SCA es un tema que merece ser revisado periódicamente y, en este sentido, la propuesta de Laboratorios AstraZeneca y la Sociedad Española de Cardiología de promover la elaboración de este libro fue muy pertinente.

Bajo la coordinación de siete profesionales del máximo prestigio en cada una de las áreas, en el libro se revisa la epidemiología y fisiopatología del SCA, el tratamiento de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la evaluación y manejo de los pacientes con SCA sin elevación del ST, los nuevos fármacos antitrombóticos, el papel de las técnicas de imagen en el estudio de los pacientes con SCA, el manejo de los pacientes al alta y algunos aspectos farmacoeconómicos del tratamiento del SCA.

En la era de comunicación electrónica y rápida diseminación de la información por internet en que vivimos, un atractivo adicional de esta obra puede ser su formato, totalmente novedoso en publicaciones de carácter científico en nuestro país. Se trata de un libro electrónico colaborativo, en el que las diferentes secciones y capítulos han sido elaboradas por autores con contrastada experiencia en cada uno de los temas, todos ellos del máximo nivel científico, y que posteriormente ha estado accesible en una herramienta wiki durante un tiempo limitado para permitir las colaboraciones de todos los autores interesados en contribuir. Creo sinceramente que el resultado ha sido inmejorable, tanto desde el punto de vista de los contenidos como de la presentación.

Quiero dar las gracias a los siete coordinadores de las diferentes secciones en que se ha estructurado el libro, a los más de 40 autores de los 21 capítulos y a los casi 20 editores de la segunda fase de la publicación electrónica por su esfuerzo y felicitarles por su excelente trabajo. También deseo agradecer al personal del Departamento TIC de la Sociedad Española de Cardiología –en particular a Fernando Fernández, Jesús de la Torre y Víctor Robledo– por su entusiasmo e inestimable ayuda en la edición de los materiales, sin los cuales este libro no

habría sido posible. Finalmente, quiero agradecer a Laboratorios AstraZeneca –representados para esta iniciativa por Inés Margalet y Francisco Poyato– y a la Sociedad Española de Cardiología el honor de haberme encargado dirigir este proyecto. Confío en que la ilusión y el esfuerzo dedicados a esta obra por todos los que hemos contribuido a su elaboración hayan valido la pena y que sea una herramienta de formación útil y atractiva para sus lectores.

Barcelona, 20 de septiembre de 2013

José A. Barrabés Riu

Unidad de Cuidados Cardiológicos Críticos, Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

(Dr. Jaume Marrugat de la Iglesia)

EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS EN ESPAÑA

Dres. Irene Román Dégano, Jaume Marrugat y María Grau

Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona

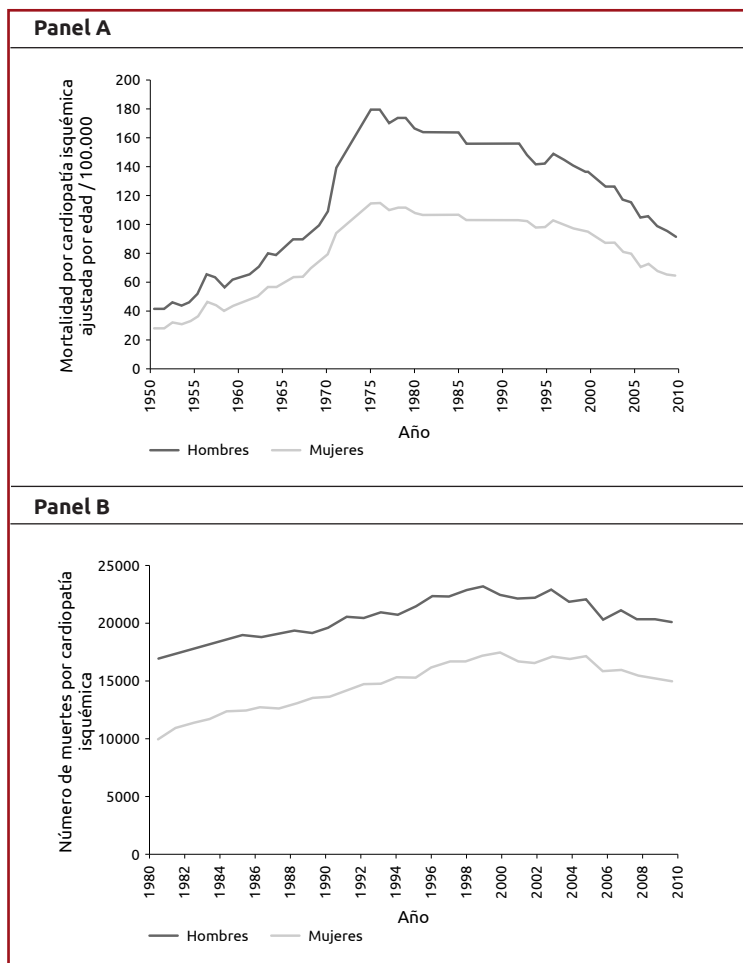
Los autores agradecen a Ana Funtikova del IMIM de Barcelona las tareas de edición de este capítulo

Repercusión clínica de las enfermedades cardiovasculares en España

El síndrome coronario agudo (SCA) es la manifestación clínica más frecuente y letal de la cardiopatía isquémica (CI)^{1,2}, que persiste como la principal causa de morbi-mortalidad en Europa y en el mundo. Se estima que produce 7,6 millones de muertes cada año, de las cuales, más de 2 millones ocurren en Europa y más de 740.000 en los países pertenecientes a la Unión Europea³. Aun así, la magnitud de la carga sanitaria que impone esta enfermedad varía con la latitud⁴. El SCA es la definición clínica utilizada para ordenar el manejo de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad, pero a efectos estadísticos se considera su desenlace al alta como angina inestable (AI) o infarto agudo de miocardio (IAM).

En España la tasa de mortalidad por CI por 100.000 habitantes ha decrecido suave pero persistentemente en los últimos 40 años (Figura 1, Panel A). Sin embargo, el número absoluto de muertes por CI aumentó entre 1980 y 2000 para iniciar un declive a partir de entonces (Figura 1, Panel B).

Figura 1. Tendencias en la mortalidad por CI en España⁵. Panel A: mortalidad por cardiopatía isquémica estandarizada por edad en el periodo 1950-2010 por sexo. Panel B: Número anual de muertes por cardiopatía isquémica en el periodo 1980-2010 por sexo.



En la actualidad, la CI es la primera y segunda causa individual de muerte en hombres y mujeres, respectivamente⁵. Las estimaciones señalaron que entre 1997 y 2005 ocurrirían en España unos 102.000 casos de IAM o AI anuales utilizando la definición anterior a 2000⁶. A partir de entonces se incluyó la medida de las tropoquinas, más sensible y específica que los marcadores enzimáticos usados hasta esa

fecha, para identificar necrosis de las células miocárdicas⁷. El reciente interés en conocer el impacto de la nueva definición de IAM sobre el número de casos y el nuevo enfoque clínico del diagnóstico de ingreso de SCA en sus dos modalidades más frecuentes (con y sin elevación del segmento ST) han conducido a nuevas estimaciones y proyecciones para los próximos años que sugieren que en 2013 habrá unos 115.752 casos de SCA en España (intervalo de confianza (IC) 95%= 114.822-116.687)⁸. De estos, 39.086 morirán durante los primeros 28 días tras el acontecimiento y 85.326 serán hospitalizados. Los diagnósticos más comunes al ingreso y al alta serán SCA sin elevación del segmento ST (56%), e IAM (81%), respectivamente. En 2021, el número de casos de SCA se situará en 109.772 en 2021 (IC 95%= 108.868-110.635) e irán en aumento hasta el año 2049 por causas demográficas, aunque podrían estabilizarse en la población de <75 años (Tabla 1)⁸.

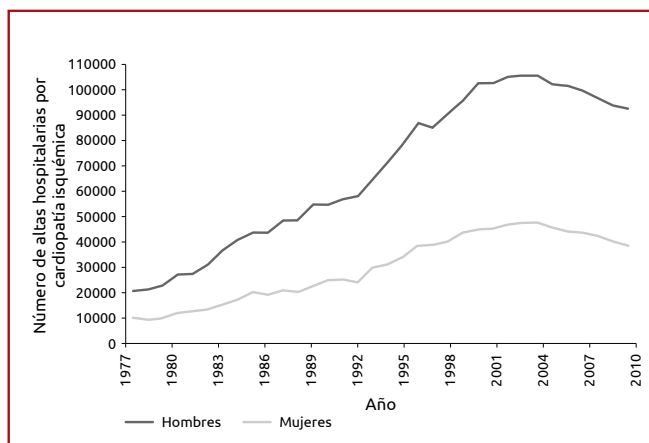
Tabla 1. Distribución estimada de los 85.326 síndromes coronarios agudos que se estima que se hospitalizarán en 2013 en la población española mayor de 24 años por tipo de síndrome coronario agudo y diagnóstico al alta, sexo y grupo de edad. Reproducido con permiso de Dégano IR, et al⁵.

SCA	25-74 años		>74 años		Total	
	IAM	AI	IAM	AI	IAM	AI
Hombres						
Elevación ST	17.405	462	5.373	215	22.778	677
Sin elevación ST	13.906	6.251	7.435	2.517	21.341	8.768
No-clasificable	912	325	1.211	262	2.123	587
Mujeres						
Elevación ST	3.710	167	5.179	100	8.889	267
Sin elevación ST	5.227	2.972	7.107	2.164	12.334	5.136
No-clasificable	413	175	1.519	319	1.932	494
Total						
Elevación ST	21.115	629	10.552	315	31.667	944
Sin elevación ST	19.133	9.223	14.542	4.681	33.675	13.904
No-clasificable	1.325	500	2.730	581	4.055	1.081

AI: angina inestable; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo. Se asume que el porcentaje de casos se distribuirá según lo descrito en el estudio MASCARA¹⁰.

En España, la tasa de incidencia por IAM permaneció relativamente estable durante las dos décadas previas al año 2000^{9,10}, periodo en el cual se implementó la nueva definición del IAM¹¹. En este mismo periodo de tiempo, el número de altas hospitalarias por CI se incrementó desde las 31.032 registradas en 1977 a las 152.190 en 2004 y se ha estabilizado con una ligera tendencia a disminuir desde entonces hasta llegar a las 129.944 en 2010 (Figura 2)⁵.

Figura 2. Número de casos de hospitalizados de infarto agudo de miocardio en el periodo 1970-2010 por sexo según el Instituto Nacional de Estadística⁵.



Probablemente, el crecimiento inicial se deba a varias razones: la implementación de la nueva definición del IAM^{12,13}; el incremento de la población de edad avanzada, con mayor tasa de incidencia de SCA que la población de menos edad⁵; y la mejora en la supervivencia después del IAM, lo cual fue incrementando el número de pacientes con CI en la población, los cuales requieren de mayor número de reingresos^{7,8,14}. Sin embargo, la estabilización del número de altas a partir de entonces tiene su explicación en el progresivo envejecimiento y el consiguiente aumento de la mortalidad de las primeras cohortes de supervivientes a los episodios iniciales de CI de los años 70 y 80. Como resultado, desde 2004 se observa una tendencia al re-equilibrio del número de casos incidentes y supervivientes por SCA en la población debido al envejecimiento progresivo de las cohortes de pacientes con IAM o AI que se incorporaron desde los años 70 que se traduce en la estabilización e incluso una ligera disminución de las

altas por CI que en buena parte están constituidas por reingresos. No podemos descartar que otros fenómenos hayan influido en esta situación, como el posible mejor manejo de la prevención secundaria de los casos prevalentes de CI que podrían traducirse en menos hospitalizaciones; o que el incremento en el uso de intervencionismo coronario en la fase aguda del SCA observado en los últimos años requiera menos reingresos para revascularizaciones electivas¹⁵.

Con el fin de poder hacer un uso racional y eficiente de los recursos disponibles, es esencial disponer de datos de calidad sobre el número esperado de casos y reingresos por SCA. Es preciso tener también en cuenta la complejidad de los pacientes, ya que se ha mostrado que el coste se incrementa con la gravedad de cada caso¹⁶. La prevención primaria de la CI es la estrategia más eficiente y efectiva para reducir el efecto menguante sobre los años potenciales de vida, dado el alto número de muertes prematuras que produce, y su abrumadora carga socio-sanitaria.

Epidemiología del síndrome coronario agudo/infarto agudo de miocardio en los últimos 30 años en España

La estimación de la incidencia, mortalidad y letalidad por SCA/IAM requiere de la existencia de registros poblacionales con metodología estandarizada que reúnan ciertas condiciones. Primero, la población de estudio debe tener una delimitación clara y fija a lo largo del tiempo. De esta manera, los indicadores epidemiológicos estimados podrán ser comparables. Segundo, la definición de la enfermedad de estudio debe ser estándar, válida, fiable, reproducible y debe permitir la comparabilidad de los resultados con otros estudios desarrollados en poblaciones diferentes. Finalmente, es preciso monitorizar todos los casos de SCA/IAM que acuden a todos los hospitales del área de estudio así como el transporte sanitario y considerar la validación de las causas de mortalidad con los boletines oficiales de defunción⁶.

Evolución de la incidencia del síndrome coronario agudo/infarto agudo de miocardio

En España, los datos de incidencia disponibles hasta la actualidad provienen de tres fuentes, enumeradas por orden de antigüedad. Primero, el estudio MONICA-

Catalunya, el cual formó parte de la colaboración internacional MONICA (Monitorización de tendencias y determinantes de la enfermedad cardiovascular [*Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*]) patrocinada por la OMS (Organización Mundial de la Salud [*World Health Organisation*]), monitorizó los IAM ocurridos entre 1985 y 1997 de un área de la provincia de Barcelona con aproximadamente 800.000 habitantes⁹. Entre 1990 y 2009, el registro poblacional REGICOR (Registro Gerundense del Corazón [*Registre Gironí del Cor*]) monitorizó los IAM que ocurrieron en los aproximadamente 600.000 habitantes de 6 comarcas de la provincia de Girona¹⁷. Por último, el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Cardíaca Aguda), desarrollado en los años 1997 y 1998, incluyó población de siete comunidades autónomas españolas con aproximadamente 8.000.000 habitantes¹⁸.

Según las estimaciones del estudio IBERICA, la tasa de ataque o incidencia acumulada en hombres y mujeres de 25 a 74 años fue de 207 (IC 95%: 175-252) y 45 (36-65) por 100.000, respectivamente. La diferencia entre el área con la menor incidencia (Girona, 175 por 100.000 hombres y País Vasco, 36 por 100.000 mujeres) y aquella con la mayor (Murcia, 252 y 65 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente) era aproximadamente del 50%¹⁸. A pesar de que estos resultados datan de los años 1997-98, el análisis de los registros MONICA-Catalunya y REGICOR ha mostrado una estabilidad en la incidencia de IAM en España en los últimos años^{9,10,18,19}. La tasa de ataque de IAM en la población de 35-74 años se mantuvo estable entre 1985 y 1997 según MONICA-Catalunya⁹. Sin embargo, el análisis por subgrupos de edad del registro poblacional REGICOR mostró que la tasa de ataque únicamente descendía significativamente en el grupo de 35-64 años y se mantenía estable en el grupo de 65-74 años indicando, probablemente, un retraso en la edad de aparición de la enfermedad en varones¹⁰.

La entrada en vigor de la nueva definición de IAM a partir del año 2000 supuso la adición de las troponinas como marcador diagnóstico de IAM¹¹. El resultado ha sido un incremento en la tasa de ataque debido a su mayor sensibilidad para la detección de la necrosis miocárdica^{12,13,20,21}. En el contexto del estudio REGICOR también se cuantificó este incremento, que se cifró en un 14% en hombres y del 28% en mujeres de 25 a 74 años y en 50% y 64% en mayores de 74⁸.

En el año 2008, la incidencia acumulada de IAM en individuos de 35-74 años en el estudio REGICOR fue de 257 y 70 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente¹⁹. Sin embargo, es importante destacar la entrada en vigor en España en el año 2006

de la primera ley de prevención del tabaquismo pasivo, por la cual se prohibió fumar en centros de trabajo. El resultado fue un descenso de entorno al 11% de la tasa de ataque de IAM en el periodo 2006-2008 comparado con el periodo 2002-2005¹⁹.

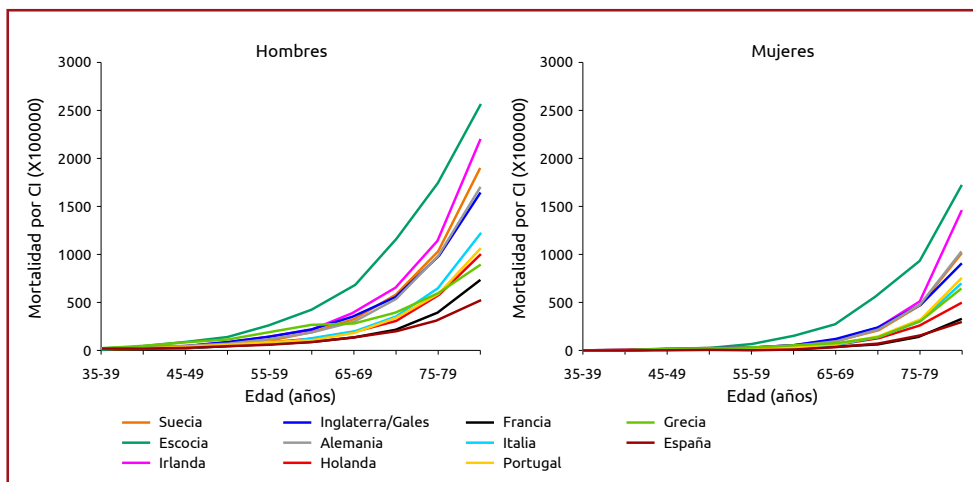
Los resultados de la colaboración internacional MONICA, en la cual participaron 38 poblaciones de 21 países diferentes, mostraron que la incidencia de IAM seguía un gradiente Sur-Norte entre los países de Europa. En este contexto, España presentaba una de las tasas de incidencia de IAM más bajas, con diferencias de hasta 4 órdenes de magnitud con los territorios del norte de Europa²². Aunque los datos del estudio MONICA son de hace 20 años, siguen siendo la comparación más reciente de incidencia de acontecimientos coronarios entre países europeos⁶.

Evolución de la mortalidad por síndrome coronario agudo/ infarto agudo de miocardio

En España, la mortalidad por IAM estandarizada por edad se situaba en 65 por 100.000 hombres y 27 por 100.000 en el año 2010. Sin embargo, el marcado descenso que esta tasa refleja en los últimos 40 años (43% hombres y 58% en mujeres) (Figura 1, Panel A)⁵, se acompañó de un incremento en el número de muertes por CI en el periodo 1980-2000 (Figura 1, Panel B)⁵. Esta situación paradójica se explica por el progresivo proceso de envejecimiento al cual están sometidas las sociedades de los países desarrollados, la cual se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular medio poblacional^{7,8}. De esta manera se explica el descenso observado en las cifras de mortalidad por IAM estandarizadas por edad, a pesar de que la mortalidad específica en los grupos de mayor edad aumentara.

A nivel europeo, la mortalidad por CI también sigue un gradiente Sur-Norte similar al descrito previamente para la incidencia (Figura 3)^{4,24,25}.

Figura 3. Mortalidad por cardiopatía isquémica en algunos países europeos: tasas específicas por grupos de edad de 5 años (2007)⁴. CI: cardiopatía isquémica.



El análisis de las tendencias seculares mostró un descenso en la mortalidad por CI en los países del norte y centro de Europa (Figura 4, Paneles A y B). La intensidad de la reducción de la mortalidad en este periodo de 30 años fue, sin embargo, mucho menor en los países del sur de Europa comparados con el norte y el centro, ya que aquellos partían de cifras de mortalidad por CI tres o cuatro veces inferiores (Figura 4, Panel C). Por último, los países del este de Europa mostraron una tendencia al alza en la mortalidad por CI (Figura 4, Panel D)²⁶.

Figura 4. Mortalidad por cardiopatía isquémica en Europa entre 1980 y 2010 (estadísticas de la *British Heart Foundation*)²⁶; Panel A: países del norte de Europa. Panel B: países del centro de Europa.

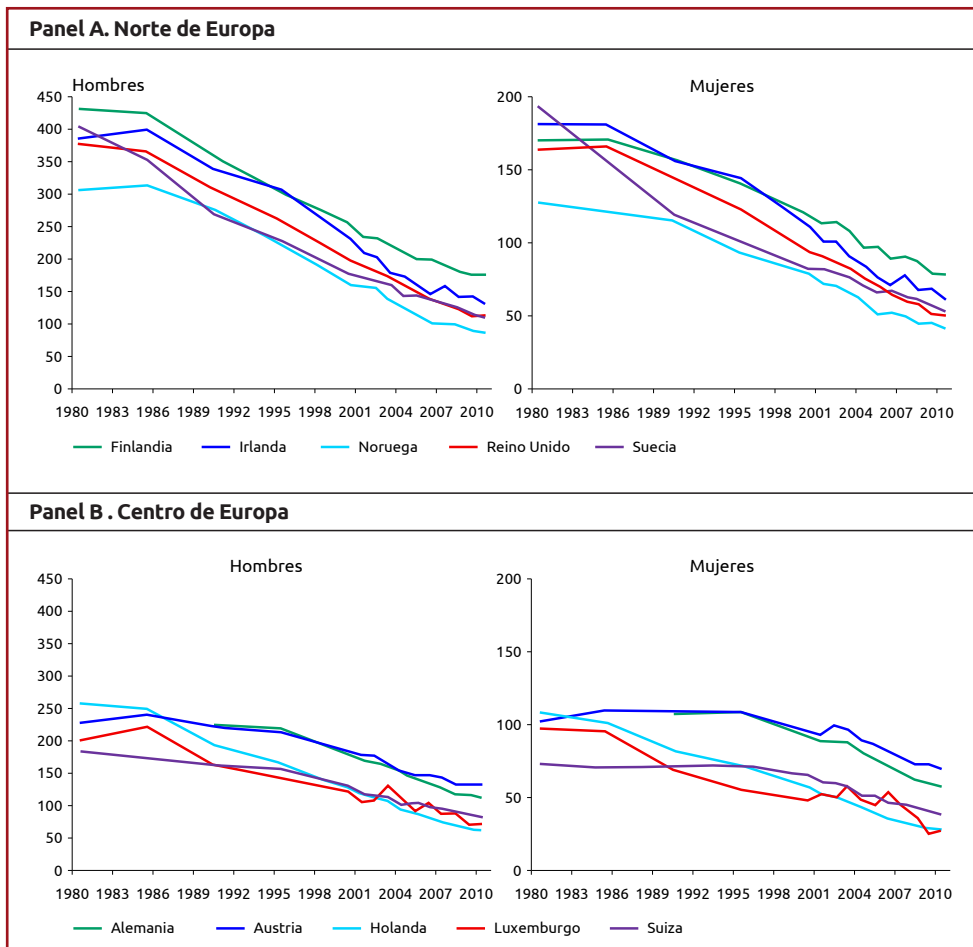
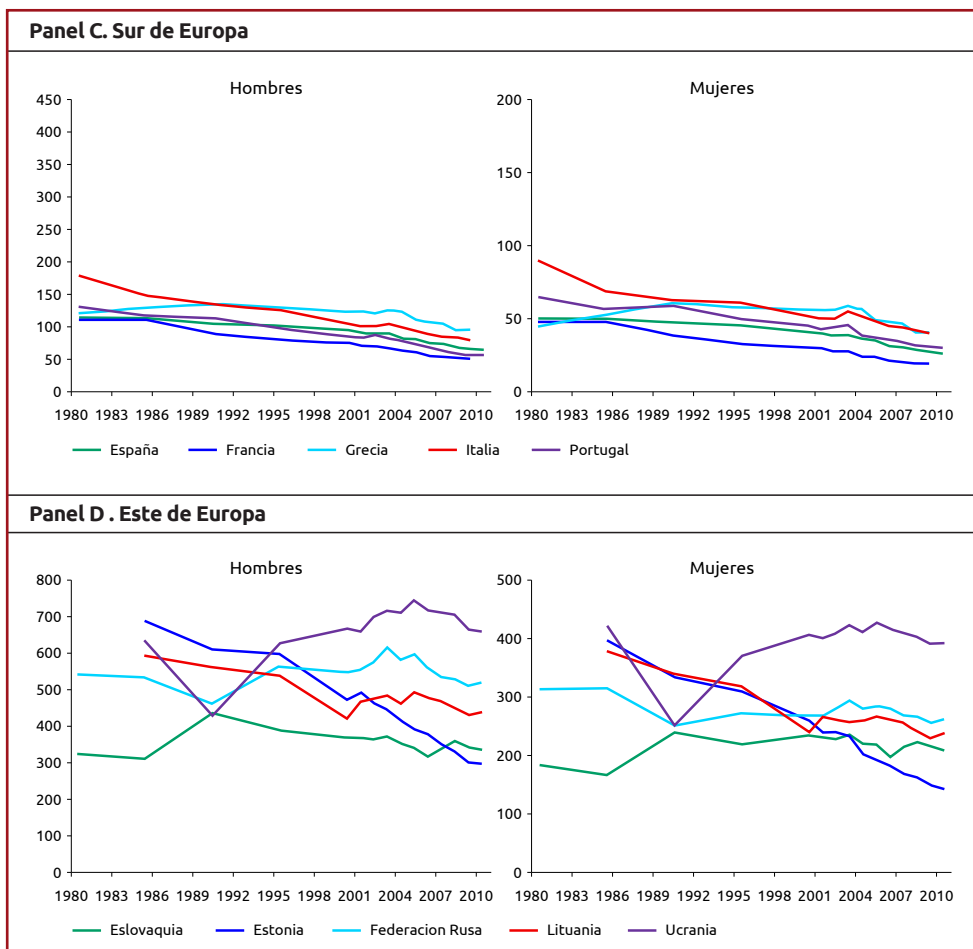


Figura 4B. Mortalidad por cardiopatía isquémica en Europa entre 1980 y 2010 (estadísticas de la *British Heart Foundation*)²⁶: Panel C: países del sur de Europa. Panel D: países del este de Europa. Gráficos de la izquierda, varones; gráficos de la derecha, mujeres.



El modelo IMPACT se derivó con el fin de conocer la contribución de la prevención primaria y los tratamientos de la fase aguda en el llamativo descenso de la mortalidad por CI observado en diferentes países del mundo en los últimos 30 años. La aplicación de este modelo a la población española mostró que el 50% del descenso en la mortalidad se podía atribuir a la prevención primaria mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular y el 47% al tratamiento de la CI en fase aguda²⁷.

Evolución de la letalidad por síndrome coronario agudo/ infarto agudo de miocardio

Los datos procedentes de registros poblacionales de IAM desarrollados en España en las últimas tres décadas, también han permitido analizar la evolución de la letalidad poblacional. En los años 90, este indicador se situaba en un alarmante 40% según estimaciones del registro poblacional REGICOR¹⁰. La comparación internacional MONICA, desarrollada en los años 1985-1997, mostró cifras similares a las descritas en el estudio REGICOR. En la mayoría de las 38 cohortes participantes la letalidad poblacional oscilaba entre el 40% y el 60%, y solo destacaba las altas cifras encontradas en Polonia (>80%)⁶. Sin embargo el estudio IBERICA, desarrollado con posterioridad (años 1997-98) en 7 comunidades autónomas, indicó una mejora de la letalidad poblacional situándose entonces en torno al 32%¹⁸. Esta reducción se ha confirmado en la primera década del siglo XXI a partir de los resultados del registro REGICOR donde la letalidad poblacional fue del 24%¹⁹.

La mortalidad por IAM en pacientes hospitalizados a corto (28-30 días), medio (6 meses) y largo plazo (2 años) se ha analizado gracias a la existencia de diferentes registros hospitalarios españoles desarrollados en las últimas tres décadas. En primer lugar, el registro hospitalario de IAM REGICOR incluye desde 1978 todos los pacientes ingresados en el Hospital Universitario Josep Trueta de Girona con diagnóstico de primer IAM con onda Q¹⁷. Por su parte, los registros PRIAMHO I y II (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario) incluyeron a los pacientes con IAM con y sin elevación de ST ingresados en la unidad coronaria de 47 hospitales españoles en los años 1994 y 1995 (PRIAMHO I) y de 81 en el año 2000 (PRIAMHO II)^{28,29}. Por último, el estudio MÁSCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) registró en los años 2004 y 2005 todo el espectro de pacientes con SCA con y sin IAM e independientemente del ingreso en la unidad coronaria³⁰.

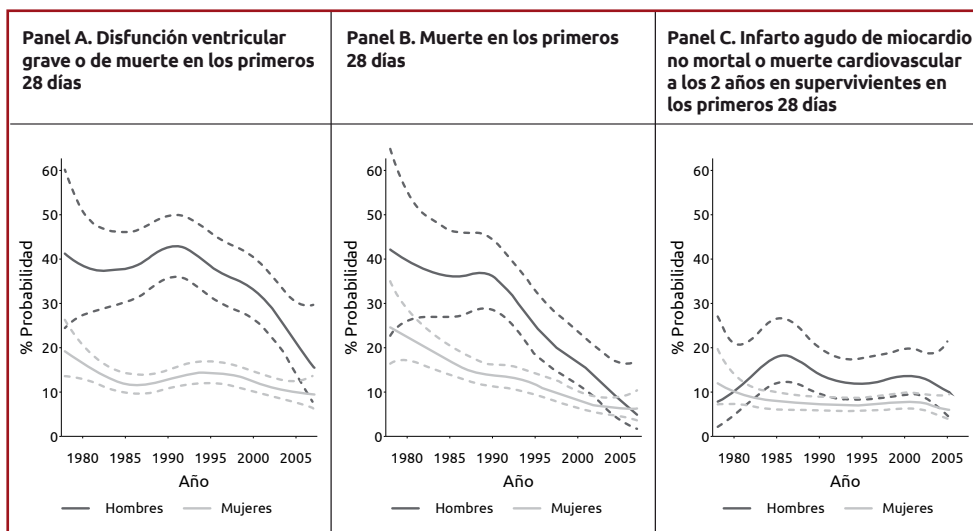
El análisis de los aproximadamente 3.900 pacientes con diagnóstico de IAM con onda Q incluidos en el registro hospitalario REGICOR entre 1978 y 2007 mostró un descenso significativo de la mortalidad a corto plazo (28 días) (16,6% AL 4,7%)³¹. Este descenso se observaba en las primeras 24 horas tras el IAM y en el periodo de 24 horas a 28 días³¹. Cabe destacar que esta reducción fue especialmente llamativa en las mujeres, cuya letalidad a 28 días era mayor al 40% en 1978 y se situó por debajo del 10% en el año 2007 (Figura 5, Paneles A y B)³². De manera similar, el análisis conjunto de los casi 10.000 pacientes hospitalizados con diagnóstico de IAM con elevación de ST incluidos en los registros PRIAMHO I, II y MASCARA entre 1995 y 2005 mostró

un descenso en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por SCA con elevación del segmento ST del 38% a 28 días y del 58% a 6 meses¹⁵. A escala europea, el estudio *Euro Heart Survey* estimó un descenso medio en la mortalidad a 30 días de pacientes hospitalizados por SCA del 15% entre los años 2000 y 2004³³.

Algunas publicaciones han señalado la reducción en la letalidad hospitalaria a corto plazo que ha supuesto la entrada en vigor de la nueva definición de IAM¹³, a expensas sobre todo del menor riesgo de fallecer a los 30 días que presentaban los individuos diagnosticados con la nueva definición²¹.

Por último, la letalidad a largo plazo no mostró un descenso significativo en hombres y mujeres incluidos en el registro REGICOR en el periodo 1978-2007 (Figura 5, Panel C)³².

Figura 5. Pronóstico en el seguimiento a 28 días y 2 años de individuos que han sufrido un infarto agudo de miocardio³²: Panel A: Cambios en la probabilidad de desarrollar disfunción ventricular grave o de muerte en los primeros 28 días tras un infarto agudo de miocardio por sexo; Panel B: Cambios en la probabilidad de muerte en los primeros 28 días tras un infarto agudo de miocardio por sexo; Panel C: Cambios en la probabilidad de desarrollar un infarto agudo de miocardio no mortal o muerte por causa cardiovascular a los dos años en supervivientes en los primeros 28 días de un primer infarto agudo de miocardio entre 1978 y 2007. Los modelos se han ajustado por edad, sexo, gravedad (localización del infarto agudo de miocardio) y comorbilidad (hipertensión, diabetes, consumo de tabaco y angina previa).



Estos resultados coinciden con los del registro de Olmsted County, Minnesota (Estados Unidos), donde tampoco se encontró una mejora en la supervivencia a 5 años en individuos hospitalizados por un IAM entre 1987 y 2006²¹. Esto indicaría que los mayores beneficios en el pronóstico del SCA se obtienen en el manejo en fase aguda y que a largo plazo la prevención secundaria ha producido escasas mejoras en las tasas de recurrencias.

Factores determinantes del pronóstico del síndrome coronario agudo

El número de supervivientes a un IAM está en continuo ascenso en nuestro país como consecuencia de la estabilización de la tasa de incidencia durante las últimas décadas y el descenso significativo de la letalidad a corto (28-30 días) y medio plazo (6 meses)^{10,15,31}. El progresivo envejecimiento de nuestra sociedad⁵ influye también en el aumento progresivo de la prevalencia de CI, ya que la mayoría de casos ocurren en individuos mayores de 55 años^{7,8}.

Efecto de los tratamientos en la fase aguda en el pronóstico del infarto agudo de miocardio

La disponibilidad de datos procedentes de registros hospitalarios españoles de IAM desarrollados en las últimas tres décadas (REGICOR¹⁷, PRIAMHO I y II^{28,29} y MASCARA³⁰) ha permitido el análisis de los factores asociados a la mejora en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes hospitalizados por esta causa.

Los factores significativamente asociados a esta reducción en la mortalidad en el análisis comparativo de los estudios PRIAMHO I, II y MASCARA fueron: la terapia de reperfusión y su precocidad y la administración durante el ingreso en la unidad coronaria de medicación antitrombótica, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (iECA)/antagonistas del receptor de AT-1 de la angiotensina II (ARA-II)¹⁵. Estos resultados fueron similares a los obtenidos a partir del análisis de datos procedentes de registros hospitalarios de Estados Unidos^{34,35} y Suiza³⁶.

Por su parte, la realización de procedimientos invasivos (p. ej. angiografías y angioplastias coronarias, particularmente la expansión del uso de la angioplastia primaria en la última década) ha tenido también un efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes con SCA³⁷. De hecho, la disponibilidad de unidad de cateterismo local en hospitales terciarios se ha asociado a un incremento en el número y precocidad en la realización de estos procedimientos y a reducciones en la mortalidad cardiovascular a 30 días tras el IAM³⁸.

Diversas publicaciones han señalado la optimización del tratamiento de los pacientes que llegan vivos a los hospitales españoles. Mientras que la gravedad de los casos se ha mantenido a lo largo del tiempo, el porcentaje de uso de tratamientos de eficacia probada aumentó en los últimos 30 años^{29,31}. Se ha estimado una reducción del 51% en la letalidad a 28 días en pacientes admitidos en un centro sanitario por un primer IAM observada entre los quinquenios 2003-2007 y 1978-1982 atribuible al efecto del tratamiento farmacológico³¹. En esta misma línea, Peterson et al. explicaban la disminución de mortalidad de en torno al 22% observada en el NRM (National Registry of Myocardial Infarction) americano a partir de una mejor aplicación de las guías de práctica clínica³⁹.

Por último, la administración de fármacos al alta (antiagregantes, bloqueadores-beta e hipolipemiantes), base de la prevención secundaria, explicaba la reducción observada en la mortalidad a medio plazo (6 meses) en pacientes con IAM con elevación ST¹⁵.

Diferencias por sexo en el pronóstico del infarto agudo de miocardio

Durante los años 90, un buen número de publicaciones científicas basadas en el análisis de registros hospitalarios describían una situación paradójica: a pesar de que tasa de incidencia de IAM era inferior en las mujeres que en los hombres, la letalidad a corto plazo era mucho mayor en las primeras⁴⁰⁻⁴⁴. Los datos del estudio REGICOR muestran que en 1978, en torno al 40% de las mujeres ingresadas en un hospital por un IAM fallecían, mientras que la mortalidad en los hombres era del 20%³². Las razones de esta desventaja nunca se han aclarado, aunque se ha argumentado que el hecho de que las mujeres sean unos 10 años mayores a la presentación de su primer IAM, de la mayor gravedad de la patología cuando afecta a las

mujeres, la terapia menos intensa y el mayor tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital o la dificultad del diagnóstico del IAM en las mujeres, sin duda influyen en su peor pronóstico en fase aguda⁴⁵.

El análisis de todos los casos de IAM con onda Q del registro hospitalario REGICOR diagnosticados entre 1978-2007 ha permitido observar una mejoría en el pronóstico de IAM a corto plazo, que en el caso de las mujeres era especialmente llamativa. Así, en el año 2007 no existían diferencias significativas por sexos en el pronóstico a corto plazo tras un IAM³². De hecho, el sexo femenino no formó parte del grupo de factores de riesgo de mortalidad a 6 meses detectados el análisis comparativo de los estudios PRIAMHO I, II y MASCARA¹⁵. Por último, en el análisis de pronóstico a 2 años de la cohorte REGICOR, el riesgo de reinfarcto o muerte cardiovascular aumentó en el sexo femenino (hazard ratio=1,40, intervalo de confianza 95%= 1,02-1,91) sobre todo a expensas de los casos registrados antes del año 1995, ya que no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos en los casos registrados con posterioridad³².

Pronóstico del infarto agudo de miocardio asociado al desarrollo de insuficiencia cardiaca

Los diferentes procedimientos empleados para conseguir una revascularización precoz han incrementado la supervivencia por IAM, en algunas ocasiones, a costa de que los supervivientes presenten gran cantidad de tejido miocárdico afectado. A pesar de que la incidencia de insuficiencia cardiaca post-IAM ha descendido en los últimos años⁴⁶, se estima que el 30-45% de los pacientes inmediatamente después de haber sufrido un IAM desarrollarán insuficiencia cardiaca⁴⁷.

El efecto deletéreo de la insuficiencia cardiaca en el pronóstico del IAM se ha observado en diversos ensayos clínicos. En pacientes con SCA con elevación de ST, la insuficiencia cardiaca confería 4 veces más riesgo de morir en los primeros 30 días tras el IAM en más de 15.000 pacientes sometidos a trombólisis (18,9 vs. 3,1; p-valor <0,001)⁴⁸ y en los participantes de 4 ensayos clínicos sobre fibrinólisis (8% vs. 2%)⁴⁹. Los resultados del registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) mostraron un riesgo de morir a 6 meses tras un IAM con o sin elevación ST, 3 veces mayor para aquellos individuos con insuficiencia cardiaca, comparados con los que no presentaban esta complicación (8,5% vs. 2,8%;

p-valor <0,001)⁵⁰. Los resultados al año, también confirman el mayor riesgo en individuos con insuficiencia cardiaca (25,2% vs. 5,3%; p-valor < 0,001)⁴⁸.

Estrategias de prevención secundaria del síndrome coronario agudo

En España, como en la mayor parte de países occidentales, la mortalidad por CI descende desde finales de los años 70⁵ (Figura 1, Panel A). Este descenso se debe al efecto de la prevención primaria sobre la mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular, el efecto de los tratamientos en fase aguda de la enfermedad y a la prevención secundaria en pacientes que ya han presentado un acontecimiento coronario²⁷. Esta última estrategia incluye la optimización del perfil de factores de riesgo y tratamientos e intervenciones terapéuticas que pueden modificar la historia natural de la enfermedad. Mientras que la prevención primaria reduciría la incidencia de nuevos acontecimientos coronarios, la secundaria, haría lo mismo con el número de acontecimientos recurrentes. Sin embargo, el marcado descenso observado en la mortalidad a 28 días ha podido evitar un buen número de muertes en la fase aguda de la enfermedad y retrasarlas a los 2 años siguientes. De hecho, la mortalidad a 2 años en individuos que habían sobrevivido a un IAM apenas ha sufrido modificaciones entre 1978 y 2007³². Los resultados del estudio REGICOR muestran que la diabetes (hazard ratio=1,34; intervalo de confianza 95%= 1,03-1,74) y la hipertensión (hazard ratio=1,39; intervalo de confianza 95%= 1,09-1,78) se asociaron significativamente con el riesgo de muerte por causa cardiovascular o de sufrir un reinfarto o durante los 2 años posteriores a un primer IAM³². Esta estabilidad observada en el pronóstico a largo plazo, particularmente en las últimas dos décadas, constata la necesidad de seguir trabajando en incentivar campañas y estrategias de prevención secundaria de la CI, para así evitar la aparición de complicaciones en personas que ya han sufrido un SCA o IAM previo.

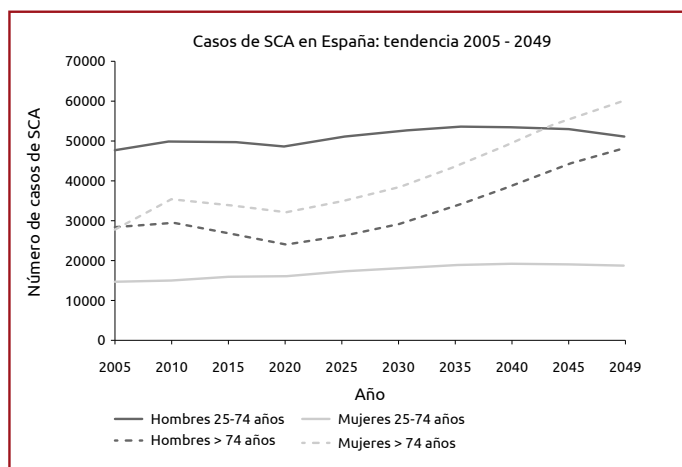
Repercusión económica

Los informes de la *British Heart Foundation* señalaron que en 2010 las enfermedades cardiovasculares suponían en Europa un gasto en servicios de salud de 112 billones de euros, representaban el 10% de los totales costes de salud y 223

euros per cápita. Por su parte, las cifras delimitadas al SCA eran de 25 billones de euros, es decir, el 2% del total de los costes de salud o 49 euros per cápita. Además, este gasto se incrementó un 2% entre 2006 y 2010²⁶. En España, el Ministerio de Sanidad estimó el coste anual de la CI en 326.140.000 euros: de los cuales 116.920.000 euros eran costes directos y 209.220.000 euros indirectos en el año 2006⁵¹.

Las estimaciones apuntan un aumento del número de casos de SCA entre los años entre 2013 y 2049 en España⁸. El análisis por subgrupos de edad ha mostrado una estabilización en el número de SCA en el grupo de 25 a 74 años, y un aumento significativo en los mayores de 74 años (55.947 y 107.910 SCAs en 2013 y 2049, respectivamente) (Figura 6)⁸.

Figura 6. Casos de síndrome coronario agudo proyectados en el periodo de tiempo 2005-2049 por edad y sexo⁸. SCA: síndrome coronario agudo.



La razón de este incremento es el envejecimiento progresivo de la población proyectado para este periodo de tiempo, en el cual el grupo de 25 a 74 años aumentará un 9%, mientras que el grupo de mayores 74 años lo hará en un 110%⁵. Sin duda, este incremento de casos se traducirá en mayor gasto sanitario. Se ha cuantificado que los costes médicos directos en España durante el primer año después del diagnóstico de SCA eran de 1 billón de euros⁵². Se estima que gran

parte del incremento del gasto sea a expensas de la estancia hospitalaria, no solo por el mayor número de acontecimientos proyectados, sino también por el incremento del subtipo de SCA sin elevación de ST^{8,20} el cual suele causar más recurrencias isquémicas y otras complicaciones⁵³. Otra parte importante del gasto será debida al incremento en el número de procedimientos de revascularización como resultado de la aplicación de las actuales guías de práctica clínica, las cuales recomiendan llevar a cabo una estrategia invasiva lo antes posible tras el diagnóstico^{53,54}.

Este incremento del número de SCA y de sus costes asociados estimado para las próximas décadas podría no ser tan elevado si se implementaran medidas de prevención en la población. Así, la reducción en la prevalencia de determinados factores de riesgo como la presión arterial sistólica, la concentración de colesterol y la obesidad podrían amortiguar el incremento del número de acontecimientos coronarios esperado⁵⁵.

Bibliografía

- ¹ Cequier A. El registro MASCARA desenmascara la realidad asistencial del manejo de los síndromes coronarios agudos en España. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:793-6.
- ² Botnar RM. Coronary plaque characterization by T(1)-weighted cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:729-30.
- ³ World Health Statistics. World Health Organization; 2013.
- ⁴ Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:56-62.
- ⁵ Instituto Nacional de Estadística (INE). INEbase, 2013.
- ⁶ Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- ⁷ Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.

- ⁸ Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 2005 y 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013 (En prensa).
- ⁹ Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Montere D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.
- ¹⁰ Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56.
- ¹¹ Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation*. 2003;108:2543-9.
- ¹² Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, Mustonen J, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J*. 2005;26:1719-25.
- ¹³ Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, Kline-Rogers EM, Smith DE, Eagle KA, et al. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2002;162:1585-9.
- ¹⁴ Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al; MASCARA study research team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
- ¹⁵ Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
- ¹⁶ Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, et al; APTOR Trial Investigators. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. *J Interv Cardiol*. 2012 ;25:19-27.
- ¹⁷ REGICOR, Registre Gironí del Cor; 2013.
- ¹⁸ Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831-839.
- ¹⁹ Agüero F, Dégano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence mortality and case-fatality in a population-based registry: the REGICOR Study. *Plos One*. 8: e53722.

- 20 Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation*. 2006;114:790-7.
- 21 Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121:863-9.
- 22 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
- 23 Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1079-85.
- 24 Allender S. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2008 edition.
- 25 Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:333-50.
- 26 *Heart statistics*. British Heart Foundation; 2013.
- 27 Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
- 28 Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:767-75.
- 29 Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
- 30 Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
- 31 Sala C, Grau M, Masia R, Vila J, Subirana I, Ramos R, et al. Trends in Q-wave acute myocardial infarction case fatality from 1978 to 2007 and analysis of the effectiveness of different treatments. *Am Heart J*. 2011;162:444-50.
- 32 Grau M, Sala C, Sala J, Masia R, Vila J, Subirana I, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:847-55.

- ³³ Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-93.
- ³⁴ Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
- ³⁵ Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156:1026-34.
- ³⁶ Radovanovic D, Erne P. AMIS Plus: Swiss registry of acute coronary syndrome. *Heart*. 2010;96:917-21.
- ³⁷ Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
- ³⁸ Bosch D, Masia R, Sala J, Vila J, Ramos R, Elosua R, et al. Effect of opening a new catheterization laboratory on 30-day and 2-year survival rates in myocardial infarction patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:96-104.
- ³⁹ Peterson ED, Shah BR, Parsons L, Pollack CV Jr, French WJ, Canto JG, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156:1045-55.
- ⁴⁰ MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:729-35.
- ⁴¹ Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999;341:217-25.
- ⁴² Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA*. 1998;280:1405-9.
- ⁴³ Marrugat J, Gil M, Masiá R, Sala J, Elosua R, Antó JM. Role of age and sex in short-term and long term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:487-93.

- ⁴⁴ Marrugat J, García M, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Zurriaga O, et al. Short-term (28 days) prognosis between genders according to the type of coronary event (Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris). *Am J Cardiol.* 2004;94:1161-5.
- ⁴⁵ Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561-75.
- ⁴⁶ Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol.* 2003;157:1101-7.
- ⁴⁷ Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol.* 2006;97(10A):13F-25F.
- ⁴⁸ Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, et al. Severity of heart failure, treatments, and outcomes after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1702-10.
- ⁴⁹ Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, Battler A, Harrington RA, Vahanian A, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J.* 2003;145:73-9.
- ⁵⁰ Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
- ⁵¹ Ministerio de Sanidad y Consumo. Resumen de Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2006.
- ⁵² Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:495-503.
- ⁵³ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
- ⁵⁴ Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45.
- ⁵⁵ Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med.* 2011;124:827-33.

PREVALENCIA Y CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA

Dr. José Miguel Baena Díez*

Dr. Rafael Ramos**

Dr. Carlos Sánchez González***

**Centro de Salud La Marina, IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut, y CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III*

***Unitat de Recerca d'Atenció Primària Girona, IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut, y Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina de la Universitat de Girona*

****Unidad de Gestión de Cardiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario de Huelva*

Importancia de los factores de riesgo cardiovascular y su relación con la morbimortalidad

La arteriosclerosis es una compleja enfermedad crónica determinada por una combinación de múltiples factores. En las últimas décadas se han aportado evidencias consistentes sobre la relación causal de algunos factores de riesgo (FR) cardiovascular¹. Entre las personas que padecen cardiopatía isquémica (CI), la exposición previa a los principales FR cardiovascular se observa en más del 80%² y explica alrededor del 75% de la incidencia de CI³. En cambio ante la ausencia de dichos FR la mortalidad a largo plazo se reduce considerablemente⁴. Entre los FR cardiovascular de mayor importancia se encuentran la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial (HTA), el consumo de tabaco, la diabetes y la obesidad.

Numerosos estudios observacionales han demostrado una fuerte asociación dosis-respuesta entre la presión arterial y el riesgo de CI⁵. Incluso en individuos normotensos, los niveles óptimos de presión arterial (<120 mmHg sistólica y/o <80 mmHg diastólica) se asocian a un menor riesgo de CI que los niveles normales-altos (130-139 mmHg sistólica y/o 85-89 mmHg diastólica)⁶. Por otro lado, los ensayos clínicos han demostrado que una reducción de la presión arterial en individuos con HTA se asocia a una reducción de riesgo de CI⁷.

El consumo de tabaco se ha demostrado como un contribuidor inequívoco a la aparición de numerosas enfermedades y en particular la CI⁸. Esta asociación también es dosis dependiente y se ha observado en hombres y mujeres. Además, también existe evidencias que la exposición pasiva al tabaco también incrementa un 30% la CI⁹. Estudios observacionales sugieren que la cesación del consumo de tabaco comporta una importante reducción de riesgo de mortalidad por CI¹⁰ y el riesgo de muerte súbita¹¹ a cualquier edad y tanto en prevención primaria como secundaria¹². Consecuentemente, el riesgo de sufrir un acontecimiento coronario se reduce en 5 años a niveles similares a los individuos que no han fumado nunca¹³.

La presencia de diabetes incrementa el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria entre 2 y 4 veces¹⁴. Este incremento es superior en las mujeres que en los hombres¹⁵. También la presencia de una glicemia basal alterada (*impaired fasting glucose*) se ha asociado a un incremento de riesgo de enfermedad cerebrovascular y CI¹⁶. Aunque el riesgo de los pacientes que presentan diabetes no se puede considerar equivalente a los pacientes que tienen antecedentes de CI¹⁷, existe controversia sobre cómo considerar el riesgo de estos pacientes¹⁸. Por otro lado, la presencia de diabetes se ha asociado a un incremento moderado en la incidencia de varios tipos de cáncer¹⁹.

El sobrepeso y la obesidad son también FR independientes de mortalidad por cualquier causa²⁰, de enfermedades cardiovasculares²¹ y de otras alteraciones metabólicas como la diabetes tipo 2²², la dislipemia y la HTA²³.

Los estudios epidemiológicos muestran una clara relación entre las cifras de colesterol total en suero y el riesgo cardiovascular²⁴ e indican que los cambios de las concentraciones de colesterol debidos a la aplicación de intervenciones²⁵ se asociaban a cambios de la tasa de incidencia de CI. Una reducción del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de CI de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años²⁶. Este aspecto es especialmente relevante dado el progresivo envejecimiento de la población. También el colesterol de las HDL (c-HDL) es un factor importante relacionado con la aterosclerosis. Se calcula que un aumento de 1 mg/dl en la concentración de c-HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres²⁷. El papel de los triglicéridos como FR independiente de CI ha sido siempre controvertido y, aunque se ha presentado alguna evidencia convincente sobre la asociación, hay algunas dudas acerca del carácter causal de la relación observada²⁸.

Por último, existe relación entre el sedentarismo y la CI²⁹. El riesgo relativo de muerte por CI en un individuo sedentario en comparación con un individuo activo es de 1,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-2,2)²⁹.

Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en España

Aunque España se considera un país de bajo riesgo cardiovascular por su mortalidad e incidencia de CI comparada con otros países europeos, especialmente en lo referente al RC³⁰, este “bajo riesgo” no se correlaciona con una baja prevalencia de FR cardiovascular, puesto que, como veremos a continuación, la prevalencia de FR cardiovascular dista mucho de ser considerada como baja. Las principales fuentes de información de que disponemos son diversos estudios epidemiológicos y las diferentes encuestas de salud, aunque los datos de estas últimas son autodeclarados. Comentaremos los tres principales trabajos de revisión o multicéntricos sobre el tema: la revisión sistemática de Medrano et al³¹ y los estudios colaborativos ERICE³² y DARIOS³³, realizados mediante un análisis agregado de diversos estudios transversales. El primero es una revisión sistemática de estudios epidemiológicos realizados en España hasta el año 2003, mayoritariamente en la década de los años 90³¹. El segundo³² incluye estudios realizados entre los años 1992 y 2001, pero a diferencia del estudio de Medrano et al³¹ se han agregado los datos individuales de los estudios componentes, aportando por tanto mucha más información. El tercero³³ es similar al anterior metodológicamente, pero con estudios realizados en la primera década del siglo XXI. Los resultados principales de estos estudios se resumen por sexos en las Tablas 1 y 2. Los criterios utilizados para definir los FR fueron:

- Tabaquismo: consumo de cualquier cantidad de tabaco a diario.
- Hipercolesterolemia: colesterol total ≥ 250 mg/dl o consumo de hipolipemiantes (excepto en el estudio de Medrano et al³¹ que no tuvo en cuenta su consumo).
- Hipertensión arterial: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg o consumo de antihipertensivos (excepto Medrano et al³¹ que tampoco consideró dicho consumo).
- Diabetes mellitus: glucemia basal ≥ 126 mg/dl o consumo de hipoglicemiantes (también excepto en el estudio de Medrano et al³¹ que de nuevo no tuvo en cuenta su consumo).
- Obesidad: índice de masa corporal ≥ 30 .

Revisión sistemática de Medrano et al³¹

Se trata de un trabajo que determinó la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular mediante una revisión sistemática de estudios transversales realizados entre 1990 y 2003, sin limitaciones por edad³¹. De hecho, esta es su principal limitación, ya que incluye estudios desde los dos años de edad, aunque mayoritariamente son en población adulta. Al no poder analizar los datos de manera individual no dispone de prevalencias por estratos de edad (tan solo proporciona datos en pacientes mayores de 60 años), ni ha podido estandarizar las prevalencias, dificultando las comparaciones con otros trabajos. Tampoco ha tenido en cuenta el consumo de fármacos, que habitualmente definen por sí mismos diversos factores de riesgo. Sin embargo el tamaño muestral es elevado (139.954 personas) y proporciona una elevada precisión de las estimaciones.

En varones destaca (Tabla 1) la elevada prevalencia de tabaquismo (40,7%), seguida de la HTA (35,6%), especialmente en mayores de 65 años, donde llega a ser del 66,7% en ambos sexos. Es de destacar asimismo la elevada prevalencia de diabetes mellitus (12,5%), que ya empezaba a tener una tasas alarmantemente altas en la última década del siglo pasado.

Tabla 1. Principales estudios en España sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en varones.

Factor de riesgo	RS^a Medrano MJ Cualquier edad	ERICE^c >18 años	DARIOS^d 35-74 años
Tabaquismo	40,7 (37,5-44,0)	35,9 (34,9-36,9)	33 (32-35)
Hipercolesterolemia (250 mg/dl)	20,4 (16,2-24,5)	19,2 (18,3-20)	43 (38-48)
Hipertensión (140/90 mm Hg)	35,6 (27,0-44,3)	48,5 (47,5-49,6)	47 (42-51)
Diabetes mellitus (\geq 126 mg/dl)	12,5 (11,0-14,1)	8,9 (8,3-9,5)	16 (14-18)
Obesidad (IMC ^b \geq 30)	17,8 (15,1-20,5)	21,9 (21-22,8)	29 (26-32)

Datos expresados como porcentaje e intervalo de confianza del 95%.^aRevisión sistemática. ^bIMC: índice de masa corporal. ^cTasas ajustadas por población española.

^dTasas ajustadas por población europea.

En mujeres (Tabla 2) la prevalencia del consumo de tabaco era bastante menor (24,1%), destacando la de la HTA con un 31,8%. Destaca asimismo la alta prevalencia de obesidad (23,5%).

En mujeres (Tabla 2) la prevalencia del consumo de tabaco era bastante menor (24,1%), destacando la de la HTA con un 31,8%. Destaca asimismo la alta prevalencia de obesidad (23,5%).

Tabla 2. Principales estudios en España sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres.

Factor de riesgo	RS^a Medrano Cualquier edad	ERICE^c >18 años	DARIOS^d 35-74 años
Tabaquismo	24,1 (38,4-43,8)	13 (12,4-13,7)	21 (18-24)
Hipercolesterolemia (250 mg/dl)	20,1 (16,3-23,9)	20,7 (19,9-21,5)	40 (34-45)
Hipertensión (140/90 mm Hg)	31,8 (24,5-39,0)	51 (50,1-52)	39 (34-43)
Diabetes mellitus (≥ 126 mg/dl)	7,9 (6,9-8,9)	8,7 (8,2-9,3)	11 (9-13)
Obesidad (IMC ^b ≥ 30)	23,5 (19,1-27,9)	30,1 (29,3-31)	29 (25-34)

Datos expresados como porcentaje e intervalo de confianza del 95%. ^aRevisión sistemática. ^bIMC: índice de masa corporal. ^cTasas ajustadas por población española. ^dTasas ajustadas por población europea.

Estudio colaborativo ERICE³²

Se trata de un trabajo colaborativo realizado con 8 estudios realizados entre los años 1992 y 2001 en mayores de 20 años, con un total de 19.729 personas, pero agregando los datos individuales, permitiendo por tanto dar información por estratos de edad. Los participantes se seleccionaron aleatoriamente y se utilizaron métodos estandarizados para la medición de las variables. Las tasas se estandarizaron por la población española, Un aspecto interesante es que proporcionó datos de la distribución por regiones geográficas.

A nivel global (Tabla 1), en varones se observó una elevada prevalencia de tabaquismo (35,9%), destacando especialmente la alta prevalencia de HTA (48,5%). Las cifras en la hipercolesterolemia y la obesidad no difirieron excesivamente del estudio de Medrano et al³¹, aunque las de diabetes mellitus fueron algo inferiores.

En mujeres (Tabla 2) la prevalencia de tabaquismo fue baja (13%), siendo bastante superior la de HTA (51%) y obesidad (30,1%) en relación al estudio de Medrano et al³¹.

Las prevalencias ajustadas por población española fueron las siguientes: tabaquismo 32,2%, hipercolesterolemia 17,1%, HTA 37,6%. diabetes mellitus 6,2% y obesidad 22,8%.

Las prevalencias brutas por grupos de edad en los menores de 45 años mostraron una elevadísima prevalencia de tabaquismo (53,7% en varones y 40,4% en mujeres), cifras que siguieron siendo altas en los varones de 45-64 años (38,6%) y menores en mayores de 64 años (21,3%). Fueron mucho menores en las mujeres mayores de 45 años (<5%), reflejando posiblemente una incorporación más tardía de la mujeres a este FR. La hipercolesterolemia fue menos frecuente en ambos sexos por debajo de los 45 años, pero a partir de los 45 años su prevalencia se situó alrededor del 25%. En relación a la HTA su prevalencia fue creciente y especialmente elevada a partir de los 65 años (66,4% en varones y 74,1% en mujeres). Algo similar sucedió con la diabetes mellitus, alcanzando prevalencias alrededor del 13% en los mayores de 65 años. Con la obesidad la prevalencia fue máxima entre los 45 y los 64 años (26,5% en varones y 35,7% en mujeres), con un ligero descenso en los mayores de 65 años.

Por último, se observó una distribución diferente de las medias de colesterol total, c-HDL, presión arterial sistólica y diastólica, glucemia e IMC en función de la edad y el sexo, pero también en función de la distribución geográfica, con una mayor carga de FR en las regiones del sureste y del Mediterráneo y menor en las regiones del centro y del norte de España.

Estudio colaborativo DARIOS³³

Se trata de un estudio similar al anterior (colaborativo, con agregación de datos individuales, selección aleatoria y métodos estandarizados para la medición de las variables), realizado en la primera década del siglo XXI en personas de 35 a 74 años, con un total de 28.887 participantes de 11 estudios poblacionales. Sin embargo, las tasas se estandarizaron por población europea y se dio la información por sexos y para cada uno de los estudios componente, permitiendo comparar también las diferentes regiones geográficas de España. Asimismo proporcionó información detallada sobre la distribución poblacional de las principales fracciones lipídicas (colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL) y proporcionó datos comparativos con la última Encuesta Nacional de Salud (2006)³⁴. Una im-

portante aportación es que se puede obtener información online de cualquier combinación de factores de riesgo por grupos de edad y sexo³⁵. Según se observa en la Tabla 1, en varones destacó la elevada prevalencia de HTA (47%) e hipercolesterolemia (43%), seguidas del tabaquismo (33%) y la obesidad (29%). Llama especialmente la atención la alta prevalencia de diabetes mellitus (16%). En mujeres (Tabla 2) sucede igual con la HTA (39%) y la hipercolesterolemia (40%), siendo idéntica la prevalencia de obesidad (29%). La prevalencia de tabaquismo fue menor que en varones(21%), de manera similar a la diabetes mellitus (11%).

Por grupos de edad se observó que la prevalencia de tabaquismo fue elevada y similar en varones y mujeres de 35 a 44 años (40% y 36%, respectivamente), aunque a partir de esta edad fue descendiendo y siempre fue superior en los primeros. Por otro lado, las prevalencias fueron muy similares a las de la Encuesta Nacional de Salud de 2006³⁵. La prevalencia de HTA fue creciendo con la edad, hasta alcanzar el 72% en ambos sexos en las personas de 65-74 años. Algo similar sucedió con la dislipemia y la obesidad. El aumento más notorio con la edad fue en el caso de la diabetes mellitus, alcanzando una prevalencia en varones y mujeres, respectivamente, del 23% y 16 % en el estrato de 55 a 64 años y del 29% y 24% en el de 65 a 74 años.

Aunque el coeficiente de variación de las prevalencias de los factores de riesgo no mostró cifras muy elevadas (del 7 al 24% en varones y del 7 al 26% en mujeres) las comunidades autónomas de Canarias, Extremadura y Andalucía presentaron más prevalencia de FR que la media del total de los estudios.

El estudio de la distribución de las fracciones lipídicas puso de manifiesto que la adopción de puntos de corte mas bajos (por ejemplo, colesterol total de 190 mg/dl) como postulan algunas sociedades científicas supondría que prácticamente la totalidad de los españoles serían diagnosticados de hipercolesterolemia.

Conclusiones

Los estudios reseñados³¹⁻³⁴ confirman la elevada prevalencia de FR cardiovascular en España, especialmente (excepto en el caso del tabaquismo) en edades avanzadas. Llama especialmente la atención la elevada prevalencia del consumo de tabaco en mujeres jóvenes. Este hecho refleja una incorporación de las mu-

eres a este pernicioso FR cardiovascular (no olvidemos que además aumenta el riesgo de cáncer y enfermedades pulmonares), por lo que es posible que la prevalencia vaya aumentando las próximas décadas en estratos de mayor edad. También es de destacar la elevadísima prevalencia de diabetes mellitus, que confirma a este FR como una de las epidemias del siglo XXI, junto con la obesidad, fenómeno también constatado, y la insuficiencia cardiaca.

Tendencias seculares en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular

Las tasas de mortalidad por CI ajustadas por edad de las personas de 35-74 años han disminuido de manera pronunciada en España a un 40% desde 1980³⁶. Aproximadamente la mitad del descenso en la mortalidad coronaria en España se ha atribuido a la reducción de los principales factores de riesgo y la otra mitad, a los tratamientos basados en la pruebas científicas³⁷. El efecto beneficioso más importante en cuanto a la mortalidad fue el derivado de los cambios del colesterol total (alrededor de un 31% de la reducción de la mortalidad) y la presión arterial sistólica (alrededor del 9%) y la reducción del consumo de tabaco.

En cuanto a las alteraciones de los lípidos, en diversos estudios se ha observado una tendencia a la reducción de las cifras de colesterol total y colesterol de LDL y un mayor número de individuos en tratamientos hipolipemiantes^{38,39}, aunque la prevalencia autodeclarada de hipercolesterolemia observada en la Encuesta Nacional de Salud³⁴ se ha incrementado en el periodo 1993-2006 del 8,2% al 14,0% en la población mayor de 16 años, posiblemente en relación con la evolución cada vez menos restrictiva de la definición de hipercolesterolemia y el consiguiente aumento del tratamiento hipolipemiente.

En relación a la HTA, en la Encuesta Nacional de Salud³⁴ ha aumentado la prevalencia declarada (siempre inferior a la prevalencia real) del 11,2% (en 1993) al 18,4% (en 2006) en la población mayor de 16 años, alcanzando en el rango de 65 a 74 años el 46,4%, y en mayores de 75 años el 49,5%. Estudios poblacionales indican que las cifras de presión arterial y de HTA real se han mantenido estables en los últimos años aunque la detección y el control se han incrementado de una manera sustancial³⁸.

En cuanto al consumo de tabaco, si consideramos la prevalencia de fumadores diarios en población mayor de 15 años, observamos una disminución de la prevalencia global de fumadores en los últimos años que se aprecia en las sucesivas ENS (32,06% en 1993 y 26,4% en 2006)³⁴. Esta tendencia se produce fundamentalmente en los hombres (44,4% en 1993 al 31,6% en 2006), mientras que en las mujeres se mantiene más estable (22,3% en 1993 al 19,1% en 2006). Por grupos de edad, son los jóvenes, el grupo de 25 a 34 años, en los que se aprecia una mayor reducción (49,8% en 1993 al 35,3% en 2006). Además, la aplicación de la ley antitabaco en España, puede haber contribuido a la reducción del consumo de tabaco en los últimos 6 años⁴⁰, y se ha asociado a una reducción del 11% en el número de casos de CI a expensas de los fumadores pasivos principalmente⁴¹. Aun así, la prevalencia de fumadores en España continúa siendo de las más altas en Europa⁴².

Un aspecto preocupante es la tendencia creciente observada en los últimos años de aumento en la prevalencia de obesidad. En la población de 18 y más años de edad, ya se observó un aumento absoluto de un 8% desde el año 1987 al 2006, siendo mayor en los hombres³⁴. Esta tendencia se ha visto confirmada en los resultados de diferentes estudios poblacionales^{38,43}.

El aumento en la prevalencia de diabetes se refleja en la Encuesta Nacional de Salud, donde ha aumentado la prevalencia declarada del 4,1% (en 1993) al 6,0% (en 2006), alcanzando en el rango de 65 a 74 años el 16,9% y en mayores de 75 años el 18,4%³⁴. Debido al incremento en la prevalencia de obesidad, se puede fácilmente prever un incremento de la diabetes en las próximas décadas en España⁴⁴.

Sin embargo, una buena noticia es que la prevalencia del sedentarismo se ha reducido considerablemente en el periodo 1995-2005, especialmente entre las mujeres, aunque sigue siendo elevada (29,4% en hombres y 37,4% en mujeres)⁴⁵.

Control de los factores de riesgo cardiovascular

El diagnóstico, tratamiento y control de los FR cardiovascular constituye una estrategia fundamental de prevención primaria. El control de dichos FR proporciona disminuciones importantes de la morbimortalidad cardiovascular. Así sucede con la hipercolesterolemia⁴⁶, con la HTA⁴⁷ y con la diabetes mellitus⁴⁸, donde la reducción del colesterol, la presión arterial y la glucemia proporcionan importantes

beneficios cardiovasculares aunque con estos descensos no se alcancen las cifras consideradas como ‘normales’ u ‘óptimas’.

No obstante, cabe definir objetivos de control realistas y basados en evidencias científicas de calidad, puesto que si no puede trasladarse al clínico la impresión de que “cuanta mayor reducción mejor”. Por ejemplo, se ha constatado que la reducción de la presión arterial por debajo de 135/85 mmHg no aporta beneficios adicionales respecto a reducirla por debajo de 140/90 mmHg, ni siquiera en diabéticos ni en pacientes con insuficiencia renal⁴⁹. Bajar la hemoglobina glicosilada en exceso tampoco aporta beneficios adicionales respecto a bajarla por debajo del 7% (de hecho aumenta la mortalidad)⁵⁰. Las reducciones importantes del colesterol total con dosis elevadas de estatinas sí que parece que se acompañan de efectos adicionales, pero es posible que sea un efecto pleiotrópico y tampoco están exentas de efectos secundarios (miopatía, rabdomiolisis, aumento de ictus hemorrágicos), por lo que deben reservarse en prevención primaria a pacientes de riesgo alto⁵¹.

Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular

Por todo ello es que cada vez existe consenso en considerar como buen control de la HTA las cifras por debajo de 140/90 mmHg⁴⁹ y como buen control de la diabetes mellitus a una hemoglobina glicosilada por debajo del 7%⁵⁰. En el caso de la hipercolesterolemia el tema es más complejo y depende bastante de los criterios que se utilicen (sociedades europeas, NCEP, PAPPS...). De hecho algunas guías de práctica clínica consideran que no se pueden recomendar criterios de control concretos en prevención primaria y optan por recomendar una “reducción suficiente”⁵², aunque sí que se aboga en general en prevención secundaria por mantener un LDL-colesterol por debajo de 100 mg/dl.

Es importante destacar que estos objetivos de control pueden ser menos estrictos en personas mayores, especialmente de edad avanzada (mayores de 80 años) o con criterios de fragilidad (hospitalización reciente, demencias, patologías incapacitantes, comorbilidades graves, falta de soporte social, caídas frecuentes, polifarmacia). Esto es importante sobre todo en factores de riesgo como la HTA y la diabetes, que como hemos comentado son muy frecuentes en los mayores.

En la HTA, la disminución de la presión arterial (especialmente la sistólica) disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, básicamente a expensas de la enfermedad cerebrovascular⁵³, especialmente en pacientes mayores ≥ 80 años, según el estudio HYVET⁵⁴. En dicho estudio⁵⁴, cuyo objetivo de control era alcanzar cifras inferiores a 150/80 mmHg, se observaron reducciones importantes y significativas de eventos cardiovasculares. Una reciente metaregresión ha analizado la reducción de la presión arterial en los pacientes con HTA mayores de 80 años⁵⁵, observándose que los ensayos con menores reducciones de la presión arterial como el HYVET (12 mmHg de presión arterial sistólica) obtuvieron mejores resultados que aquellos con reducciones mucho mayores. Basta por tanto con reducir 10-15 mm la presión arterial sistólica, aconsejando no tratar por ello con más de dos fármacos a los mayores de 80 años, iniciando siempre el tratamiento con una tiazida a dosis bajas^{53,54,56}.

En el caso de la hipercolesterolemia en mayores es importante destacar que en el anciano solo el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se asocia a la presentación de eventos cardiovasculares⁵⁷. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado además que en población >80 años, en la que no disponemos de ensayos clínicos con hipolipemiantes, el colesterol elevado supone un factor protector respecto a la mortalidad total⁵². Es importante recordar que los efectos secundarios de las estatinas son más frecuentes a dosis altas, especialmente en ancianos de edad avanzada o con fragilidad⁵⁸. Solo disponemos en mayores del estudio PROSPER (65-82 años)⁵⁹, que mostró los beneficios del tratamiento hipolipemiante en prevención secundaria, sin resultados positivos en prevención primaria, y del estudio ALLHAT⁶⁰, que tampoco demostró reducción de mortalidad ni de eventos cardiovasculares en los mayores de 65 años en prevención primaria. Por todo ello, las guías de práctica clínica^{52,57} aconsejan individualizar el tratamiento en mayores y valorar la calidad y esperanza de vida.

Respecto a la diabetes mellitus, desde la publicación del estudio UKPDS estaba aceptado que la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) se asociaba a una reducción de eventos macrovasculares y, sobre todo, microvasculares⁴⁸. En el estudio VADT⁶¹, realizado en pacientes de edad avanzada, en el grupo de tratamiento intensivo no se observaron reducciones de eventos macrovasculares, microvasculares ni de mortalidad y cuando se contempló un objetivo de HbA_{1c} $<8\%$ los resultados fueron similares y se observaron menos episodios de hipoglucemia sin un aumento significativo de las hiperglucemias. Es por todo ello que el *European Diabetes Working Party for Older Persons*⁶² ha elevado el dintel hasta una HbA_{1c} $\leq 8\%$ en los mayores >80 años o con criterios de fragilidad, de manera similar a la *American Geriatrics Society*⁶³.

Control de los factores de riesgo cardiovascular en España y tendencias de dicho control

En este apartado analizaremos básicamente el control y las tendencias en el control de la HTA, hipercolesterolemia y diabetes mellitus, al ser más susceptibles de tratamiento y control mediante fármacos, centrándonos básicamente en prevención primaria. Por otro lado, la recomendación en el caso del tabaquismo será siempre dejar de fumar y en la obesidad perder peso, por lo que es más difícil hablar de control en estos casos.

Hipertensión

El estudio DARIOS⁶⁴, cuya metodología ya se ha comentado, ha proporcionado información actualizada sobre el control de la HTA en España. Recibían tratamiento farmacológico el 68% de los varones y el 73% de las mujeres. Globalmente el control (<140/90 mmHg) fue del 34% en varones y del 42% en mujeres. Estas cifras son coincidentes con la mayor parte de los países desarrollados. De manera similar al estudio PRESCOT⁶⁵, el control fue peor a medida que aumentaba el riesgo coronario, de manera que estaban bien controlados el 54% de los varones y mujeres con bajo riesgo, disminuyendo esta cifra hasta el 15% de los varones y el 6% de las mujeres con riesgo alto y hasta el 8% de los varones y el 5% de las mujeres con riesgo muy alto.

Afortunadamente las tendencias seculares muestran una progresiva mejoría en el control de la hipertensión las últimas décadas. El estudio PRESCAP⁶⁶ ha analizado en tres cortes transversales (2002, 2006 y 2010) esta tendencia con más de 10.000 personas en cada corte transversal. El buen control fue del 36,1% en el 2002, del 41,4% en el 2006 y del 46,3% en el 2010. Un aspecto interesante fue que esta tendencia se mantuvo en todas las edades, aunque fue más difícil controlar la presión arterial a medida que la edad era más avanzada. Y aún más interesante fue comprobar que el tratamiento con 2 fármacos, 3 fármacos y más de 3 fármacos aumentó desde el 2002 al 2010, siendo posiblemente responsable la causa de esta mejoría del control de la presión arterial.

Hipercolesterolemia

En el estudio LIPICAP⁶⁷ estaban bien controlados el 21,2% de los pacientes con riesgo cardiovascular alto (c-LDL <100 mg/dl), el 53,7% de los pacientes con ries-

go cardiovascular moderado (c-LDL <130 mg/dl) y el 75,6% de los pacientes con riesgo cardiovascular bajo (c-LDL <160 mg/dl).

En el estudio PREseAP⁶⁸, en este caso con pacientes con enfermedad cardiovascular, presentaron mal control (LDL >100 mg/dl) el 51,2% de los tratados con hipolipemiantes y el 78,9% de los no tratados con dichos fármacos.

El estudio DARIOS⁶⁴, en personas de prevención primaria, es el que nos proporciona posiblemente más información. Estaban tratados con hipolipemiantes el 39% de los varones y el 42% de las mujeres con el antecedente de hipercolesterolemia. Con los criterios de las sociedades europeas, solo el 2% de los varones y el 3% de las mujeres estaban bien controlados, cifras que ascendían al 46% y 52%, respectivamente, con los criterios del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS). Asimismo, el control fue peor con los criterios del PAPPS a medida que aumentaba el RC en hombres y mujeres, respectivamente: 69% y 58% si el riesgo era bajo, 17% y 5% si el riesgo era moderado y 10% y 3% si el riesgo era alto. Por otro lado, sorprendió la gran cantidad de personas tratadas con hipolipemiantes a pesar de tener un riesgo coronario bajo o moderado (alrededor del 40%) en relación a las que lo tenían alto o muy alto (alrededor del 55%) y la alta prescripción en mujeres con c-HDL elevados y RC bajo o moderado.

Es difícil determinar tendencias respecto al control lipídico debido a los diferentes y cambiantes criterios utilizados, aunque sí que disponemos de datos del estudio REGICOR³⁹ que sugieren una mejoría del c-LDL en los varones entre 1995 y 2005.

Diabetes mellitus

En el estudio DARIOS⁶⁴ recibían tratamiento farmacológico el 66% de los varones y el 69% de las mujeres. Las cifras de buen control fueron del 65% y 63%, respectivamente, que se pueden considerar como bastante buenas. En un estudio⁶⁹ a principios de esta década (2002) el 50,6% tenían un buen control. También se examinó el control en función del riesgo coronario, observándose además en este caso una tendencia a un peor control a medida que aumentaba el RC, pero no tan acentuada como en el caso de la hipertensión. Así estaban controlados el 72% de los varones y el 65% de las mujeres con bajo riesgo, el 69% y el 40% con riesgo alto, respectivamente, y el 53% y el 43% con riesgo muy alto, respectivamente.

Por su elevado tamaño muestral (286.791 pacientes) podemos destacar un reciente estudio⁷⁰ en el que el buen control fue del 56% (cifras similares en hombres y mujeres), destacando asimismo que solo el 5% tenían hemoglobinas glicosiladas superiores al 10%.

Estas cifras contrastan con estudios de la década anterior, en que los datos de buen control eran claramente inferiores. Así en el estudio más completo y extenso en nuestro país⁷¹, la proporción de pacientes con buen control ha aumentado del 41,5% (1993) al 64,2% en el año 2007, coincidiendo con las cifras del estudio DARIOS⁶⁴.

Conclusiones

A pesar del aumento de la prevalencia de la mayor parte de factores de riesgo cardiovascular, parece que el control de dichos factores (al menos en la HTA y la diabetes) ha mejorado notoriamente en los últimos años, posiblemente en relación a una intensificación del tratamiento farmacológico. A este aspecto positivo también contribuyen las tendencias a la disminución del consumo de tabaco, especialmente después de la últimas medidas legislativas. Sin embargo, el incremento de ciertos factores de riesgo como la obesidad puede a la larga contrarrestar el beneficio potencial del mayor control de factores de riesgo de los últimos años.

Bibliografía

- ¹ Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and non fatal coronary heart disease events. JAMA. 2003;290:891-897.
- ² Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003;290:898-904.
- ³ Magnus PMB, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: Time to end the “only- 50%” myth. Arch Intern Med. 2001;161:2657-60.

- ⁴ Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and non cardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999 ;282:2012-8.
- ⁵ MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- ⁶ Vasan RS, Larson MG, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. High normal blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100 (18 suppl 1):34.
- ⁷ Cutler JA, Psaty BM, MacMahon S, Furberg CD. Public health issues in hypertension control: what has been learned from clinical trials. In: Laragh JH, Brenner BM eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995:253-70.
- ⁸ Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med*. 1992;93(1A):8S-12S.
- ⁹ Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:31-38.
- ¹⁰ Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86-97.
- ¹¹ Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2301-2305.
- ¹² Godtfredsen NS, Osler M, Vestbo J, Andersen I, Prescott E. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:412-416.
- ¹³ Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *BMJ*. 1995;311:471-477.
- ¹⁴ Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287: 2570-2581.
- ¹⁵ Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-2499.

- 16 Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, et al. Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Diabetes Care*. 2013 (en prensa).
- 17 Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.
- 18 Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and innondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl JMed*. 1998;339:229-234.
- 19 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA CancerJ Clin*. 2010;60:207-21.
- 20 Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*.2006;355:779-787.
- 21 Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-1872.
- 22 Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*.2006;29:1697-1699.
- 23 Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007;115:1004-1011.
- 24 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
- 25 Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trialresults II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
- 26 Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum colesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ*. 1994;308:367-72.
- 27 Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
- 28 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases

- among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
- ²⁹ Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990; 132:612-28.
- ³⁰ Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:675-87.
- ³¹ Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
- ³² Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
- ³³ Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- ³⁴ [Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo \[Citado 11 Feb 2013\]](#).
- ³⁵ [Estudio DARIOS. Dislipemia, riesgo ateroesclerótico, PCRas incrementada y estado inflamatorio y oxidativo en la población española.](#)
- ³⁶ [National Statistics Health. Health. Death Statistics according to cause of death. Madrid: INE; 2009 \[actualizado 6 Abr2009; citado 18 Sep 2009\].](#)
- ³⁷ Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, Quesada M, Martí R, Sala J, Marrugat J, Capewell S. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
- ³⁸ Divisón Garrote JA, Massó Orozco J, Carrión Valero L, López Abril J, Carbayo Herencia JA, Artigao Rodenas LM, et al. Evolución de la prevalencia de factores de riesgo y del riesgo cardiovascular global en población mayor de 18 años de la provincia de Albacete, Spain (1992-94 a 2004-06). *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85:275-84.
- ³⁹ Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.

- ⁴⁰ Catalina Romero C, Sainz Gutiérrez JC, Quevedo Aguado L, Cortés Arcas MV, Pinto Blázquez JA, Gelpi Méndez JA, Calvo Bonacho E, González Quintela A. Prevalencia de consumo de tabaco en población trabajadora tras la entrada en vigor de la Ley 42/2010. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86:177-88.
- ⁴¹ Agüero F, Dégano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a Partial Smoke-Free Legislation on Myocardial Infarction Incidence, Mortality and Case-Fatality in a Population-Based Registry: The REGICOR Study. *PLoS One*. 2013;8:e53722.
- ⁴² [World Health Statistics. Monograph on the Internet. Geneva, World Health Organization; 2000. \[Citado 18 Feb 2013\].](#)
- ⁴³ Schröder H, Elosua R, Vila J, Marti H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Mar;15:557-62.
- ⁴⁴ Mladovsky, Philipa and Allin, Sara and Masseria, Cristina and Hernández-Quevedo, Cristina and McDaid, David and Mossialos, Elias (2009) Health in the European Union: trends and analysis. Observatory studies series, no. 19. World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, Copenhagen, Denmark. ISBN 9789289041904
- ⁴⁵ Redondo A, Subirana I, Ramos R, Solanas P, Sala J, Masiá R, et al. Trends in leisure time physical activity practice in the 1995-2005 period in Girona. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:997-1004.
- ⁴⁶ Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- ⁴⁷ Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- ⁴⁸ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- ⁴⁹ Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD004349.
- ⁵⁰ Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: A tale of three studies. *Diabetes Care* 2008; 31:1913-19.

- 51 Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004816.
- 52 San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F., Urraca Garcia de Madinabeitia J., et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Osakidetza*. Vitoria-Gasteiz, 2007.
- 53 Musini VM, Tejani AM, BassettK, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009: CD000028.
- 54 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
- 55 Bejan-AngoulvantT, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? Ameta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366-72.
- 56 Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñogoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. *Osakidetza*. Vitoria-Gasteiz, 2008.
- 57 Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó,A, García, Cerdán MR, Ríos Rodríguez MA, et al. Colesterol i risc coronari. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009.
- 58 Vasudevan AR, Hamirami YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 990-3.
- 59 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
- 60 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering. Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288: 2998-3007.
- 61 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 ;360:129-39.

- ⁶² Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risk and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 666-72.
- ⁶³ Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A, Bustacchini S, Lattanzio F. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging* 2009; 26 (Suppl 1): 53-62.
- ⁶⁴ Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:766-73.
- ⁶⁵ Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Calderón A, Alegría E, Muñiz J, et al. Control de presión arterial y lípidos y riesgo coronario en la población hipertensa asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCOT. *Rev Clin Esp.* 2007;207:172-8.
- ⁶⁶ Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012;30:2425-31.
- ⁶⁷ Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Barrios V, Llisterri JL, Lou S, Matalí A, et al. Blood pressure findings in Spanish dyslipidemic primary-care patients. LIPICAP-PA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:825-32.
- ⁶⁸ Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez A, et al. Factors affecting the control of blood pressure and lipid levels in patients with cardiovascular disease: the PREseAP Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:317-21.
- ⁶⁹ Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-de-la-Cámara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract.* 2007;61:909-15.
- ⁷⁰ Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35:774-9.
- ⁷¹ Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract.* 2012;66:289-98.

PAPEL DE LOS FACTORES GENÉTICOS Y OTROS BIOMARCADORES EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO Y LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Dres. Roberto Elousa*, Carla Lluís* y Monserrat Fitó**

**Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona*

***Grupo de Nutrición y Riesgo Cardiovascular del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM). CIBER de Obesidad y Nutrición*

Introducción

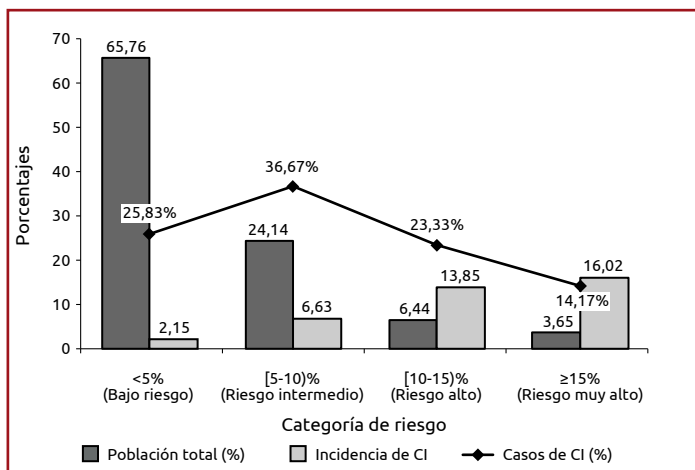
Como ya se ha descrito con detalle en apartados anteriores, la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular continúan siendo la primera y segunda causa de mortalidad y la primera y tercera causa de años de vida perdidos y de años ajustados vividos con discapacidad a nivel mundial^{1,2}. Existen pruebas científicas de que los acontecimientos cardiovasculares se pueden prevenir³ fundamentalmente mediante el control de sus factores de riesgo⁴. Por este motivo uno de los principales objetivos es la reducción de la incidencia de estos acontecimientos a escala poblacional⁵. De todos modos, la mejor estrategia para cumplir dicho objetivo todavía no está claramente definida⁶. Se pueden usar tres estrategias complementarias para la prevención cardiovascular: i) intervención poblacional, definiendo estrategias que afectan a toda la población y que se basan en la promoción de estilos de vida saludables⁷ o en legislaciones que limitan la exposición a factores de riesgo como puede ser la ley que limita el consumo de tabaco en lugares públicos^{8,9}; ii) métodos de cribado poblacional, que se usan para identificar e intervenir en individuos de alto riesgo de presentar la enfermedad; y iii) prevención secundaria, cuya finalidad es la de disminuir el riesgo de recurrencias en pacientes con enfermedad ya diagnosticada.

El cribado poblacional se basa en la estimación de riesgo cardiovascular en todos los individuos que entran en contacto con el sistema de salud por cualquier causa (cribado oportunista) o en aquellos con una elevada probabilidad de sufrir un evento cardiovascular debido a que o bien tienen historia familiar

de cardiopatía coronaria precoz o hipercolesterolemia familiar (cribado de alto riesgo). Normalmente el riesgo cardiovascular se estima mediante funciones de riesgo que proporcionan la probabilidad de presentar un acontecimiento cardiovascular en un periodo determinado de tiempo, típicamente 10 años¹⁰⁻¹³, mediante el uso de información individual sobre la exposición a los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

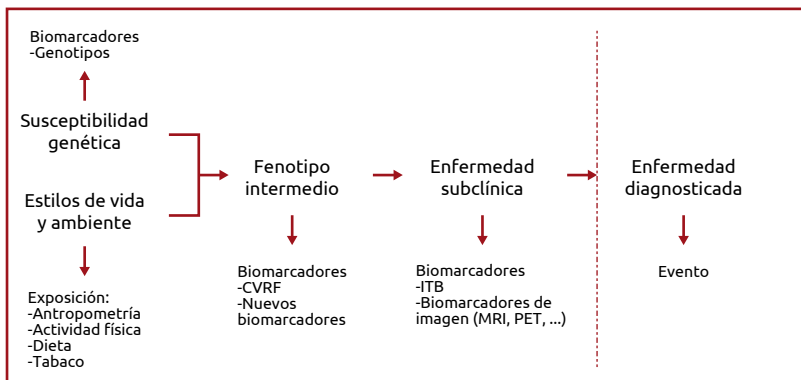
Las funciones de riesgo estiman correctamente la probabilidad de aparición de un acontecimiento cardiovascular en la población, sin embargo uno de los principales problemas de estas funciones es su baja sensibilidad cuando se aplican a individuos. En la Figura 1 podemos ver, con datos del seguimiento a 10 años de la cohorte del estudio REGICOR, como la probabilidad estimada de incidencia de enfermedad coronaria en un periodo de 10 años predicha por la función adaptada de Framingham se ajusta muy razonablemente a la incidencia observada, sin embargo y dado que gran parte de la población se encuentra en los grupos de riesgo bajo y moderado, la mayoría de los acontecimientos se presenta en estos dos grupos sobre los que en principio no se realizan medidas de prevención muy intensivas¹⁴.

Figura 1. Incidencia de cardiopatía isquémica (CI) a 10 años en las diferentes categorías de riesgo coronario, distribución de la población en dichas categorías de riesgo, y porcentaje de casos de enfermedad coronaria que se presentan en cada categoría de riesgo en el seguimiento de la cohorte REGICOR¹⁴.



Por lo tanto, se necesitan nuevas herramientas para mejorar la sensibilidad de las funciones de riesgo y así mejorar la clasificación de los individuos en las diferentes categorías de riesgo. Una de las posibles estrategias para lograr este objetivo es la inclusión de nuevos biomarcadores en las funciones de riesgo clásicas que permitan mejorar la capacidad predictiva. Estos biomarcadores pueden obtenerse de los diferentes estadios evolutivos del continuo del riesgo cardiovascular (Figura 2): desde la interacción de biomarcadores genéticos con los estilos de vida, hasta los biomarcadores de imagen que indiquen presencia de arteriosclerosis en fases avanzadas, pasando por biomarcadores bioquímicos en sangre.

Figura 2. Representación esquemática del continuo del riesgo cardiovascular y de los diferentes tipos de biomarcadores relacionados que pueden contribuir a mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo. CVRF: factor de riesgo cardiovascular; ITB: índice tobillo-brazo; MRI: imagen por resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.



En este apartado presentamos una revisión narrativa sobre la contribución de los diferentes biomarcadores en la mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo clásicas. En primer lugar revisaremos cómo se debe evaluar la contribución de los nuevos biomarcadores, posteriormente presentaremos datos sobre biomarcadores genéticos, sistémicos sanguíneos y de imagen, y finalmente presentaremos algunos de los retos de investigación para el futuro.

La evaluación del valor añadido de nuevos biomarcadores

En 2009 la *American Heart Association* (AHA) publicó unas directrices para la evaluación de nuevos biomarcadores de riesgo y su posterior aplicación en la práctica clínica¹⁵ que se resumen en la Tabla 1. Las diferentes fases de evaluación requieren el uso de diferentes diseños de estudio (por ejemplo, de casos y controles, cohortes, estudios clínicos aleatorizados), y de diferentes estadígrafos que son específicos para cada etapa. En las dos primeras etapas se evalúa la asociación entre el biomarcador y la enfermedad en estudios de casos y controles o en estudios de cohorte. La asociación es necesaria pero no suficiente, el biomarcador tiene que mejorar la capacidad predictiva de los instrumentos que se utilizan en la práctica clínica (fase 3).

Tabla 1. Resumen de la guía de la *American Heart Association* para la evaluación de la utilidad de nuevos biomarcadores 15 y los diseños de estudio y medidas estadísticas necesarias en cada paso.

Fases	Motivación	Diseño	Medida estadística
1. Prueba de concepto	¿Es el nuevo biomarcador capaz de diferenciar sujetos con y sin enfermedad?	Caso-control	OR
2. Validación en un estudio prospectivo	¿Puede el biomarcador predecir la aparición de futuros eventos?	Caso-cohorte	RR
		Cohorte	
3. Valor añadido	¿El nuevo biomarcador mejora la capacidad de predicción de los marcadores de riesgo ya establecidos?	Caso-cohorte	Discriminación
		Cohorte	Calibración
			Reclasificación
4. Utilidad clínica	¿El nuevo biomarcador cambia suficientemente el riesgo predicho de forma suficiente para cambiar la terapia recomendada?	Caso-cohorte	Beneficio neto
		Cohorte	
5. Resultados clínicos	¿El uso del nuevo biomarcador mejora los resultados clínicos, especialmente cuando se ha probado en un ensayo clínico aleatorizado?	Ensayo clínico	RR
6. Coste-efectividad	El uso del nuevo biomarcador puede mejorar los resultados clínicos lo suficiente como para justificar los costos adicionales de las pruebas y el tratamiento?	Análisis de coste-efectividad	Coste por QALY

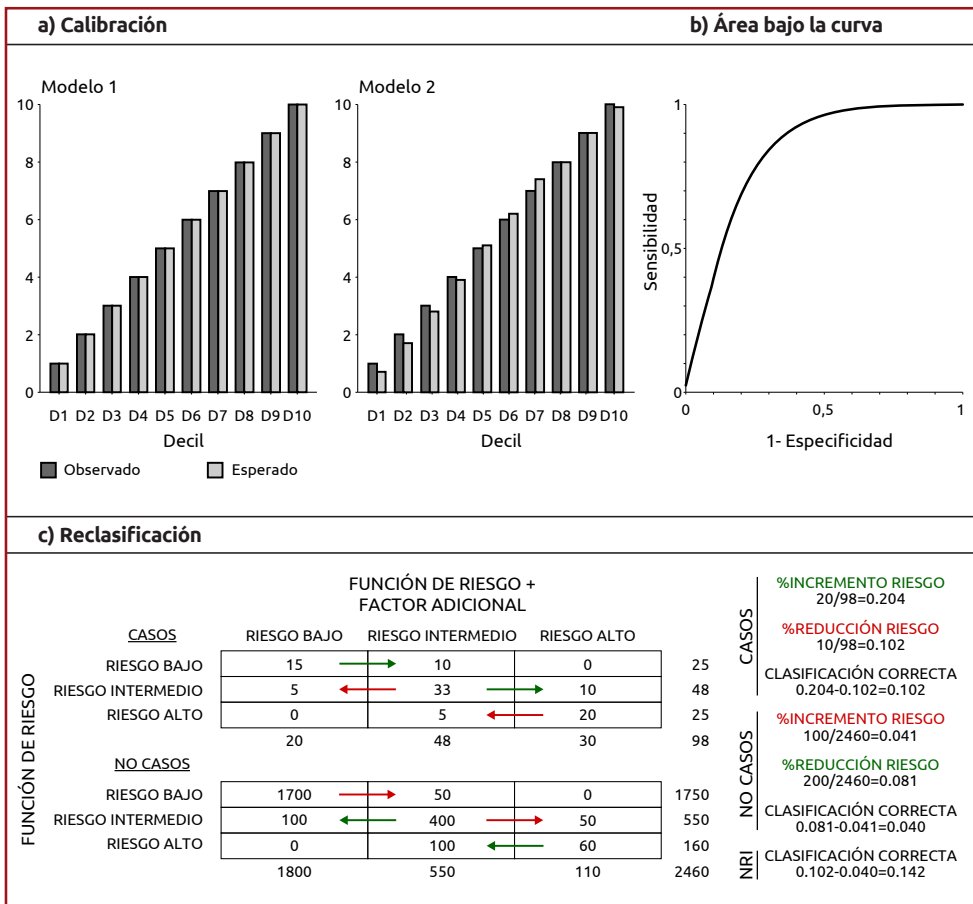
OR: razón de Odds o Odds Ratio; RR: riesgo relativo; QALY: *Quality-adjusted life year* (es una medida de la magnitud de la enfermedad que incluye tanto la cantidad como la calidad de vida: años de vida ajustados por calidad- AVAC en Español).

Para evaluar esta mejora, pueden usarse tres distintas métricas¹⁶:

Calibración, que evalúa si el riesgo predicho se ajusta a la incidencia observada. En esta evaluación se utilizan diferentes pruebas estadísticas como por ejemplo la de Hosmer–Lemeshow o la prueba de Ji cuadrado de Pearson. En la Figura 3-A se muestra un ejemplo de evaluación de calibración, en el que se observa que el estadígrafo Ji cuadrado es pequeño y el valor de P es superior a 0,05 de manera que podemos concluir que no hay diferencias entre lo predicho y lo observado.

Discriminación, que evalúa la capacidad de poder separar a los individuos que presentarán de aquellos que no presentarán acontecimientos. Normalmente se calcula el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) o el estadístico C, que viene definida por la línea que representa la relación entre sensibilidad y 1-especificidad para los diferentes valores posibles del biomarcador/función que se evalúan (Figura 3-B). El estadístico C es un valor numérico entre 0 y 1, un valor de 0,5 indica nula discriminación, equivaldría a echar una moneda al aire, y un valor 1 equivaldría a una discriminación perfecta. El estadístico C representa la probabilidad de que el riesgo estimado sea mayor en un caso que en el resto de los participantes. Algunos autores se refieren a este estadígrafo como la principal métrica para evaluar la discriminación, sin embargo su valor en pruebas no diagnósticas como son las funciones de predicción de riesgo también está cuestionada¹⁷. En el caso de las funciones de riesgo cardiovascular la edad y el sexo son los variables que aportan gran parte de la capacidad de discriminación, y la inclusión del resto de factores de riesgo cardiovascular mejora esta capacidad pero muy ligeramente. Por este motivo en los últimos años se han propuesto nuevos indicadores de la mejora de la predicción como la reclasificación¹⁸.

Figura 3. Diferentes estadígrafos para evaluar la capacidad predictiva de un biomarcador o función de riesgo.



Reclasificación, evalúa si la incorporación de un nuevo biomarcador mejora el cálculo de la estimación de la probabilidad de aparición del acontecimiento de interés. Se utilizan dos tipos de métricas, aquellas que consideran los cambios entre las categorías de riesgo que se utilizan en la práctica clínica (*net reclassification index*), y aquellas que evalúan el cambio en la estimación de la probabilidad de forma lineal (*integrated discrimination improvement*):

- *Net reclassification index (NRI)*^{18,19}. Se utiliza para comparar la clasificación de los individuos en diferentes categorías de riesgo utilizando dos funciones de riesgo (clásicamente, sin y con el biomarcador evaluado) (Figura 3-C). Idealmente, la función con el nuevo biomarcador tendría que aumentar la categoría de riesgo en las personas que presentan el acontecimiento de interés y disminuir la categoría de riesgo en aquellas que no lo presentan. Algunos autores presentan el cálculo de un estadígrafo denominado NRI clínico que se refiere únicamente a la reclasificación observada en el subgrupo de la población con riesgo intermedio que es el que genera más dudas a nivel clínico.
- *Integrated discrimination improvement (IDI)*¹⁹. Cuando no hay categorías de riesgo predefinidas se puede estimar el IDI que nos indica si la inclusión del nuevo biomarcador mejora la estimación de la probabilidad de presentar el acontecimiento de interés considerando esta probabilidad como una variable continua.

Con la evaluación de los biomarcadores mediante estas métricas podemos responder al valor añadido de los nuevos biomarcadores. En las siguientes fases se trata de evaluar su relación coste-beneficio y demostrar mediante un estudio experimental si su utilización también contribuye a disminuir la incidencia de la enfermedad.

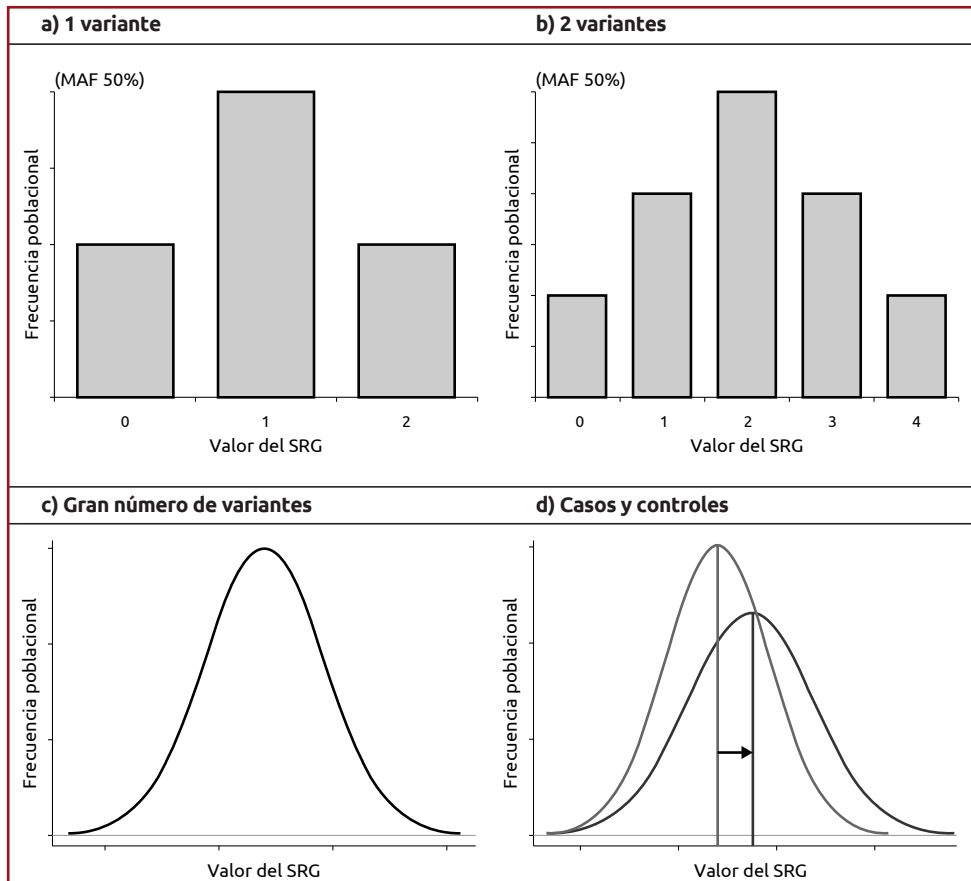
Biomarcadores genéticos y estimación de riesgo cardiovascular

En los últimos años se ha producido un gran avance en el descubrimiento de nuevas variantes genéticas asociadas con enfermedades cardiovasculares, sobre todo con la cardiopatía isquémica habiéndose identificado 46 loci relacionados con esta enfermedad²⁰. Una de las potenciales utilidades de estas variantes es su utilización para mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo. Sin embargo, estas variantes genéticas presentan individualmente una magnitud de asociación con la cardiopatía isquémica pequeña (OR que oscilan entre 1,06 a 1,51 para las variantes conocidas) que limita su potencial capacidad predictiva. Para abordar este problema, se ha propuesto el uso de puntuaciones o scores de riesgo genéticos (*genetic risk scores -GRS-*) para así capturar el efecto aditivo de las múltiples variantes presentes en cada individuo, y resumir en una única variable toda la carga genética de riesgo y mejorar así su potencial capacidad predictiva.

Computación, comportamiento e inclusión de las puntuaciones de riesgo genético en las funciones de riesgo

Los GRS se expresan generalmente como el número de alelos de riesgo presentes en un individuo. Por ejemplo, un GRS compuesto de una única variante genética con una frecuencia poblacional del 50% tendrían respectivamente una distribución poblacional de 25%, 50% y 25% de individuos con 0, 1 y 2 alelos de riesgo (Figura 4a); un GRS compuesto de 2 variantes, cada una con una frecuencia del 50% tendrían respectivamente una distribución poblacional de 6,25% 25% 37,5% 25% y 6,25% de individuos con 0, 1, 2, 3 y 4 alelos de riesgo (Figura 4b). En una muestra grande, compuesta de una selección de individuos al azar, esta distribución comienza a acercarse a una distribución normal, sobre todo a medida que aumenta el número de variantes genéticas independientes del SRG (Figura 4c). Esto es válido en cualquier población finita, para cualquier número de variantes genéticas que comprenden el GRS y con cualquier distribución de frecuencias de los alelos de riesgo. Si los casos tienen un mayor número de alelos de riesgo que los controles, esperamos que la distribución del GRS en los casos quede desplazada hacia la derecha con respecto a la de los controles (Figura 4d)²¹.

Figura 4. Distribuciones de diferentes puntuaciones de riesgo genético dependiendo el número de variantes que lo conforman. Adaptado de Plomin y colaboradores²¹. MAF: frecuencia del alelo minoritario; GRS: puntuación o score de riesgo genético.



Como hemos comentado un GRS se puede expresar como el número de alelos de riesgo que posee un individuo, pero también se puede ponderar cada alelo de riesgo por la magnitud de su asociación con la enfermedad de interés:

$$GRS = \sum_{i=1}^n \beta_i \cdot SNP_i$$

Fórmula de cuantificación del riesgo genético

donde:

- β_i : efecto de la variante i en la enfermedad o fenotipo estudiado.
 - $SNP_i = \{0,1,2\}$: el número de copias del alelo de riesgo en la variante genética i .
- El valor del GRS calculado para cada individuo puede ser incluido como una variable más en la función de riesgo de la misma manera que el resto de variables ya incluidas en la función.

Capacidad predictiva de las puntuaciones de riesgo genético

Existen varios estudios que han analizado el papel potencial de los marcadores genéticos en la predicción del riesgo cardiovascular, bien usando estudios con diseño caso control²²⁻²⁷, caso-cohorte²⁸⁻²⁹ o cohorte³⁰⁻³⁹. La mayoría de estos estudios han analizado el papel de variantes genéticas procedentes de estudios de asociación global del genoma, y han confirmado la asociación de dichas variantes en muestras prospectivas. Aunque algunos de los estudios se han centrado únicamente en el papel de la variante genética situada en el cromosoma 9 (la que tiene una magnitud de efecto mayor sobre CI)^{22,30,34,37,39}, la mayoría lo han hecho analizando el papel combinado de varias variantes mediante un GRS. En la Tabla 2 se presenta un resumen de las principales características y resultados observados en estos estudios.

Tabla 2. Resumen de las características y resultados principales de los estudios que han evaluado la mejora en la capacidad predictiva de acontecimientos cardiovasculares al incluir biomarcadores genéticos.

Autor	Población*	Fenotipo clínico †	Variantes genéticas	Asociación	Discriminación ΔAUC	NRI	NRI clínico
Caso-Control							
Davies, 2010 ²²	OHGS 3.323 Ca/2.319 Co	CI	1 SNP independiente FRCV (9p21)	---	0,003	---	---
	WTCC: 1.926 Ca/2.938 Co		12 SNPs independientes de FRCV		0,008 [‡]		
Anderson, 2010 ²³	Pacientes con coronariografía 1.086 Ca/482 Co	CI	5 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	OR: 1,24 [‡]	0,008	16,0% [‡]	28,3% [‡]
Qi, 2011 ²⁴	Hispanos: 1.989 Ca/2.096 Co	IAM	3 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	OR: 1,18 [‡]	0,010 [‡]	---	---
Qi, 2010 ⁴⁰	Pacientes con diabetes tipo II: 1.076 Ca / 1.430 Co	CI	5 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	OR: 1,19 [‡]	---	---	---
Lv, 2012 ²⁶	Población china 1.007 Ca/889 Co	CI	8 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	OR: 1,28 [‡]	0,022 [‡]	---	---
Patel, 2012 ²⁷	Población EUA<70 a 1.338 Ca/1.649 Co	IAM	11 SNPs	OR: 1,12 [‡]	0,012 [‡]	---	---
Caso-Cohorte							
Hughes, 2012 ²⁸	Población europea 622 Ca/1.361	CI	11 SNPs+2 Haplotipos	---	0,009	7,5% [‡]	6,3%
	Subcohorte		11 SNPs + 4 SNPs (independientes de FRCV)	---	0,011 [‡]	6,5% [‡]	5,1%

Autor	Población*	Fenotipo clínico †	Variantes genéticas	Asociación	Discriminación ΔAUC	NRI	NRI clínico
Vaarhorst, 2012 ²⁹	Población europea 742 Ca/2.221 Subcohorta	CI a 12 a	29 SNPs independientes de FRCV	HR: 1,12 [‡]	---	2,8% [‡]	---
Cohorte							
Morrison, 2007 ³³	ARIC, población USA: 13.907	CI a 13 a	10 SNPs población blanca	HR: 1,10 [‡]	0,002	NR	---
			11 SNPs población negra	HR: 1,20 [‡]	0,011 [‡]		
Kathiresan, 2008 ³¹	Malmö, población Europea: 4.232	CVD a 16 a	9 SNPs, relacionados con lípidos	HR: 1,15 [‡]	0,003	---	---
Talmud, 2008 ³⁷	NPHS-II, hombres mediana edad Reino Unido 2.742	CI a 15 a	1 SNP independiente FRCV (9p21)	AA vs. AG: 1,38 [‡] AA vs. GG: 1,57 [‡]	0,02	13,8% [‡]	---
Brautbar, 2009 ³⁰	ARIC, población EUA (Blancos), 9.998	CI a 15 a	1 SNP independiente FRCV (9p21)	HR: 1,20 [‡]	0,004 [‡]	0,8%	6,2 [‡]
Paynter, 2009 ³⁴	WGHS, mujeres blancas EUA 22.192	CVD a 10 a	1 SNP independiente FRCV (9p21)	AA vs. AG: 1,25 [‡] AA vs. GG: 1,32 [‡]	0,002	Framingham: 2,7% Reynolds: -0,2%	---
Paynter, 2010 ³⁵	WGHS mujeres EUA blancas, 19.313	CVD a 12 a	101 SNPs relacionados e independientes de FRCV	HR: 1,00	0,000	0,5%	NR
			12 SNPs independientes de FRCV	HR: 1,04	0,001	0,5%	
Ripatti, 2010 ³⁶	Población general europea, 30.725	CI a 11 a	13 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	HR: 1,66 (Q5-Q1) [‡]	0,001	2,2%	9,7% [‡]

Autor	Población*	Fenotipo clínico †	Variantes genéticas	Asociación	Discriminación Δ AUC	NRI	NRI clínico
Shiffman, 2011 ³⁹	CHS, EUA >65 a, 4.284	IAM a 13 a	1 SNP independiente FRCV (9p21)	HR: 1,22 (H blancos) ‡ HR: 1,16 (M blancas) ‡ HR: NR (H negros)	Δ AUC: 0,005 Δ AUC: 0,002 Δ AUC: 0,034	2,1 -1,8 18,2% ‡	---
Lluis-Ganella, 2012 ⁴¹	Población general, Framingham 3.537 + REGICOR 2.351	11,9 años seguimiento, 536 CI	1 SNP (portadores de KIF6 719Arg)	HR: 1,42 (H blancos) ‡ HR: 1,05 (M blancas)	Δ AUC: 0,015 ‡ Δ AUC: 0,001	2,7 0,7	17,44 ‡
Thanassoulis, 2012 ³⁸	Framingham, población general de EUA, 3.014	11 años seguimiento, 182 CI	8 SNPs (independientes de FRCV) 13 SNPs (relacionados e independientes de FRCV)	HR: 1,13 ‡ HR: 1,07 ‡	No 0,002	6,37 19,0% ‡	---

* OHGS: Ottawa Heart Genomics Study; WTCCC: Wellcome Trust Case Control Consortium; Ca: Casos; Co: Controles; EUA: Estados Unidos de América; NPHS-II: Northwick Park Heart Study II; WGHS; Women Genome Health Study; CHS: Cardiac Health Study; REGICOR: Registre Gironí del Cor. † CI: cardiopatía isquémica; IAM: infarto agudo de miocardio; CVD: enfermedad cardiovascular. ‡ p-valor < 0,05 OR: razón de odds o odds ratio; HR: hazard ratio; NR: no reportado; AUC: área bajo la curva; NRI: índice de reclasificación neta; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Todos los estudios, con la excepción del *Women's Genome Health Study*^{34,35} han observado una asociación estadísticamente significativa entre el GRS y la incidencia de CI, presentando unos efectos para cada incremento en una unidad del GRS entre 1,07 y 1,22. A pesar de esta asociación entre el GRS y CI, solo en 8 de 18 se observó una mejora estadísticamente significativa en el estadístico C, aunque mínimas (entre <0,001 y 0,034). En cuanto a la reclasificación, se observó una mejora en 6 de 11 de los estudios que evaluaron esta métrica, con mejoras de entre el 2,2% y el 19% cuando se considera el global de la población. Seis de estos estudios han analizado lo que se ha denominado el NRI clínico, analizando únicamente los individuos categorizados inicialmente como de riesgo intermedio, y en cinco de ellos se ha observado una mejora en la reclasificación que oscila entre el 5% y el 28%.

Ventajas y limitaciones del uso de puntuaciones de riesgo genético

La mayor ventaja de la introducción de la información genética en comparación con otros biomarcadores es que los genotipos de una persona permanecen invariables durante toda la vida. Por lo tanto, la información proporcionada por una prueba genética podría ser más representativa de la exposición continuada a lo largo de la vida que una medida de laboratorio o clínica que se mide una sola vez y que además es susceptible de errores de medición y de una variabilidad intra-individual e inter-observador. Además y por este motivo, con una única determinación en la vida sería suficiente para determinar un genotipo o genotipos concretos. Otra de las características de los GRS en términos de su utilidad para la evaluación de riesgo es que se comportan de una manera similar a los factores de riesgo cardiovascular clásicos^{42,43}, ya que la magnitud de la asociación en diferentes poblaciones es similar³², aunque el riesgo cardiovascular basal sea diferente. Además, la inclusión de GRS permite añadir un número ilimitado de variantes genéticas en las funciones de riesgo sin afectar las propiedades matemáticas ni de la función de riesgo ni de la puntuación de riesgo genético. Por último, otra de las ventajas de las variantes genéticas es que 28 de las 46 identificadas con la cardiopatía isquémica hasta el momento no están relacionadas con los factores de riesgo clásicos de manera que su inclusión en las funciones de riesgo puede aportar información adicional y complementaria a la ya existente.

Entre las limitaciones del uso de la información genética como un marcador de riesgo está el hecho de que la proporción de la variabilidad fenotípica explicada actualmente por las variantes genéticas asociadas con cardiopatía

isquémica es del 11%. Otra limitación que existe para el uso de variantes genéticas para mejorar la predicción de futuros eventos cardiovasculares es el hecho de que este tipo de biomarcador no puede ser utilizado para monitorizar cambios durante la vida, ya que son invariables, aunque sí que podrían serlo para evaluar las respuestas a los tratamientos o intervenciones, por ejemplo si individuos con un determinado perfil genético responden mejor o peor a un tratamiento determinado.

Las guías actuales no recomiendan la utilización de biomarcadores genéticos en la predicción del riesgo cardiovascular¹³, aunque en los últimos dos años como hemos visto se están publicando diferentes estudios observacionales que apoyan su capacidad predictiva a un nivel similar a otros biomarcadores como la proteína C reactiva.

Biomarcadores bioquímicos y estimación de riesgo cardiovascular

La identificación y evaluación de biomarcadores en sangre es un campo de investigación con creciente interés en el área de la mejora de la predicción cardiovascular. Gran parte de estos biomarcadores están relacionados con procesos de inflamación, estado oxidativo, apoptosis, angiogénesis, remodelado tisular, coagulación y función renal⁴⁴⁻⁴⁹. En un estudio reciente, Blankenberg y colaboradores⁵⁰ evaluaron 30 marcadores emergentes de riesgo cardiovascular en una cohorte de 7.915 sujetos, con 538 eventos cardiovasculares a 10 años, validando los resultados en otra cohorte de 2.551 individuos se identificaron que los biomarcadores con una mayor capacidad predictiva fueron la proteína C reactiva (PCR), el péptido natriurético cerebral (BNP, *Brain Natriuretic Peptide*) y la troponina-I. Una variable compuesta por estos tres biomarcadores mejoraba el estadígrafo C ($\Delta=0,02$) y la reclasificación (NRI= 11%; IC 95%: 0,05-0,17) comparado con los factores de riesgo clásicos. Otros estudios que también han evaluado simultáneamente múltiples biomarcadores también se han centrado en estos tres biomarcadores observando una mejora en el estadístico C que oscila entre 0,007 y 0,059, y la reclasificación global entre 0 y 11,0% en los diferentes estudios (Tabla 3)^{50,63,66,76}. En el único estudio que ha analizado la reclasificación clínica, se observa que esta pasa de 0% en la población global al 7,4% en el grupo de riesgo intermedio⁶⁶.

Tabla 3. Resumen de las características y resultados principales de los estudios que han analizado la mejora en la capacidad predictiva de las funciones de riesgo al incluir biomarcadores sanguíneos.

Autor	Población	Acontecimientos	Discriminación Δ AUC	NRI	NRI clínico
Proteína C reactiva					
van der Mer 2003 ⁵⁶	7.983 (H y M), Holanda	Coronarios (Ca-Co Anidado)	<0,01	---	---
Danesh, 2004 ⁵⁷	18.569 (H y M) Islandia	Coronarios (Ca-Co Anidado)	0,01	---	---
Koenig, 2004 ⁵⁸	3.435 H, Alemania	Coronarios	0,015*	---	---
Wilson, 2005 ⁵⁹	4.446 (H y M), EUA	Coronarios	<0,01	---	---
Boekholdt, 2006 ⁶⁰	25.663 (H y M) Reino Unido	Coronarios (Ca-Co Anidado)	0,01*	---	---
Cook, 2006 ⁶¹	15.048 (M) EUA	Cardiovascular	0,002*	---	---
Olsen, 2007 ⁶²	2.656 (H y M), Dinamarca	Cardiovascular	<0,01	---	---
Zethelius, 2008 ⁶³	661 (H y M) Suecia	Muerte cardiovascular	0,028	---	---
Wilson, 2008 ⁶⁴	4.446 (H y M), EUA	Coronario	0,002	11,8%*	---
Ridker, 2008 ⁶⁵	10.724 (H) EUA	Cardiovascular	0,010	8,4%*	15,8%*
Shah, 2009 ⁵⁵	3.441 (H y M), Reino Unido	Coronario	0,04*	8,5%	---
Melander, 2009 ⁶⁶	5.067 (H y M), Suecia	Cardiovascular Coronario	0,003 ----	1,1% ----	--- ---
Wannamethee 2011 ⁶⁷	3.649 (H) Reino Unido	Cardiovascular	<0,01	0,6%	---
Daniels, 2011 ⁶⁸	1.391 (H), EUA	Muerte cardiovascular	---	-1,6%	
Kavousi, 2012 ⁶⁹	5.933 (H y M) Holanda	Coronario	<0,01	---	---
Emerging Risk Factors Collaboration 2012 ⁵⁷	246.669 (H y M), 52 cohortes	Coronario	0,004*	1,5%*	

Autor	Población	Acontecimientos	Discriminación Δ AUC	NRI	NRI clínico	
BNP						
Olsen, 2007 ⁶²	2.656 (H y M), Dinamarca	Cardiovascular	0,01	---	---	
Zethelius 2008 ⁶³	661 (H y M), Suecia	Muerte cardiovascular	0,034	---	---	
Melander, 2009 ⁶⁶	5.067 (H y M), Suecia	Cardiovascular Coronario	0,004 0,006	0,4% 1,2%	---	
Wannamethee 2011 ⁶⁷	3.649 (H) Reino Unido	Cardiovascular	0,018*	8,8%*	---	
Daniels, 2011 ⁶⁸	1.391 (H), EUA	Muerte cardiovascular	---	3,9%		
Kavousi, 2012 ⁶⁹	5.933 (H y M) Holanda	Coronario	0,02*	7,6%*	33%*	
Welsh, 2013 ⁷³	4.801 (H), Escocia	Cardiovascular	0,013*	19,8%*		
Troponina						
De Lemos 2010 ⁷⁴	3.546 (H y M) EUA	Mortalidad	0,025*	---	---	
Saunders, 2011 ⁷⁵	6.440 (H y M) EUA	Coronario	0,009*	4,5%*	11,7%	
Leistner, 2012 ⁷⁶	5.388 (H y M) Alemania	Cardiovascular	0,039*	11,5%*	---	
Múltiples						
Zethelius, 2008 ⁶³	661 (H y M), Suecia	Muerte cardiovascular	CRP+BNP+ Troponina+ Cistatina	0,059*	---	---
Melander, 2009 ⁶⁶	5.067 (H y M), Suecia	Cardiovascular	CRP+ BNP	0,007*	0,0%	7,4%*
Blankenberg, 2010 ⁵⁰	7.915 (H y M) Finlandia 2.552 (H), Irlanda	Cardiovascular	CRP+ BNP+ Troponina	0,03*	11,0%*	---
Leistner, 2012 ⁷⁶	5.388 (H y M) Alemania	Cardiovascular	CRP+BNP+ Troponina	0,058*	---	

Δ AUC: incremento en área bajo la curva o estadígrafo C; NRI: Net Reclassification Index; Ca: caso; Co: control; H: hombres; M: mujeres; EUA: Estados Unidos de América; BNP: péptido natriurético cerebral; CRP: proteína C reactiva; *p-valor < 0,05.

En este apartado revisaremos los conocimientos actuales sobre los biomarcadores centrándonos especialmente en los tres mencionados que consideramos los más relevantes.

Estado inflamatorio

La arteriosclerosis es un proceso inflamatorio en el que en la placa se produce una interacción entre células inflamatorias-inmunológicas y se producen un gran número de moléculas bioactivas como agonistas y antagonistas de crecimiento, así como citoquinas pro- y antiinflamatorias. Desde que en 1997 Ridker y colaboradores⁵¹ observaron una asociación entre los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) y la incidencia de acontecimientos cardiovasculares, muchos estudios han replicado esta asociación y han evaluado la capacidad predictiva de este biomarcador. En 2009 un metaanálisis confirmó la asociación entre la PCR y la incidencia de acontecimientos cardiovasculares⁵². Se considera que los niveles dentro de la normalidad están en general establecidos como <3 mg/L, y cuando son >10 mg/L están a menudo asociados con infecciones o procesos inflamatorios⁵³. De todos modos y aunque existen varios estudios que han analizado el valor añadido de la utilización de la PCR en la mejora de la predicción, y que algunas sociedades científicas incluyen la determinación de la PCR para mejorar el cálculo del riesgo cardiovascular especialmente en el grupo de individuos con riesgo moderado⁵⁴, esta recomendación está basada en pruebas de nivel 2⁵⁵.

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los principales estudios que han analizado la mejora en la capacidad predictiva de las funciones de riesgo al incluir la PCR⁵⁵⁻⁶⁹. El último de estos estudios incluyó un seguimiento de casi 250.000 personas y concluía que la inclusión de la PCR mejoraba aunque muy ligeramente la discriminación (Δ estadístico C: 0,004) y la reclasificación (1,52%), de modo que la determinación de PCR podría contribuir a la prevención de un acontecimiento coronario en 10 años por cada 400-500 pacientes cribados⁷⁰. Como se ve en la Tabla 3, la mejora en el estadístico C oscila entre <0,01 y 0,04 unidades, y la reclasificación global entre -1,6 y 11,8% en los diferentes estudios. En el único estudio que ha analizado la reclasificación clínica, se observa que esta pasa de 8,4% en la población global al 15,8% en el grupo de riesgo intermedio⁶⁵.

Existen otros marcadores sanguíneos del estado inflamatorio como diferentes interleucinas (IL-6, IL-18...), marcadores de actividad macrófaga (proteína que-

mostrando de monocitos 1-MCP1- o la neopterinina), de remodelación tisular (metaloproteinasas 9 matriciales-MMP9-), que también muestran unas concentraciones más elevadas en pacientes con síndrome coronario agudo, comparando con enfermedad arterial coronaria estable⁷⁰⁻⁷² y población general sana, que no incluimos en esta revisión.

Función hemodinámica

El péptido natriurético cerebral (BNP) es secretado junto con un fragmento terminal inactivo de 76 aminoácidos, la prohormona N-terminal del BNP (NT-proBNP), el cual es biológicamente inactivo y con una mayor vida media. El BNP y NT-proBNP han mostrado ser biomarcadores con un gran valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca y CI⁷⁷⁻⁸¹.

En 2004, investigadores del estudio Framingham observaron que los niveles de BNP también se asociaban con un mayor riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares en la población general⁸². Datos de un metaanálisis de estudios de cohorte en población general confirman que el BNP, o su precursor NT-proBNP, se asocian con un mayor riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares⁸³, los individuos en el tercil más alto tienen 1,94 veces más probabilidades de presentar un evento cardiovascular que los individuos en el tercil más bajo. Diferentes estudios han analizado el papel predictivo del BNP (Tabla 3)^{62,63,66-69,73} y en aproximadamente la mitad de ellos se ha observado una ligera mejora en la capacidad predictiva, con resultados que son ligeramente mejores de los observados con la PCR. Como se ve en la Tabla 3 la mejora en el estadístico C oscila entre 0,01 y 0,034 unidades, y la reclasificación global entre 0,4 y 19,8% en los diferentes estudios. En el único estudio que ha analizado la reclasificación clínica, se observa que esta pasa de 7,6% en la población global al 33% en el grupo de riesgo intermedio⁶⁹. Un nuevo biomarcador denominado ST2, perteneciente a la familia de receptores de la interleucina 1, y que se libera cuando los miocitos están sometidos a elevada tensión mecánica y que se ha asociado con peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca⁸⁴, también se asocia con mayor mortalidad total y cardiovascular en población general⁸⁵.

Daño-lesión miocárdica

El miocardio contiene haces de fibras musculares estriadas que están compuestos por proteínas contráctiles cardioespecíficas (actina y miosina), mioglobina para la contracción muscular y proteínas reguladoras (troponinas y tropomiosina). En

el caso del infarto de miocardio, la troponina ha mostrado su especificidad para su diagnóstico en la fase aguda^{86,87}. En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos de detección de la troponina con mayor sensibilidad que han mejorado la capacidad diagnóstica y pronóstica, niveles de troponina de alta sensibilidad superiores a 0,4 ng/mL se asocian con un peor pronóstico a 30 días⁸⁸. Existen también varios estudios en población general que utilizando la troponina de alta sensibilidad han observado que los niveles elevados se asocian con mayor mortalidad e incidencia de acontecimientos cardiovasculares⁷⁴⁻⁷⁶ (Tabla 3). La información predictiva que proporciona este biomarcador es similar a la del BNP. Como se ve en la Tabla 3 la mejora en el estadístico C oscila entre 0,009 y 0,039 unidades, y la reclasificación global entre 4,5 y 11,5% en los diferentes estudios. En el único estudio que ha analizado la reclasificación clínica, se observa que esta pasa de 4,5% en la población global al 11,7% en el grupo de riesgo intermedio⁷⁵.

Estado oxidativo

Está bien establecido que un perfil lipídico desfavorable, con niveles altos de colesterol total, colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL), triglicéridos y niveles bajos de colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL), comporta un aumento del riesgo cardiovascular. También la alta concentración de lipoproteína a [Lp(a)] se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular⁸⁹ e inestabilidad de placa carotídea⁹⁰. Sin embargo, no solo las concentraciones lipídicas sino también las modificaciones oxidativas de estos compuestos tienen que ver con el riesgo cardiovascular. Varios estudios de cohorte han demostrado que la LDL oxidada, poseen un carácter predictivo de enfermedad coronaria⁹¹⁻⁹³ y cerebrovascular⁹⁴. Asimismo, la LDL oxidada, junto con la albuminuria, se ha propuesto como marcador pronóstico de ictus lacunares independientemente de otros factores de riesgo⁹⁵.

Ventajas y limitaciones de los biomarcadores bioquímicos

Un biomarcador de riesgo cardiovascular precisa discriminar entre presencia o no de enfermedad, detectar fases preclínicas de la enfermedad, ser predictor de morbilidad y mortalidad, y añadir un valor predictivo a los factores de riesgo tradicionales existentes y a los algoritmos globales de riesgo⁹⁶. Una de las grandes ventajas de los biomarcadores bioquímicos es la facilidad para su acceso, aunque esta ventaja tiene asociada una limitación y es la inespecificidad ya que el biomarcador periférico refleja el estado sistémico y la placa de ateroma tiene su

microambiente local que en ocasiones no se correlaciona con el nivel periférico sistémico. Además, algunos de estos biomarcadores son caros de determinar para incluirlos como prueba de cribado a nivel poblacional.

Como hemos presentado en este tercer apartado del capítulo, se han analizado muchos biomarcadores, y aunque la mayoría están asociados con el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, las mejoras en la capacidad predictiva son limitadas y su utilidad clínica está todavía pendiente de confirmarse. Los avances en transcriptómica, proteómica y metabolómica pueden aportar mucho en la búsqueda de biomarcadores sistémicos. Hasta ahora solo se podía investigar un número limitado de proteínas candidatas en un número relativamente alto de individuos. Los nuevos avances y enfoques proteómicos, ofrecen un rendimiento medio, con el análisis de cientos de proteínas simultáneamente. Sin embargo, el análisis de plasma es complejo dado la presencia de proteínas mayoritarias, como la albúmina e inmunoglobulinas (notablemente presentes en plasma, en el orden de g/L), que enmascaran al resto. Nueve proteínas representan el 90% del proteoma plasmático, otras 12 representan el 9%⁹⁷. Por ello, el reto tecnológico es identificar el restante 1% del proteoma plasmático⁹⁸. El HUPPO *Plasma Proteome Consortium* ha identificado ya 345 proteínas relacionadas con la ECV⁹⁹. La colaboración entre grandes grupos de investigación va a contribuir en gran medida al avance en el campo de los biomarcadores, aunque cabe destacar la necesidad de replicar y validar los resultados en estudios con un gran tamaño muestral para evaluar el papel predictivo. Otro de los retos es establecer la sensibilidad y especificidad, la vida media de los biomarcadores, así como establecer los valores poblacionales. Las recomendaciones actuales mencionan a la PCR como un biomarcador sobre el que la evidencia existente es de tipo observacional y no está bien definida su utilidad (Recomendación tipo IIb, B)¹³. También existe el mismo grado de recomendación para otros biomarcadores no considerados en esta revisión como el fibrinógeno, la homocisteína y la LpPLA2.

Biomarcadores de imagen y estimación de riesgo cardiovascular

El tercer tipo de biomarcadores que vamos a describir en este apartado son los de imagen. En los últimos años se han desarrollado métodos de imagen que son capaces de dar información sobre la presencia y progresión de la arteriosclerosis desde sus fases iniciales a estadios más evolucionados. Las técnicas más utilizadas

y conocidas son el estudio de la función endotelial en la arteria braquial, la ecografía carotídea para evaluar el grosor de la íntima-media o la presencia de placas, el estudio de la presencia de calcificación coronaria mediante tomografía y más recientemente la coronariografía no invasiva. En 2011 Peters y colaboradores 100 publicaron una revisión sistemática sobre la utilidad predictiva de alguna de estas pruebas, en esta sección del capítulo presentaremos la evidencia disponible sobre la ecografía carotídea y la puntuación de calcio intracoronario.

Ecografía carotídea

La ecografía carotídea es una técnica muy utilizada en entornos de evaluación del riesgo cardiovascular, ya que es incruenta, repetible, está estandarizada, y permite obtener datos sobre la estructura anatómica de la pared arterial carotídea. Básicamente se obtiene información sobre el grosor de la íntima-media (GIM) de la pared arterial detectando la presencia de arteriosclerosis en fases iniciales y sobre la presencia de placas que indican la presencia de arteriosclerosis en fases más avanzadas. Se han publicado varios estudios que proporcionan valores de referencia a nivel poblacional sobre el GIM carotídeo en población española¹⁰¹⁻¹⁰³. Una de las limitaciones del estudio ecográfico de la carótida está relacionada con la definición de las variables de interés ya que las medidas que se pueden obtener y analizar son muchas, empezando por los territorios de la arteria carótida evaluados que pueden ser la arteria carótida común, la bifurcación o bulbo y la arteria carótida interna; el grosor de la íntima-media a considerar, que puede ser el valor máximo o el valor medio observado en cada territorio, y las posibles combinaciones de medias de grosor medio o medias de grosor máximo o valor máximo de máximos, o máximo de medias; cómo se consideran los valores no disponibles por mala calidad de las imágenes (exclusión o imputación). Todos estos aspectos introducen heterogeneidad entre los estudios, y aunque la mayoría de ellos consideran el grosor medio de la arteria carótida común como la principal variable de interés parece que otras determinaciones pueden tener una mayor capacidad predictiva, aunque datos del estudio ARIC indican que el estudio de la carótida común proporciona información suficiente para capturar la capacidad predictiva de los otros territorios¹⁰⁴. En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados de los principales estudios que han analizado la capacidad predictiva del estudio ecográfico de la carótida. Como se ve la mejora en el estadístico C oscila entre 0 y 0,6 unidades, y la reclasificación global entre -1,4 y 17,1% en los diferentes estudios. En los pocos estudios que han analizado la reclasificación clínica, en el grupo con riesgo intermedio, se observa que la reclasificación en este subgrupo de la población es mayor oscilando entre 16,7 y 18%.

Tabla 4. Resumen de las características y resultados principales de los estudios que han analizado la mejora en la capacidad predictiva de las funciones de riesgo al incluir biomarcadores sanguíneos.

Autor	Población	Acontecimientos	Medida	Discriminación Δ AUC	NRI	NRI clínico
Ecografía carotídea (grosor y presencia de placas)						
DelSol, 2001 ¹⁰⁷	1.881 (H y M) Holanda	Cardiovascular	GIM máximo ACC	0,03	---	---
Chambles, 2003 ¹⁰⁸	14.054 (H y M), Estados Unidos	Coronario	GIM media del valor medio ACC, Bulbo, ACI	0,01 a 0,03	---	---
Chambless, 2004 ¹⁰⁹	14.685 (H y M) Estados Unidos	Cerebrovascular	GIM media del valor medio ACC, Bulbo, ACI	0,01	---	---
Stork, 2006 ¹¹⁰	403 (H) Holanda	Muerte cardiovascular	Placas	0,05	---	---
Cao, 2007 ¹¹¹	5.020 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular	GIM media del valor máximo ACC-ACI Placas	<0,01	---	---
Price, 2007 ¹¹²	1.007 (H y M) Reino Unido	Cardiovascular	GIM máximo ACC	0,03	---	---
Folsom, 2008 ¹¹³	6.698 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular	GIM máximo ACC-ACI	0,01	---	---
Lorenz, 2010 ¹¹⁴	4.909 (H y M) Alemania	Cardiovascular	GIM media del valor medio ACC, Bulbo, ACI	<0,01	-1,4%	---
Nambi, 2010 ¹¹⁵	13.145 (H y M) Estados Unidos	Coronario	GIM media del valor medio ACC, Bulbo, ACI Placas	0,01	7,1%*	16,7%*
				0,01	7,7%*	17,7%*

Autor	Población	Acontecimientos	Medida	Discriminación ΔAUC	NRI	NRI clínico
Polak, 2011 ¹¹⁶	2.965 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular	GIM medio ACC y GIM máximo ACI	<0,01 0,01	0% 7,6%*	---
Mathiesen, 2011 ¹¹⁷	6.584 (H y M) Noruega	Cerebrovascular	GIM medio ACC Placas	<0,01 0,01	---	---
Anderson, 2011 ¹¹⁸	1.574 (H y M) Canadá	Cardiovascular	GIM medio ACC	<0,01	11,6%*	18,0%*
Xie, 2011 ¹¹⁹	1.734 (H y M) China	Cardiovascular	GIM Placas Puntuación	---	7,3%* 12,0%* 17,1%*	---
Prati, 2011 ¹²⁰	1.348 (H y M) Italia	Cerebrovascular	Placas	0,02	---	---
Pilchart, 2011 ¹²¹	5.895 (H y M) Francia	Coronario	Placas	0,014*	13,7%*	---
Elias-Smale, 2012 ¹²²	3.580 (H y M) Holanda	Cardiovascular	GIM medio ACC	0,01	H: 0,2 y 3,9% M: 8,2 y 8,0%*	---
Baldassarre 2012 ¹²³	3.703 (H y M) Multinacional	Cardiovascular	Media del GIM máximo de 8 territorios	---	10,5%*	---
Calcio intracoronario						
Raggi, 2001 ¹²⁴	676 (H y M) Estados Unidos	Coronario	Puntuación calcio	0,13*	---	---
Greenland, 2004 ¹²⁵	1.029 (H y M) Estados Unidos	Coronario	Puntuación calcio	0,06*	---	---
Folsom, 2008 ¹¹³	6.698 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular	Puntuación calcio media	0,04*	---	---

Autor	Población	Acontecimientos	Medida	Discriminación ΔAUC	NRI	NRI clínico
Detrano, 2004 ¹²⁶	7.622 (H y M) Estados Unidos	Coronario	Puntuación calcio media	0,04*	---	---
Wong, 2009 ¹²⁷	2.303 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular	Categorías puntuación calcio	0,09*	---	---
Elias-Smale, 2010 ¹²⁸	2.028 (H y M) Holanda	Coronario	Ln (puntuación calcio)	0,04*	14,0%*	---
Erbel, 2010 ¹²⁹	4.128 (H y M) Alemania	Coronario	Ln (puntuación calcio)	0,07*	22,4%*	22,0%*
Polonsky, 2010 ¹³⁰	5.878 (H y M) Estados Unidos	Coronario	Puntuación calcio media	0,05*	25,0%*	55,0%*
Möhlenkamp, 2011 ¹³¹	1.934 (H y M) Alemania	Cardiovascular	Suma puntuación calcio	0,04*	25,0%*	---
Kavousi, 2012 ⁶⁹	5.933 (H y M) Holanda	Coronario		0,05*	19,3*	39,3*
Rana, 2012 ¹³²	1.286 (H y M) Estados Unidos	Cardiovascular		0,10*	35,0%*	---

Δ AUC: incremento en área bajo la curva o estadígrafo C; NRI: Net Reclassification Index; H: hombres; M: mujeres; GIM: grosor de la íntima media; ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; Ln: logaritmo natural; *p-valor < 0,05.

Una de las limitaciones del GIM es que su utilidad como sistema para monitorizar cambios en el tiempo (progresión, estabilización o regresión de la arteriosclerosis) y la relación de estos cambios con el riesgo cardiovascular parece muy dudosa. Dos metaanálisis recientes, con datos de ensayos clínicos y de estudios observacionales, han concluido que cambios en el GIM carotídeo no se asocian con cambios en el riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares^{105,106}.

Calcio intracoronario

La detección de calcio a nivel coronario indica presencia de arteriosclerosis en fases avanzadas. Existen 11 estudios que han evaluado la capacidad predictiva del calcio intracoronario (Tabla 4) y en todos ellos se ha observado una mejora en el estadístico C que oscila entre 0,04 y 0,13 unidades. De estos estudios, en 6 se ha evaluado la reclasificación y en todos ha mejorado con un NRI que oscila entre 14 y 35%, especialmente en la población de riesgo intermedio donde en un estudio el NRI llega al 55%.

A pesar de estos resultados, la utilización del calcio intracoronario como prueba de cribado se enfrenta a dos problemas importantes, uno el coste y el personal necesario, y otro el problema de la radiación a la que se somete al paciente. Por otra parte, también hay algún estudio reciente que indica que la ausencia de calcificación no excluye la presencia de enfermedad coronaria obstructiva o de placas inestables¹³³.

Ventajas y limitaciones del uso de biomarcadores de imagen

Los biomarcadores de imagen son los que proporcionan cuantitativamente una mejora más importante en la predicción del riesgo cardiovascular. Además esta mejora es importante en el grupo de población con riesgo intermedio, que es la que desde el punto de vista clínico más se puede beneficiar. Estas conclusiones pueden parecer lógicas ya que estos biomarcadores identifican la presencia de arteriosclerosis en diferentes estadios evolutivos, proceso causal de las principales enfermedades cardiovasculares, y por lo tanto están muy próximos a la presencia de enfermedad. Sin embargo, y como hemos mencionado hay temas de costes y radiación que tienen que tenerse en cuenta. El nuevo instrumental de imagen está consiguiendo reducir las dosis de radiación de forma considerable y este problema puede dejar de serlo en un futuro próximo. Es necesario realizar estudios de coste-eficiencia, beneficio clínico y ensayos clínicos para evaluar la reducción en la presentación de acontecimientos cardiovasculares para tener finalmente toda la información necesaria para

su evaluación. Creemos que estos estudios se tienen que realizar en la población de riesgo intermedio que es la que más dudas e incertidumbre genera a nivel individual y poblacional. En estos momentos las recomendaciones europeas señalan que la evidencia a favor de la utilización del GIM carotídeo y del calcio intracoronario está a favor de su utilidad (Grado de recomendación IIa, B)¹³.

Retos y líneas futuras de investigación

Nos parece importante centrar la actividad futura en la investigación metodológica para encontrar nuevas funciones de riesgo y nuevos métodos estadísticos que sean suficientemente sensibles para detectar mejoras en la capacidad de predicción de enfermedades para cualquier tipo de biomarcador^{16,134-138}. Por ejemplo, en 2008 Pencina y colaboradores¹⁸ propusieron la métrica de reclasificación descrita en este capítulo, medida ampliamente usada actualmente en investigación biomédica. Más recientemente So y Sharm¹³⁸ han desarrollado un marco estadístico unificador que conecta una gran cantidad de índices predictivos conjuntamente. Por lo que se refiere específicamente a retos en la investigación en estudios que incluyan nuevos biomarcadores podríamos definir los siguientes:

- Las nuevas posibilidades de la genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica van a permitir identificar nuevos biomarcadores que deberán ser evaluados en estudios prospectivos de forma adecuada.
- Hay muy pocos estudios que hayan evaluado de forma conjunta la contribución de diferentes biomarcadores en la estimación del riesgo cardiovascular. Será necesario también definir diferentes protocolos y estrategias de utilización de diferentes biomarcadores de forma conjunta, o en diferentes etapas de cribado, para definir cuál es la estrategia de cribado más beneficiosa.
- Es necesario realizar estudios de coste-eficiencia, beneficio clínico y de evaluación de la reducción de acontecimientos clínicos con la utilización de los nuevos biomarcadores en la práctica clínica.

Bibliografía

- ¹ Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- ² Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
- ³ Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies. *Eur Heart J* 2001;22:136-44.
- ⁴ Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-91.
- ⁵ Evans J. Epidemiology in practice: disease incidence. *J Comm Eye Health* 1997;10:60-2.
- ⁶ Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-91.
- ⁷ Craig P, Cooper C, Gunnell D, Haw SJ, Lawson K, Macintyre S, et al. Using natural experiments to evaluate population health interventions: guidance for producers and users of evidence. Medical Research Council 2012.
- ⁸ Haw SJ, Gruer L, Amos A, Currie C, Fischbacher C, Fong GT, et al. Legislation on smoking in enclosed public places in Scotland: how will we evaluate the impact? *J Public Health (Oxf)* 2006;28:24-30.
- ⁹ Aguero F, Degano IR, Subirana I, Grau M, Zamora A, Sala J, et al. Impact of a Partial Smoke-Free Legislation on Myocardial Infarction Incidence, Mortality and Case-Fatality in a Population-Based Registry: The REGICOR Study. *PLoS One* 2013;8:e53722.
- ¹⁰ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

- 11 Expert Panel on Detection EaToHBCiA. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 12 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- 13 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667.
- 14 Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385-94.
- 15 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-16.
- 16 Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:788-94.
- 17 Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
- 18 Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
- 19 Chambless LE, Cummiskey CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: Extension to survival analysis. *Stat Med* 2010;30:22-38.
- 20 Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:25-33.
- 21 Plomin R, Haworth CM, Davis OS. Common disorders are quantitative traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:872-8.
- 22 Davies RW, Dandona S, Stewart AF, Chen L, Ellis SG, Tang WH, et al. Improved prediction of cardiovascular disease based on a panel of single nucleotide

- polymorphisms identified through genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2010 ;3:468-74.
- ²³ Anderson JL, Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, Hopkins PN, Cannon-Albright LA, et al. Joint effects of common genetic variants from multiple genes and pathways on the risk of premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;160:250-6.
- ²⁴ Qi L, Ma J, Qi Q, Hartiala J, Allayee H, Campos H. Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374-80.
- ²⁵ Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino EV, Hauser TH, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2675-82.
- ²⁶ Lv X, Zhang Y, Rao S, Qiu J, Wang M, Luo X, et al. Joint effects of genetic variants in multiple loci on the risk of coronary artery disease in Chinese Han subjects. *Circ J* 2012;76:1987-92.
- ²⁷ Patel RS, Sun YV, Hartiala J, Veledar E, Su S, Sher S, et al. Association of a genetic risk score with prevalent and incident myocardial infarction in subjects undergoing coronary angiography. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:441-9.
- ²⁸ Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, et al. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 2012;7:e40922.
- ²⁹ Vaarhorst AA, Lu Y, Heijmans BT, Dolle ME, Bohringer S, Putter H, et al. Literature-based genetic risk scores for coronary heart disease: the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) prospective cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:202-9.
- ³⁰ Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:279-85.
- ³¹ Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1240-9.
- ³² Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Ecurriol V, Tomas M, Senti M, et al. Qualitative assessment of previous evidence and an updated meta-analysis confirms lack of association between the ESR1 rs2234693 (PvuII) variant and coronary heart disease in men and women. *Atherosclerosis* 2009;207:480-6.

- ³³ Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2007;166:28-35.
- ³⁴ Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med* 2009;150:65-72.
- ³⁵ Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
- ³⁶ Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-400.
- ³⁷ Talmud PJ, Cooper JA, Palmen J, Lovering R, Drenos F, Hingorani AD, et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men. *Clin Chem* 2008;54:467-74.
- ³⁸ Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, et al. A Genetic Risk Score is Associated with Incident Cardiovascular Disease and Coronary Artery Calcium - The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:113-21.
- ³⁹ Shiffman D, O'Meara ES, Rowland CM, Louie JZ, Cushman M, Tracy RP, et al. The contribution of a 9p21.3 variant, a KIF6 variant, and C-reactive protein to predicting risk of myocardial infarction in a prospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:10.
- ⁴⁰ Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Stanya KJ, Linda Kao WH, Pankow JS, et al. Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2010;19:2706-15.
- ⁴¹ Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomas M, Munoz D, Senti M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis* 2012;222:456-63.
- ⁴² D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- ⁴³ Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
- ⁴⁴ Gibbons GH, Liew CC, Goodarzi MO, Rotter JI, Hsueh WA, Siragy HM, et al. Genetic markers: progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV47-IV58.

- 45 Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV6-19.
- 46 Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004;110:e560-e567.
- 47 Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
- 48 Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C19-C31.
- 49 Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
- 50 Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010;121:2388-97.
- 51 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- 52 Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:483-95.
- 53 Krisp C, Randall SA, McKay MJ, Molloy MP. Towards clinical applications of selected reaction monitoring for plasma protein biomarker studies. *Proteomics Clin Appl* 2012;6:42-59.
- 54 Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103.
- 55 Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-31.

- ⁵⁶ van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1323-8.
- ⁵⁷ Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- ⁵⁸ Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
- ⁵⁹ Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
- ⁶⁰ Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415-22.
- ⁶¹ Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
- ⁶² Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J* 2007 ;28:1374-81.
- ⁶³ Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
- ⁶⁴ Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-7.
- ⁶⁵ Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-51, 4p.
- ⁶⁶ Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
- ⁶⁷ Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, Gudnason V, Di AE, Lennon L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardio-

- vascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:56-64.
- ⁶⁸ Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation* 2011;123:2101-10.
- ⁶⁹ Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438-44.
- ⁷⁰ Kaptoge S, Di AE, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
- ⁷¹ Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, Breek JC, Zeebregts CJ. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis* 2010;213:21-9.
- ⁷² Konstantino Y, Wolk R, Terra SG, Nguyen TT, Fryburg DA. Non-traditional biomarkers of atherosclerosis in stable and unstable coronary artery disease, do they differ? *Acute Card Care* 2007;9:197-206.
- ⁷³ Welsh P, Doolin O, Willeit P, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. *Eur Heart J* 2013;34:443-50.
- ⁷⁴ de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-12.
- ⁷⁵ Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011;123:1367-76.
- ⁷⁶ Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention. *Clin Chem* 2012;58:200-8.
- ⁷⁷ Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-pro-BNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.
- ⁷⁸ Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006;92:843-9.
- ⁷⁹ Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more

- discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:295-300.
- ⁸⁰ Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
- ⁸¹ de AM, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J* 2012;163:821-8.
- ⁸² Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
- ⁸³ Di AE, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009;120:2177-87.
- ⁸⁴ Lupon J, de AM, Galan A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clin Proc* 2013 Feb 2.
- ⁸⁵ Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, Ayers CR, Rohatgi A. Soluble ST2 Is Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Population-Based Cohort: The Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2012 Dec 7.
- ⁸⁶ Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1991;37:845-52.
- ⁸⁷ Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 1998;44:1198-208.
- ⁸⁸ Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
- ⁸⁹ Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006;37:1407-12.
- ⁹⁰ Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M. Long-term effects of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:62-7.

- ⁹¹ Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651-7.
- ⁹² Linna M, Ahotupa M, Lopponen MK, Irjala K, Vasankari T. Circulating oxidised LDL lipids, when proportioned to HDL-c, emerged as a risk factor of all-cause mortality in a population-based survival study. *Age Ageing* 2013;42:110-3.
- ⁹³ Koenig W, Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, et al. Oxidized LDL and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *Clin Chem* 2011;57:1196-200.
- ⁹⁴ Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q, et al. Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2218-29.
- ⁹⁵ Cuadrado-Godia E, Ois A, Garcia-Ramallo E, Giralt E, Jimena S, Rubio MA, et al. Biomarkers to predict clinical progression in small vessel disease strokes: prognostic role of albuminuria and oxidized LDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2011;219:368-72.
- ⁹⁶ Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Carrero JJ, Yilmaz MI, Moreno JA, Gomez-Guerrero C, et al. Vascular proteomics and the discovery process of clinical biomarkers: The case of TWEAK. *Proteomics Clin Appl* 2011;5:281-8.
- ⁹⁷ Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics* 2002;1:845-67.
- ⁹⁸ Righetti PG, Castagna A, Antonioli P, Boschetti E. Prefractionation techniques in proteome analysis: the mining tools of the third millennium. *Electrophoresis* 2005;26:297-319.
- ⁹⁹ Berhane BT, Zong C, Liem DA, Huang A, Le S, Edmondson RD, et al. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO Plasma Proteome Project pilot phase. *Proteomics* 2005;5:3520-30.
- ¹⁰⁰ Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177-84.
- ¹⁰¹ Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. [Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:770-4.
- ¹⁰² Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:97-102.

- ¹⁰³ Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagana X, Marti R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:1086-93.
- ¹⁰⁴ Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012;33:183-90.
- ¹⁰⁵ Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2006-20.
- ¹⁰⁶ Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-62.
- ¹⁰⁷ del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-8.
- ¹⁰⁸ Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:880-90.
- ¹⁰⁹ Chambless LE, Heiss G, Shahar E, Earp MJ, Toole J. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:259-69.
- ¹¹⁰ Stork S, Feelders RA, van den Beld AW, Steyerberg EW, Savelkoul HF, Lamberts SW, et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med* 2006;119:519-25.
- ¹¹¹ Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32-8.
- ¹¹² Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FG. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1067-75.
- ¹¹³ Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-9.

- ¹¹⁴ Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31:2041-8.
- ¹¹⁵ Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.
- ¹¹⁶ Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213-21.
- ¹¹⁷ Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bonna KH, Lochen ML, Njolstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study. *Stroke* 2011;42:972-8.
- ¹¹⁸ Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation* 2011;123:163-9.
- ¹¹⁹ Xie W, Liang L, Zhao L, Shi P, Yang Y, Xie G, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31.
- ¹²⁰ Prati P, Tosetto A, Casaroli M, Bignamini A, Canciani L, Bornstein N, et al. Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:300-4.
- ¹²¹ Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917-24.
- ¹²² Elias-Smale SE, Kavousi M, Verwoert GC, Koller MT, Steyerberg EW, Mattace-Raso FU, et al. Common carotid intima-media thickness in cardiovascular risk stratification of older people: the Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:698-705.
- ¹²³ Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de FU, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as

- Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1489-99.
- ¹²⁴ Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001;141:375-82.
- ¹²⁵ Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
- ¹²⁶ Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
- ¹²⁷ Wong ND, Gransar H, Shaw L, Polk D, Moon JH, Miranda-Peats R, et al. Thoracic aortic calcium versus coronary artery calcium for the prediction of coronary heart disease and cardiovascular disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:319-26.
- ¹²⁸ Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14.
- ¹²⁹ Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406.
- ¹³⁰ Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.
- ¹³¹ Mohlenkamp S, Lehmann N, Greenland P, Moebus S, Kalsch H, Schmermund A, et al. Coronary artery calcium score improves cardiovascular risk prediction in persons without indication for statin therapy. *Atherosclerosis* 2011;215:229-36.
- ¹³² Rana JS, Gransar H, Wong ND, Shaw L, Pencina M, Nasir K, et al. Comparative value of coronary artery calcium and multiple blood biomarkers for prognostication of cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2012;109:1449-53.
- ¹³³ Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:627-34.
- ¹³⁴ Ganna A, Reilly M, de FU, Pedersen N, Magnusson P, Ingelsson E. Risk prediction measures for case-cohort and nested case-control designs: an application to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2012;175:715-24.

- ¹³⁵ Kerr KF, McClelland RL, Brown ER, Lumley T. Evaluating the incremental value of new biomarkers with integrated discrimination improvement. *Am J Epidemiol* 2011;174:364-74.
- ¹³⁶ Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1703-11.
- ¹³⁷ Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2012;344:e3318.
- ¹³⁸ So HC, Sham PC. A unifying framework for evaluating the predictive power of genetic variants based on the level of heritability explained. *PLoS Genet* 2010;6:e1001230.

CAPÍTULO 2

LA REPERFUSIÓN EN EL IAMEST (Dr. Javier Goicolea Ruigómez)

JUSTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DE REDES REGIONALES DE ASISTENCIA AL IAMEST

Dres. Iñigo Lozano Martínez-Luengas y Juan Rondán Murillo
Unidad de Cardiología Intervencionista, Hospital de Cabueñes (Gijón)

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y entre ellas la cardiopatía isquémica y concretamente el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) es responsable de una alta proporción de eventos. La angioplastia primaria (ICPP) es la estrategia de reperfusión más adecuada cuando se realiza por un equipo experimentado en los primeros 120 minutos desde el primer contacto médico^{1,2}. Inicialmente los primeros casos respondieron a iniciativas individuales de centros que comenzaron a realizar procedimientos sobre pacientes que acudían a sus servicios de Urgencias. Aunque ello supuso un avance, el porcentaje de pacientes sobre los que se conseguía la reperfusión mecánica en intervalos de tiempo adecuados era muy reducido. Por otra parte, los resultados de la reperfusión farmacológica también distaban mucho de ser los ideales, pues el número de pacientes que no recibía ninguna de las dos terapias era elevado³.

Por todo ello era necesaria la implantación de programas regionales de atención al SCACEST con dos objetivos primordiales: extender el tratamiento de reperfusión al máximo porcentaje de la población e intentar que dicha reperfusión se realizase fundamentalmente mediante un programa de ICPP. Se debe aspirar a un 75 % de los pacientes con reperfusión adecuada³ y de ellos, al menos 70% se debería realizar por ICPP para llegar a cifras de 600 ICPP/millón de habitantes, según

las recomendaciones del programa *Stent For Life* en Europa⁴. Sin embargo, aunque la ICPP suponga el método de elección, la opción de reperfusión farmacológica debe estar contemplada y todas las modalidades deben ser consideradas cuando se diseñe un plan de atención regional: ICPP, ICPP después de traslado, fibrinólisis y fibrinólisis extrahospitalaria, dependiendo de las características de cada caso. Una red regional debe promulgar una estrategia de ICPP de gran calidad como plan A y una de fibrinólisis como plan B. Se podría optar por la fibrinólisis cuando no es posible la ICPP o cuando el tiempo puerta-balón estimado sea mayor de 90-120 minutos y la ICPP suponga más de 60 minutos de retraso con respecto a esta opción. Dado que la eficacia de la fibrinólisis es mucho mayor en las primeras horas, se pensará más en el límite de 90 minutos para los pacientes con menos horas de evolución, o incluso 60' según datos del reciente estudio STREAM⁵, mientras que será de 120 minutos para los de más horas, en los que la reperfusión farmacológica será menos eficaz. Por último, la fibrinólisis también es una opción válida en aquellos pacientes con <2-3 horas de inicio de síntomas⁶.

Primeros estudios

Las primeras series que representaron la base para la consolidación de la ICPP sobre la fibrinólisis en la fase aguda del SCACEST fueron los estudios DANAMI-2, PRAGUE-1 y PRAGUE-2. En el DANAMI-2 un total de 1.572 pacientes se aleatorizaron a ICPP o fibrinólisis en el lugar del primer contacto médico⁷ y se obtuvo una reducción del 40% en el objetivo primario compuesto por isquemia recurrente, muerte o accidente cerebrovascular agudo. El traslado de hasta 3 horas fue bien tolerado y fue el primer paso que puso de manifiesto la factibilidad de las redes.

En el PRAGUE-1⁸ se aleatorizaron 300 pacientes a estreptoquinasa, estreptoquinasa más traslado inmediato a centro con ICPP y traslado para ICPP. Dicho traslado se toleró bien, con infrecuentes complicaciones no fatales y ninguna muerte. El objetivo primario se redujo del grupo A al C (23, 15 y 8%, $p < 0,02$).

Finalmente en el PRAGUE-2⁹ 850 pacientes se aleatorizaron a estreptoquinasa en el sitio vs. traslado a ICPP. La reducción de mortalidad fue modesta (6,8 vs. 10 %, $p=0,12$), sin diferencias en los de <3h del inicio de los síntomas pero sí en los de 3-12 horas (6 vs. 15,3 % $p < 0,02$). En este estudio se comprobó de nuevo la factibilidad del traslado y de las redes pero con beneficio en los de más de 3

horas. Datos sobre la seguridad del traslado se han confirmado en series posteriores y en un metaanálisis se evidenció que el traslado de pacientes al centro con ICPP era superior a la fibrinólisis local, y que en 1.405 pacientes trasladados solamente dos fallecieron durante el traslado y en los quince casos de arritmias ventriculares se realizó desfibrilación con éxito en la ambulancia¹⁰.

Estructura

Las bases para que funcione un tratamiento regional óptimo son: la existencia de una red que relacione los hospitales con capacidad de realizar ICPP con otros cercanos que carezcan de ella, posibilitar que los médicos de los servicios de Urgencias y emergencias médicas activen el protocolo con un teléfono único, tratamiento estándar basado en las guías de práctica clínica, plan de transporte adecuado tanto hacia el centro con ICPP como de retorno a los centros emisores y plan de monitorización con medidas de calidad que permita una evaluación periódica del mismo¹¹ (Tabla 1).

Tabla 1. Puntos clave en una red regional.

Estructura basada en centro con capacidad de ICPP y otros cercanos sin ella
Número de teléfono único de activación de la red
Tratamiento basado en guías de práctica clínica
Evitar entrada en los centros sin ICPP cuando se indica esta terapia de reperfusión
Evitar entrar en los servicios de urgencias de los centros con ICPP
Devolver a los pacientes a su centro después de la ICPP no complicada
Monitorización de los datos para corregir defectos

Organización de la red

Debe ser multidisciplinaria y es imprescindible que exista una cooperación entre las sociedades de cardiología, gobiernos, hospitales y servicios de emergencias para asegurar una correcta organización, financiación y funcionamiento del sistema. Además de con los centros públicos hay que contar con los car-

diólogos privados, médicos de atención primaria y paramédicos y el papel de cada uno debe estar perfectamente definido³. Un comité debe diseñar el plan regional basándose en las guías de práctica clínica pero atendiendo de forma adecuada las peculiaridades regionales de cada zona. Para ello, debe partirse de un análisis detallado no solo de la infraestructura sanitaria, sino también de las características orográficas y demográficas. La organización puede llevarse a cabo de muy diferentes formas ya que lo principal es establecer una red efectiva. No debe perderse nunca de vista que el objetivo fundamental es conseguir un porcentaje de pacientes con reperfusión adecuada en el tiempo necesario, y aunque la ICPP es la preferible, la fibrinólisis puede ser la alternativa más adecuada en algunos casos.

Procedencia de los pacientes

Será de tres orígenes diferentes: pacientes que sean atendidos en el lugar de inicio del cuadro por el personal de los servicios sanitarios de las ambulancias, pacientes que vayan por sus propios medios a hospitales sin capacidad de realizar ICP primaria y por último aquellos que acudan directamente al servicio de Urgencias del centro con capacidad de realizar ICP primaria (Tabla 2).

Tabla 2. Procedencia de los pacientes.

	Triaje extrahospitalario	Hospital sin ICPP	Hospital con ICPP
Localización	Paciente atendido por 112 y llevado a centro con ICPP. Entorno suburbano y urbano	Rural, suburbano o urbano. El paciente llega por sus propios medios o recogido por 112 cuando la distancia al centro con ICPP es excesiva	Entorno urbano. El paciente llega por sus propios medios al centro con ICPP
Diagnóstico	Por ECG en ambulancia	ECG en Urgencias de centro sin ICPP. Más medios en caso de duda comparado con el medio extrahospitalario	ECG Urgencias de centro con ICPP. Más medios en caso de duda comparado con el medio extrahospitalario
Traslado a centro con ICPP	Realizado por 112. No entran en centros sin ICPP y se evita el retraso	Traslado a centro con ICPP. Es el paciente que acumula más retraso	Inmediato desde Urgencias a la sala de Hemodinámica. Es el que acumula menos retraso.
Sistema de traslado	Realizado por la propia unidad de Urgencias del 112 que recoge al paciente	Dependiente de traslado intercentros, más lento. Posibilidad de helicóptero en casos puntuales	No requiere traslado con ambulancia
Activación del personal de Hemodinámica	Desde la ambulancia	Desde Urgencias de centro sin ICPP primaria	Desde Urgencias del centro con ICPP primaria
Alternativa a ICP	Posibilidad de realizar fibrinólisis prehospitalaria en < 2-3 horas de inicio de síntomas o tiempo puerta balón > 90-120 minutos	Posibilidad de realizar fibrinólisis en Urgencias en < 2-3 horas de inicio de síntomas o tiempo puerta balón > 90-120 minutos	ICP primaria como terapia de elección. También válida fibrinólisis si < 2 horas de inicio de síntomas

En el primer caso dependiendo del tiempo estimado puerta-balón se optará por un traslado directo a la sala de Hemodinámica del centro con ICPP sin entrar en su servicio de Urgencias ni en los otros centros intermedios y la llamada al equipo de realizará en el momento de la indicación de la ICPP. En caso de que se opte por la fibrinólisis esta se debería realizar por el propio personal de la ambulancia y a continuación trasladarlo a la Unidad Coronaria del centro con ICPP. En segundo lugar, en el caso de los pacientes que lleguen a Urgencias del centro sin capacidad de ICPP y basándonos también en las estimaciones del tiempo puerta-balón, se optará por el traslado inmediato al laboratorio de cateterismo del centro con ICPP o por la fibrinólisis y traslado a su Unidad Coronaria. Este grupo de pacientes son los que en todas las series acumulan más demoras, pues dependen del traslado intercentros que suele ser más lento que el que recoge al paciente en el lugar del evento. Finalmente, los pacientes que acuden al centro con capacidad de ICPP serán tratados siempre con esta terapia.

Hospital con capacidad de realizar ICPP

Según recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología debe dar cobertura a una población media de medio millón de habitantes (0,3-1 millón)¹² pues poblaciones de referencia superiores a un millón sobrecargan en exceso los centros¹³. Según dichas recomendaciones los hospitales con laboratorio de cateterismo deberán ofrecer esta posibilidad las 24 horas del día los 7 días de la semana de forma que aquellos que no lo cumplan no deben de formar parte de la red¹⁴. Los pacientes deben ser llevados directamente al laboratorio de cateterismo y para ello el laboratorio debe estar avisado en el momento del primer contacto del paciente con el personal médico. Reducciones de hasta 60 minutos según diferentes registros se pueden conseguir llevando los pacientes directamente a la sala.

Solamente centros de alto volumen de ICPP (>50 casos/año) son capaces de asegurar tiempos de reperusión adecuados¹⁵. Aunque es difícil establecer cifras, se considera que un límite de 200 ICP totales por año y 75 por operador es el mínimo para un centro que realice ICPP³. Canto encontró una diferencia del 28% en mortalidad entre los centros con volumen más alto de ICPP en comparación con los más bajos. Se definió los de más alto volumen los que realizaban más de 35 ICP primarias por año. En el mismo estudio se encontró una diferencia de 57% relativa entre operadores de alto y bajo volumen. Parece que el factor que más influye incluso más que el volumen del centro

es el volumen de casos de cada operador, y el umbral observado a partir del cual se obtienen beneficios es el que marcan las recomendaciones arriba indicadas¹⁶. La dotación del personal de la sala es muy variable: la forma más económica es un hemodinamista y una enfermera con guardia localizada, con personal adicional de la Unidad Coronaria cuando sea necesario. La modalidad que engloba más personal comprende un cardiólogo, un hemodinamista, dos enfermeras y un técnico. El número de personas se decide a nivel local¹⁴. En España, según el documento de Unidades Asistenciales de Áreas de Corazón, el mínimo de personal sería un cardiólogo con formación avanzada en hemodinámica e intervencionismo y dos personas más, idealmente dos enfermeras, o en su defecto una enfermera más un técnico de hemodinámica. En el caso de que asistan dos enfermeras idealmente deben pertenecer al área de hemodinámica. En cualquier caso, al menos una de ellas debe trabajar de manera habitual en hemodinámica, mientras que la otra debe estar familiarizada con el espacio, las técnicas básicas de hemodinámica, la reanimación y los cuidados intensivos cardiacos. Por último, se requiere de apoyo de celador o personal de transporte para traslado inmediato y apoyo¹⁷.

Hospitales sin capacidad de ICPP

Su integración adecuada es fundamental y debe asegurarse el retorno del paciente después del procedimiento. De esta forma se asegura el tratamiento adecuado del paciente después del procedimiento, se evita la saturación del hospital donde se realizó la ICP primaria y por otra parte se limita una de las posibles barreras que pueden dificultar el funcionamiento adecuado de la red, como es la pérdida de ingresos del centro sin ICPP al derivar todos los pacientes al hospital de referencia¹⁸. Para ello estos centros deben tener la dotación adecuada de camas de agudos y tener una excelente comunicación con el hospital en el que se realiza la intervención.

Seguimiento

Es fundamental un programa de monitorización en términos de calidad para lograr una mejora progresiva^{3,19,20} y para ello un comité organizativo realizará reuniones periódicas y será el responsable de la programación de protocolos. Para ello se recomienda utilizar un sistema basado en indicadores que son revisados periódicamente, tales como los reflejados en la Tabla 3 y se pueden recoger en hojas de datos como la definida por la iniciativa CARDS^{3,21}. Es muy

importante una integración de la información de los servicios de emergencia con la hospitalaria, pues su defecto es fuente frecuente de fragmentación²⁰. Se ha demostrado que en aquellos centros en los que existen reuniones periódicas entre los cardiólogos y el personal de traslado hay menor mortalidad²².

Tabla 3. Monitorización de datos en ICP primaria.

Intervalo entre el primer contacto médico-inflado de balón
Intervalo entre el primer ECG-inflado de balón
Intervalo entre inicio de síntomas e inflado de balón
Hora de activación de equipo de Hemodinámica
Tiempos de traslado intercentros
Porcentaje de falsas activaciones
Complicaciones durante el traslado
Supervivencia intrahospitalaria y a 30 días

Ventajas de las redes de atención al SCACEST

La implementación de un plan regional de asistencia al infarto reporta una serie de ventajas como son la reducción de la mortalidad, cumplimiento de las guías, incremento de pacientes que reciben reperfusión e incremento en el porcentaje de ICPP respecto a fibrinólisis, incremento en el número de casos diagnosticados y evaluados, organización de traslado rápida y eficaz entre centros e implementación de fibrinólisis extrahospitalaria²³. Además, se ha demostrado que los resultados de las redes son reproducibles en diferentes áreas²⁴ y que con una adecuada organización dichas redes en países menos desarrollados pueden alcanzar similares resultados clínicos que en países de más renta²⁵.

Reducción de mortalidad

Se ha demostrado que la rapidez en la atención al IAM supone una disminución drástica de la mortalidad, con un incremento del 7,5% de la misma a un año por cada media hora de retraso en la reperfusión²⁶. En la serie de Henry se consiguió mortalidad al mes del 4,9% y anual 7,2% (5,7% cardiovascular), acompañado de

una mediana de estancia media de tan solo tres días¹¹. En Viena a final del año 2002 se puso en marcha un sistema de reperfusión para la población de 1,8 millones de habitantes basada en una red de ambulancias para realizar fibrinólisis extrahospitalaria a los pacientes atendidos en las 2-3 horas del inicio de los síntomas e ICPP en el resto de los casos. La ICPP se realizó en dos centros las 24 horas del día todo el año, de los cuales uno era el centro universitario y el otro uno de los cuatro restantes con sala que se ordenaron de forma rotatoria. Los resultados del año 2004 se compararon con los existentes antes de iniciar dicho programa y se comprobó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria del 16% en 2002 al 9,5 % en 2004, 8% en los pacientes a los que se aplicó reperfusión y 2% en <75 años sin shock. La mortalidad de los pacientes que no recibieron ninguna modalidad de reperfusión fue 18,4 % frente a la de la ICPP 8,1% y 8,2% de la fibrinólisis²⁷.

Cumplimiento de guías de práctica clínica

Existen aún muchas zonas de Europa donde no se realiza un adecuado cumplimiento de las guías y se ha comprobado que la adherencia a dichas recomendaciones disminuye la mortalidad de forma significativa²⁸. En el *Euro Heart Survey II* realizado en 2004 solamente el 61% de los SCACEST eran remitidos para reperfusión y en ellos la ICPP representaba entonces el 59% y la fibrinólisis el 41% restante²⁹. Los programas de reperfusión basados en redes regionales facilitan que todos los pacientes sean tratados según las guías de práctica clínica. Las experiencias de países en los que se han desarrollado estudios aleatorizados como Holanda, República Checa y Dinamarca, así como los datos de los excelentes registros realizados en Suecia y Austria donde dichos programas están instaurados de forma generalizada han demostrado tanto un incremento muy notable de la reperfusión mediante ICPP así como del porcentaje de pacientes que reciben reperfusión. Estos datos se han reforzado con las experiencias de otros países como Noruega, Eslovenia, Polonia, Alemania, Suiza, Croacia y Hungría¹⁴.

Incremento del porcentaje de reperfusión y del porcentaje de ICPP

Se ha evidenciado que el desarrollo de redes regionales reduce significativamente el porcentaje de pacientes elegibles para reperfusión pero no tratados. En el caso de la red de Viena el porcentaje de pacientes que no recibieron

ningún tipo de reperusión descendió de 34 a 13,4 % con un incremento de uso de ICPP desde el 16% hasta casi el 60%²⁷. En el caso de la red de Emilia-Romagna también hubo un incremento del 20,2% al 65,6% en ICPP tanto en los pacientes que fueron a centros con capacidad de la técnica como en los que fueron a los periféricos y el porcentaje de pacientes que no fueron derivados a centros con ICPP desde centros periféricos descendió del 26% al 15%³⁰. Por otra parte, también se acompañó de un incremento de la fibrinólisis extrahospitalaria desde el 4% hasta el 23,3%.

Clarificación del diagnóstico

El uso de redes de reperusión para el tratamiento del SCACEST con predominio de la ICPP puede contribuir a una disminución de aplicación indebida de fibrinólisis con las posibles fatales consecuencias, así como un traslado más rápido de pacientes desde el lugar del inicio de síntomas hacia los centros hospitalarios. En un estudio en el que se evaluó el traslado de pacientes desde zonas rurales a centros con ICPP se observó que uno de cada seis o siete pacientes tenía diagnóstico erróneo de infarto. De estos pacientes con diagnóstico erróneo el 45% de ellos tenía dolor torácico no cardíaco, pero su mortalidad fue similar a la de los pacientes con infarto (4,8% a los 30 días), pues eran patologías de gravedad como disecciones de aorta o embolismos pulmonares³¹.

Reducción de los retrasos

La organización de las redes para reducir tiempos en el tratamiento de reperusión es crucial pues como se ha comentado previamente por cada media hora de retraso se multiplica la mortalidad por 1,08²⁶ y además la reperusión mecánica tardía de arterias totalmente ocluidas es incluso perjudicial³². Existe evidencia del fracaso en la reducción de estos tiempos antes de la instauración de los modelos regionales, como son los datos del NRMI (*Nacional Registry of Myocardial Infarction*)³³ en el que solamente en 4,2% de los pacientes se conseguía un tiempo puerta-balón menor de 90 minutos o el GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) en el que no se obtuvo reducción significativa en los retrasos en la reperusión entre el año 2000 y 2005³⁴.

Hay tres causas de retrasos: el correspondiente al paciente por llamar al servicio de emergencias o acudir al hospital; el del transporte, bien sea desde el lugar de asistencia al centro o entre los centros y por último el hospitalario si el volumen

de casos es bajo, el personal no está entrenado o el paciente no se lleva directamente a la sala de Hemodinámica³⁵. Los mayores retrasos provienen de los pacientes que van a centros sin ICPP, en los que en 2006 en Estados Unidos solamente se conseguía un tiempo puerta-balón <90 minutos en el 8,6% de los casos³⁶. En un estudio prospectivo en el que se estudiaron los retrasos en los pacientes llevados desde un centro sin ICPP a otros con ICPP dentro de una red regional con 2.034 pacientes se puso en evidencia que los retrasos se producen fundamentalmente esperando en el centro emisor (64%), seguido de retrasos en el centro de ICPP (15,7%) y el relacionado con el transporte (12,6%). En el emisor la causa más importante del retraso fue la espera por la ambulancia (26,4%) y esperas en Urgencias (14,3%)³⁷. En Ottawa, solamente el 11,9% de los pacientes con traslado entre centros consiguió un tiempo puerta-balón ≤90 minutos y en otros cuatro modelos de redes este porcentaje no fue capaz de superar el 50%³⁸. Estos resultados se confirmaron en otras series^{11,31,39,40}. Es además fundamental desarrollar un sistema de transporte que lleve los pacientes directamente a la sala pues en un estudio esta estrategia consiguió una reducción de 45 minutos en los retrasos²³.

La ventaja de la cooperación entre los profesionales, hospitales y organizaciones sanitarias en la puesta en marcha de estos programas se pone de manifiesto en resultados como la disminución en los tiempos puerta-balón con la iniciativa D2B Alliance en más de mil centros en Estados Unidos, mediante la cual entre 2005 y 2010 se consiguió una reducción 96 a 64 minutos⁴¹⁻⁴³. Además, consiguieron el objetivo de lograr el tiempo puerta-balón ≤90 minutos en el 86% de los casos, partiendo de tan solo el 50% en el 2005⁴⁴. Las seis iniciativas fueron: activación de la sala por los médicos de emergencias; llamada única a una central para activar el sistema; activación durante el traslado del paciente con sistema de ECG; llegada del personal a la sala en menos de 30 minutos; cardiólogo de guardia siempre de presencia y monitorización de los tiempos mediante sistema de control que permitieron localizar las falta de eficacia del sistema y su posterior corrección⁴⁵.

Barreras al desarrollo de redes de atención al SCACEST

Existen barreras al desarrollo de las redes de atención al SCACEST (Tabla 4). El estudio AIR-PAMI en nueve hospitales de Estados Unidos y tres no americanos fue abandonado por bajo reclutamiento cuando se llevaba el 30% de la muestra preestablecida y comparaba la fibrinólisis en el hospital sin ICPP vs. traslado para ICPP⁴⁶.

Tabla 4. Obstáculos al desarrollo de una red regional.

Por parte de las autoridades: Ausencia de colaboración del gobierno regional en la implementación del sistema regional Insuficiente financiación para ambulancias y personal de Hemodinámica Ausencia de campañas informativas
Por parte de los centros: Problemas de comunicación entre centros Ausencia de protocolo y variabilidad en el manejo del paciente Pérdida de ingresos de centros sin ICPP al transferir los pacientes Personal de Hemodinámica insuficientemente formado Insuficientes camas de agudos en los centros con ICPP o ausencia de las mismas para recibir los retornos en los hospitales sin ICPP
Por parte de los pacientes: Información escasa sobre importancia de los síntomas
Razones geográficas: Distancia excesiva entre centros Orografía demasiado compleja

Las causas pueden deberse en primer lugar a falta de compromiso e interés por parte de las autoridades tanto en la organización como en la financiación para el personal y dotación adecuada de ambulancias¹³.

Los centros sanitarios sin capacidad para realizar ICP primaria también pueden ser reticentes a formar parte de estos sistemas, especialmente en el caso de los que basan sus ingresos en el número de pacientes atendidos, pues si no existe retorno de los pacientes al hospital de procedencia estos centros pierden ingresos. Los procedimientos cardiacos suponen de media el 35% de los ingresos de los hospitales y en muchos casos sirven para estabilizar las cuentas de otros servicios del centro no rentables⁴⁷. Además en algunos países los traslados no se reembolsan y esto supone una limitación por el escaso número de unidades de transporte¹³. Por último, también hay causas relacionadas con el paciente, pues si bien se ha avanzado mucho en la reducción de los tiempos de asistencia una vez diagnosticado el cuadro, no debemos olvidar que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico es de crucial importancia. Es importante recordar que un porcentaje muy significativo de los pacientes que fallecen lo hacen antes de llegar al hospital⁴⁸ y el número de pacientes que llaman al número de emergencia es aún bajo y cuando llaman, lo hacen tarde⁴⁹. Este porcentaje de pacientes que llaman al teléfono de emergencias para ser atendidos en

el lugar del evento ha aumentado muy poco a lo largo de los años pese a las campañas de concienciación. Comparando cifras de los años 90, 2002 y 2011 se observan escasas diferencias⁴⁹⁻⁵¹. En el estudio de Mathews⁵¹ los pacientes que más tardaban eran varones, más jóvenes, hispanos y que vivían más cerca del hospital, y este subgrupo comparado con los que llamaron a los servicios de emergencias médicas tuvo mayores retrasos en llegar al hospital y aplicarse la atención al SCACEST. La utilidad de las campañas públicas ha mostrado diferentes resultados y parece que en general, si bien son útiles inicialmente, esta utilidad desaparece rápidamente en el tiempo⁵². Hasta ahora ha habido dos estudios aleatorizados que han evaluado la eficacia de estas campañas. En el REACT⁵³ en 20 ciudades de USA se aleatorizaron a 18 meses de formación vs. ausencia de dicha formación. La media de retraso prehospitario descendió solo un 4,7% por año sin alcanzar significación y el porcentaje de uso de ambulancia pasó de 33 a 39% ($p < 0,005$). En el PROMOTION⁵² en el que a 3.522 pacientes se les proporcionó información cara a cara con una enfermera especializada con refuerzo por teléfono al cabo de un mes, no encontró variación en ninguno de los dos parámetros. En otro estudio no aleatorizado sin embargo se encontró una reducción de 40 minutos en la atención pero sin incremento en el uso de ambulancias⁵⁴. Entre las causas para no llamar al teléfono de emergencias están pensar que los síntomas no son causados por un infarto o que no son lo suficientemente severos como para llamar a dichos servicios⁵⁵.

Ejemplos de redes

El diseño de una red dependerá de las características orográficas de la zona, de la extensión de la misma y de las peculiaridades demográficas y pueden plantearse diferentes modelos (Tabla 5).

Tabla 5. Cuatro modelos diferentes de redes.

Viena	<ul style="list-style-type: none">• Sistema de atención limitado a la ciudad. Número de teléfono único.• Ambulancias con personal médico.• Traslado directo a centro con ICPP si el tiempo puerta-balón se estima <90 min, si >2-3 horas de inicio de síntomas o si contraindicaciones para fibrinólisis. En el resto de los casos se realiza fibrinólisis extrahospitalaria.• Hospitales con ICPP: siempre está el hospital universitario y se completa con una segunda sala de las otras cuatro que hay, de forma rotatoria para atender los pacientes fuera del horario laboral.
Francia (SAMU)	<ul style="list-style-type: none">• Dimensión nacional con número de teléfono único pero atendido en cada región por su sistema administrativo correspondiente.• Ambulancias con personal médico.• Se envía al paciente al centro más cercano si tiempo puerta-balón <90 min o si tiene contraindicaciones. En el resto de los casos se realiza fibrinólisis extrahospitalaria y se traslada al paciente a centro con ICPP. Al 99 % de los pacientes tratados de esta forma se les realiza coronariografía, 75 % de ellos en las primeras 24 horas.
Minneapolis	<ul style="list-style-type: none">• Sistema regional con 30 centros, uno con ICPP y radio de 210 millas.• Ambulancias con paramédicos.• Diagnóstico en el servicio de Urgencias de cada uno de los centros y llamada única al centro con ICPP: en los 11 hospitales situados a menos de 60 millas se administra media dosis de fibrinolítico y se traslada el centro con ICPP. En los 19 centros situados entre 60 y 210 millas dosis completa de fibrinólisis y traslado al centro con ICPP. El 70 % de los traslados se hacen en helicópero.
Clínica Mayo	<ul style="list-style-type: none">• Sistema regional con 28 hospitales, uno con ICPP, y radio de 150 millas.• Ambulancias con paramédicos.• Diagnóstico en el hospital periférico. Llamada única el centro con ICPP. Si < 3 horas de inicio de síntomas, dosis total de fibrinólisis y traslado al centro con ICPP. En caso de reperusión adecuada, coronariografía en 24-48 horas y en caso contrario ICP de rescate. Si > 3 horas, se traslada directamente al centro para ICPP.

En Viena²⁷ la red facilita cobertura a la ciudad con una población de 1,8 millones de habitantes y se basa en dos salas de Hemodinámica de las cuales una es siempre la del hospital universitario y la otra es una de las cuatro restantes que existen en la ciudad, que se programan de forma rotatoria. Se realiza ICPP a todos los pacientes que llegan a los centros con ICPP y para los de toda la población que sean atendidos con >2-3 horas de inicio de los síntomas, mientras que la fibrinólisis, en el momento del contacto médico, es el tratamiento para el resto de los pacientes. Se consiguió como señalamos anteriormente una reducción de mortalidad de 16 a 9,5%, 8% en los pacientes a los que se aplicó reperusión y 2% en <75 años sin shock. La mortalidad de los pacientes que no recibieron ninguna modalidad de reperusión fue 18,4% frente a la de la ICP 8,1% y 8,2% de la fibrinólisis. Esta última fue ligeramente mejor

para los pacientes tratados en <2 horas (5,1 vs. 7,8%) mientras que entre 2 y 6 horas la ICPP fue mejor (6,7 vs. 10,6%), así como entre las 6 y 12 horas (12,5 vs. 28,6%). Por otra parte, la proporción de pacientes a los que no se aplicó ninguna modalidad de reperfusión descendió de 34 a 13 %. En Francia existe un sistema basado en ICPP para los pacientes con tiempo puerta-balón < 90 minutos y fibrinólisis en el resto. Dicho sistema tiene dimensión nacional con número único pero atendido en cada región por sistemas locales de organización⁵⁶.

En el caso de zonas con mayores distancias y sometidas a condiciones meteorológicas particulares, como la red regional de Minnesota¹⁰ y la Clínica Mayo³⁸, la reperfusión se puede adaptar a dichas particularidades. En la de Minnesota se utiliza la ICPP con traslado directo del paciente al hospital terciario en aquellos casos de distancias inferiores a 60 millas (zona 1), mientras que entre 60 y 210 millas se administra media dosis de fibrinólisis seguido de ICPP (zona 2). En casos de inclemencias meteorológicas u otros retrasos se aplica media dosis de líticos seguida de ICPP en la zona 1 y dosis completa seguida de ICP de rescate en caso necesario en la 2. La mortalidad a 30 días fue similar entre los que acudieron directamente al centro terciario (4,4%), zona 1 (4,7%) y 2 (5,2%). En la Clínica Mayo se estableció una red entre el centro terciario y los situados en un radio de 90 minutos. En los centros locales se realiza fibrinólisis en los pacientes de <3 h e ICP en >3 h. Cuando se realiza ICPP el paciente va directamente al terciario sin pasar por los locales. La mortalidad intrahospitalaria fue 6,6 % en los admitidos directamente en el terciario, 5,7% en los admitidos en el local y trasladados para ICPP y 3,1 en los locales con fibrinólisis.

Conclusiones

La evidencia actual nos obliga a desarrollar redes de atención al SCACEST y en el momento actual no debería aceptarse un tratamiento diferente. No existe justificación alguna para la existencia de tanta heterogeneidad como la todavía existente en el tratamiento de esta patología. En cada región debería diseñarse un plan acorde con las características de la zona, en el que la ICPP fuese el tratamiento de elección pero sin olvidarse de la validez de la fibrinólisis para casos en los que la ICPP no pueda aplicarse en los tiempos necesarios. La demostrada reproducibilidad de la eficacia de estos sistemas garantiza la conveniencia del diseño de una red en aquellas zonas en las que todavía no están en funcionamiento.

Bibliografía

- ¹ Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351):13-20.
- ² Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20):2501-2555.
- ³ Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hamm C, Silber S et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(24):2733-2741.
- ⁴ Kristensen SD, Fajadet J, Di Mario C, Kaifoszova Z, Laut KG, Deleanu D et al. Implementation of primary angioplasty in Europe: stent for life initiative progress report. *EuroIntervention* 2012; 8(1):35-42.
- ⁵ Van de Werf F GAGPeal. The STREAM trial. Abstract presented at American College of Cardiology 62nd Annual Scientific Sessions and Expo. 2013.
- ⁶ Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30(13):1598-1606.
- ⁷ Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(8):733-742.
- ⁸ Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21(10):823-831.
- ⁹ Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24(1):94-104.
- ¹⁰ Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108(15):1809-1814.
- ¹¹ Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(7):721-728.

- ¹² Dudek D, Siudak Z, Dziewierz A, Rakowski T, Mielecki W, Brzezinski M et al. Local hospital networks for STEMI treatment for a population of half a million inhabitants increase the use of invasive treatment of acute coronary syndromes to the European recommended level. The Malopolska Registry of Acute Coronary Syndromes 2005-2006. *Kardiol Pol* 2008; 66(5):489-97, discussion.
- ¹³ Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31(8):943-957.
- ¹⁴ Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van' TH et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009; 5(3):299, 301-299, 309.
- ¹⁵ McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Portnay EL, Curtis JP, Wang Y et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):45-51.
- ¹⁶ Srinivas VS, Hailpern SM, Koss E, Monrad ES, Alderman MH. Effect of physician volume on the relationship between hospital volume and mortality during primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(7):574-579.
- ¹⁷ [Unidades Asistenciales del Área del Corazón. Estándares y Recomendaciones. 2011.](#)
- ¹⁸ Labinaz M, Swabey T, Watson R, Natarajan M, Fucile W, Lubelsky B et al. Delivery of primary percutaneous coronary intervention for the management of acute ST segment elevation myocardial infarction: summary of the Cardiac Care Network of Ontario Consensus Report. *Can J Cardiol* 2006; 22(3):243-250.
- ¹⁹ Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, Garson A, Jr., Brindis RG, Beller GA et al. Integrating quality into the cycle of therapeutic development. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11):1895-1901.
- ²⁰ Granger CB. Accelerating ST-segment elevation myocardial infarction care: emergency medical services take center stage. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(4):347-349.
- ²¹ Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, Kearney P et al. The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. *Eur Heart J* 2005; 26(3):308-313.
- ²² Bradley EH, Curry LA, Spatz ES, Herrin J, Cherlin EJ, Curtis JP et al. Hospital strategies for reducing risk-standardized mortality rates in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2012; 156(9):618-626.
- ²³ Saia F, Marrozzini C, Ortolani P, Palmerini T, Guastaroba P, Cortesi P et al. Optimisation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myo-

- cardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality. *Heart* 2009; 95(5):370-376.
- ²⁴ Smith LG, Duval S, Tannenbaum MA, Johnson BS, Poulouse AK, Iannone LA et al. Are the results of a regional ST-elevation myocardial infarction system reproducible? *Am J Cardiol* 2012; 109(11):1582-1588.
- ²⁵ Nikolic H, V, Babic Z, Milicic D, Bergovec M, Raguz M, Mirat J et al. Results of the Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105(9):1261-1267.
- ²⁶ De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109(10):1223-1225.
- ²⁷ Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113(20):2398-2405.
- ²⁸ Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G et al. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J* 2005; 26(9):873-880.
- ²⁹ Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2285-2293.
- ³⁰ Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, Casella G, Vignali L, Varani E et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2008; 29(15):1834-1842.
- ³¹ Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, Lam W, Lucore CL, Gill JB et al. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation* 2008; 117(9):1145-1152.
- ³² Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(23):2395-2407.
- ³³ Nallamothu BK, Bates ER, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Driving times and distances to hospitals with percutaneous coronary intervention in the United States: implications for prehospital triage of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(9):1189-1195.

- ³⁴ Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de WF et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; 29(5):609-617.
- ³⁵ Huber K, Goldstein P, Danchin N, Fox KA. Network models for large cities: the European experience. *Heart* 2010; 96(2):164-169.
- ³⁶ Chakrabarti A, Krumholz HM, Wang Y, Rumsfeld JS, Nallamothu BK. Time-to-reperfusion in patients undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the U.S: an analysis of 2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(25):2442-2443.
- ³⁷ Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(15):1636-1644.
- ³⁸ Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358(3):231-240.
- ³⁹ Jollis JG, Al Khalidi HR, Monk L, Roettig ML, Garvey JL, Aluko AO et al. Expansion of a regional ST-segment-elevation myocardial infarction system to an entire state. *Circulation* 2012; 126(2):189-195.
- ⁴⁰ Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, Haro LH, Bjerke CM, Lennon RJ et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116(7):729-736.
- ⁴¹ Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2308-2320.
- ⁴² Krumholz HM, Herrin J, Miller LE, Drye EE, Ling SM, Han LF et al. Improvements in door-to-balloon time in the United States, 2005 to 2010. *Circulation* 2011; 124(9):1038-1045.
- ⁴³ Nissen SE, Brush JE, Jr., Krumholz HM. President's page: GAP-D2B: an alliance for quality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9):1911-1912.
- ⁴⁴ Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J, Ting HH, Stern AF, Nembhard IM et al. National efforts to improve door-to-balloon time results from the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(25):2423-2429.
- ⁴⁵ Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK, Ting HH, Batchelor WB, Kline-Rogers E et al. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: Door-to-Balloon: An Alliance for Quality. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(1):97-104.

- ⁴⁶ Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11):1713-1719.
- ⁴⁷ Devers KJ, Brewster LR, Ginsburg PB. Specialty hospitals: focused factories or cream skimmers? *Issue Brief Cent Stud Health Syst Change* 2003;(62):1-4.
- ⁴⁸ Marrugat J, Elosua R, Marti H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(4):337-346.
- ⁴⁹ Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002; 89(7):791-796.
- ⁵⁰ Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, Rogers WJ, Kiefe CI, Magid D et al. Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 2002; 106(24):3018-3023.
- ⁵¹ Mathews R, Peterson ED, Li S, Roe MT, Glickman SW, Wiviott SD et al. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circulation* 2011; 124(2):154-163.
- ⁵² Dracup K, McKinley S, Riegel B, Moser DK, Meischke H, Doering LV et al. A randomized clinical trial to reduce patient prehospital delay to treatment in acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(6):524-532.
- ⁵³ Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR, Jr., Hedges JR et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000; 284(1):60-67.
- ⁵⁴ Blohm M, Hartford M, Karlson BW, Karlsson T, Herlitz J. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med* 1994; 12(3):315-318.
- ⁵⁵ Meischke H, Ho MT, Eisenberg MS, Schaeffer SM, Larsen MP. Reasons patients with chest pain delay or do not call 911. *Ann Emerg Med* 1995; 25(2):193-197.
- ⁵⁶ Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100(6-7):524-534.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA, EJE DE LA REPERFUSIÓN EN EL SENO DEL IAM

Dres. Guillermo Aldama, Pablo Piñón y Nicolás Vázquez

Unidad de Cardiología Intervencionista.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

En este apartado abordaremos el tema de la angioplastia primaria como procedimiento de elección en la estrategia de reperfusión en el seno del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). No incidiremos en la organización de las redes que permiten implementar y hacer extensible la técnica a la mayor cantidad de candidatos posibles, tampoco, en la terapia médica adyuvante durante el procedimiento. Ambos aspectos serán tratados en otros capítulos. Nos centraremos en el desarrollo histórico de esta práctica, las evidencias que la han consolidado y las perspectivas futuras que presenta.

Un poco de historia

En la década de los 60 existía una enorme controversia acerca del mecanismo que subyacía en el infarto agudo de miocardio (IAM). Se desconocía si la trombosis coronaria que se objetivaba en los estudios necrópsicos de los pacientes fallecidos por este motivo era causa o consecuencia. En los años 80 dos hechos clave transformarían la concepción de esta entidad e iniciarían un cambio de paradigma en el abordaje de los pacientes con IAM. El primero de ellos, fue la realización de la primera angioplastia coronaria percutánea el 16 de septiembre de 1977. El Dr. Andreas Grüntzig, un radiólogo suizo, logró mediante un dispositivo diseñado y fabricado por él mismo, tratar con éxito una lesión severa en la descendente anterior de un paciente de 38 años¹. El segundo de los hechos, fue el descubrimiento y la demostración por parte de DeWood y su equipo de la trombosis coronaria como responsable primaria de los infartos agudos de miocardio². Ambos avances supusieron el pistoletazo de salida en la aplicación de terapias de reperfusión, en una entidad que era y sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en las sociedades occidentales. La terapia médica con fibrinolíticos y la terapia mecánica mediante la angioplastia corona-

ría se postularon como los medios ideales de reperfusión coronaria en estos pacientes. Los primeros registros y ensayos clínicos, realizados en centros de alto volumen y muy especializados, a mediados de los ochenta y principios de los noventa prácticamente ofrecían datos parejos. La fibrinólisis ofertaba una casi completa ubicuidad mediante una terapia que atacaba de forma específica el trombo. Sus detractores aducían que las tasas de reperfusión decrecían con el tiempo de isquemia, las complicaciones hemorrágicas no eran desdeñables, especialmente en pacientes ancianos y en algunos otros esta terapia estaba contraindicada. La angioplastia con balón en el seno del infarto, ofrecía una apertura del vaso objetivable, independiente del tiempo y con tasas hemorrágicas más bajas. En su contra se encontraba la baja disponibilidad de la técnica, una tasa de cierre agudo del vaso que oscilaba entre el 5 y el 8% y obligaba a realizar en ocasiones cirugía coronaria urgente y el temor de inducir más daño coronario en el seno de un entorno trombótico³.

Con la aparición de los stents coronarios a mediados de los noventa se suplieron parte de las limitaciones de la técnica. El cierre agudo coronario paso a ser algo anecdótico y la reestenosis que aparecía en los primeros seis meses disminuyó ostensiblemente. No tardaron en surgir nuevos ensayos clínicos y sus consiguientes metaanálisis que comparaban el intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPP), con implante de stents metálicos vs. fibrinólisis. En ellos, esta terapia, se mostraba claramente superior en la reducción de la mortalidad, los sangrados potencialmente mortales y la tasa de reinfartos⁴. La disponibilidad de la técnica, sin embargo, seguía siendo una limitación importante en su aplicación a todos los pacientes con infarto.

A principios del año 2000 la controversia se centraba en qué hacer ante un paciente que acudía a un centro sin capacidad para angioplastia primaria. Bajo la premisa de que en el SCACEST el tiempo es miocardio, los defensores de la fibrinólisis abogaban por la aplicación de esta lo antes posible. Existía otra corriente, que sin embargo, postulaba el traslado inmediato a un centro con posibilidad de ICPP, aduciendo que el 'tiempo perdido' en el traslado, era realmente 'tiempo invertido' en salvar miocardio. La respuesta, una vez más, llegó a través de la evidencia científica. Varios ensayos clínicos mostraron que la estrategia de un traslado inmediato mediante una red que implicaba a varios grupos de profesionales, no solo era segura y eficaz, sino también superior al tratamiento fibrinolítico. Esto era cierto especialmente en pacientes con infartos de mayor riesgo⁵⁻⁸. Un nuevo paradigma se asentó en la comunidad científica. La angioplastia pri-

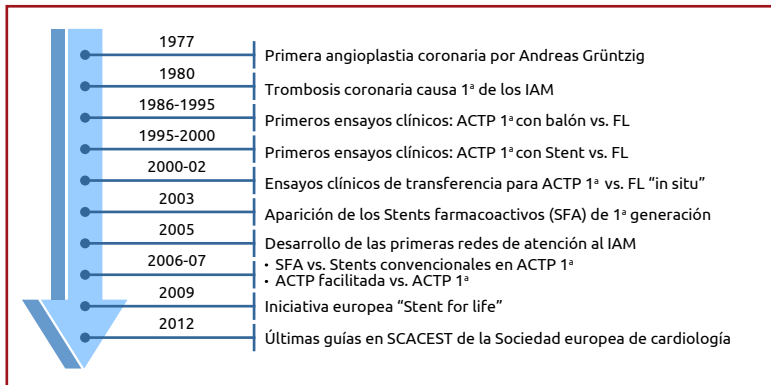
maria pasó de ser una técnica de reperfusión a una filosofía de trabajo, que obligaba a la eficiencia en toda una cadena que implicaba a los profesionales del transporte sanitario extrahospitalario, los médicos que atendían al paciente y el equipo de hemodinámica que debía ofrecer una disponibilidad total '24/7', es decir 24h al día/siete días a la semana. Algo muy parecido a lo desarrollado en la cadena de supervivencia de la reanimación cardiopulmonar.

En un intento de, por un lado, 'congraciar' a los defensores de la fibrinólisis y la angioplastia y por otro lado ofertar terapias de reperfusión a la mayor cantidad de pacientes posibles, a mediados del 2000 surgió la idea de combinar ambas estrategias. De este modo se pensó que se obtendría lo mejor de cada una, supliendo mutuamente las limitaciones implícitas de ambas. Nació así el concepto de 'angioplastia facilitada' con una estrategia 'farmacoinvasiva' bien con fibrinolíticos o bien con unos nuevos agentes antiplaquetarios; los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Este concepto se puso a prueba en varios ensayos clínicos que demostraron que lejos de ofertar beneficios clínicos, dicha estrategia era significativamente peor en términos de mortalidad que la angioplastia primaria^{9,10}.

Dado que el ICPP se había erigido como la terapia de reperfusión que mejores resultados arrojaba, el siguiente paso fue implementar estrategias organizativas que permitieran ofertarla de forma casi universal a pacientes con infarto agudo de miocardio. Y de este modo surgen iniciativas como la europea *Stent for Life*. Un ambicioso programa iniciado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en Viena en el año 2009 y que persigue la difusión e implementación de redes de atención al SCACEST en toda Europa. El objetivo es instaurar y homogeneizar el tratamiento de esta entidad a partir de prácticas que han tenido éxito en cada uno de los países de la Unión Europea.

La Figura 1 muestra de forma esquemática, los hitos históricos más relevantes en el desarrollo de la angioplastia primaria como estrategia de reperfusión.

Figura 1. Hitos en el desarrollo de la angioplastia primaria.



FL: Fibrinólisis. SFA: stents farmacoactivos. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

ICPP vs. fibrinólisis en el seno del IAM

Como hemos recogido en el apartado anterior los primeros ensayos clínicos que comparaban estas dos estrategias datan de principios de los años 90. Posteriormente se publicarían trabajos adicionales a lo largo de la década de los 90 y principios de 2000. Todos estos trabajos fueron recogidos en un excelente metaanálisis publicado por Keeley y sus colaboradores en el año 2003⁴. La Tabla 1 recoge las publicaciones que sirvieron de base para dicho metaanálisis.

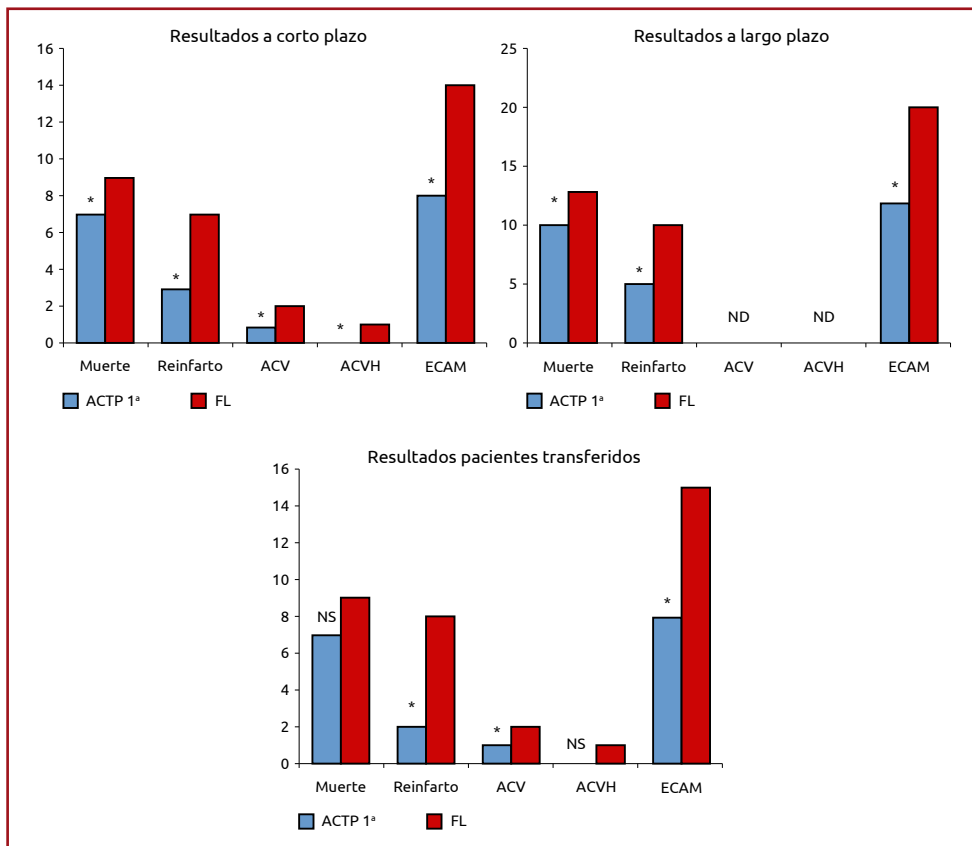
Tabla 1. Ensayos clínicos comparativos ICPP vs. fibrinólisis.

Estudio	N	Fibrinolítico	Retraso (mins) ACTP10 FIBRINOLISIS	SEGUIMIENTO (días)	Año del estudio	Stents	lb/llta
Dewood	90	Duteplasa	126	84	1990	No	No
PAMI-1	395	t-PA	60	32	1990-92	No	No
Zijlstra	294	Estreptokinasa	68	30	1990-92	No	No
Mayo	103	Duteplasa	45	20	1989-91	No	No
Zijlstra	95	Estreptokinasa	68	30	1993-95	No	No
Ribeiro	100	Estreptokinasa	238	179	1989	No	No
Grinfeld	112	Estreptokinasa	63	18	1996	No	No
Ribichini	83	t-PA (90 min)	40	43	1993-96	Sí	No
García	189	t-PA (90 min)	84	69	1991-96	No	No
GUSTO IIB	1138	t-PA (90 min)	114	72	1994-96	No	No
Akhras	87	Estreptokinasa	42	45	1997	No	No
deBoer	87	Estreptokinasa	59	31	1996-99	Sí	No
STOPAMI	140	t-PA (90 min)	65	30	1997-99	Sí	Sí
STAT	133	t-PA (90 min)	77	15	1997-99	Sí	Sí
Kastrati	162	t-PA (90 min)	75	35	1999-01	Sí	Sí
PRAGUE-1	200	Estreptokinasa	93	10	1997-99	Sí	No
PRAGUE-2	850	Estreptokinasa	94	12	1999-02	Sí	No
LIMI	150	t-PA (90 min)	100	45	1995-97	Sí	No
Air-PAMI	137	t-PA/Estreptokinasa	155	155	1997	Sí	Sí
DANAMI-2	1129	t-PA (90 min)	100	40	2002	Sí	ND
C-PORT	451	t-PA (90 min)	101	46	1996-99	Sí	Sí
CAPTIM	840	t-PA (90 min)	190	130	1997-00	Sí	Sí
SHOCK	302	t-PA (90 min)	152	150	1993-98	Sí	Sí

AH: alta hospitalaria. ND: no disponible.

Se trata de un conglomerado de 23 ensayos clínicos que incluyen a 7.739 pacientes. En 13 de estos ensayos el intervencionismo incluía el uso de stents convencionales y en 7 además se utilizaba como tratamiento adyuvante durante la angioplastia primaria el uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Resultados a corto, largo plazo y en el subgrupo de pacientes transferidos para ICPP en el metanálisis de 23 ensayos clínicos⁴.



*Diferencias estadísticamente significativas. ACV: accidente cerebrovascular. ACVH: accidente cerebrovascular hemorrágico. ECAM: evento adverso cardiaco mayor. ND: Datos no disponibles.

Los autores concluyeron que la angioplastia primaria era superior a la fibrinólisis como terapia de reperfusión en cualquier marco temporal en el que esta se lleve a cabo. Disminuyendo la mortalidad, la tasa de reinfaros, la de ACV; especialmente los ACV hemorrágicos; y el evento combinado de estos objetivos. Añadían además, que estos resultados que se observan a corto plazo se mantienen en el tiempo. Existen dos aspectos adicionales que incrementan el valor del metaanálisis. El primero es que por primera vez, en los ensayos se incluían a pacientes de alto riesgo (en shock cardiogénico) y centros que no disponían de cirugía cardíaca. Estos ámbitos no habían sido explorados anteriormente y se desconocía si los resultados de la angioplastia serían reproducibles en ellos. Pues bien, el metaanálisis demostró que también en dichos ámbitos la angioplastia primaria mantenía su hegemonía sobre la fibrinólisis. El segundo aspecto a destacar es la inclusión en 5 de los trabajos, de pacientes transferidos desde hospitales sin intervencionismo coronario. Existía una enorme controversia al respecto.

Como ya adelantamos, muchos detractores sostenían que el retraso que supone el traslado, implicaría una merma en los resultados clínicos que ofertaba la angioplastia primaria. El análisis específico de estos ensayos demostró que, la transferencia era eficaz y segura, con una mediana de retraso de 39 minutos, una tasa de mortalidad del 0,5% y una tasa de arritmias del entre el 0,7 y el 1,4%. Además los pacientes presentaban menor infarto y ACV. Existía una tendencia a menor mortalidad que no alcanzó significación estadística. La publicación de estos resultados supuso un espaldarazo definitivo a la angioplastia primaria y abrió las puertas a la realización de ensayos clínicos que exploraran estrategias de transferencia a centros con intervencionismo coronario.

Transferencia vs. fibrinólisis 'in situ'

La demostración de que la angioplastia primaria era superior a la fibrinólisis en la reperfusión del infarto hizo que esta técnica se erigiera como el estándar de calidad. Sin embargo pronto se hizo evidente que la aplicación 'universal' a todos los potenciales pacientes no era ni fácil ni factible en algunos entornos. Surgió entonces el concepto de transferencia interhospitalaria. Como vimos en el apartado anterior, varios estudios (PRAGUE 1⁸ y 2⁷, DANAMI 2⁶, Air-PAMI⁵) habían demostrado que esta era segura y relativamente superior a la fibrinólisis hospitalaria. Sin embargo, la demostración de que en el seno del infarto

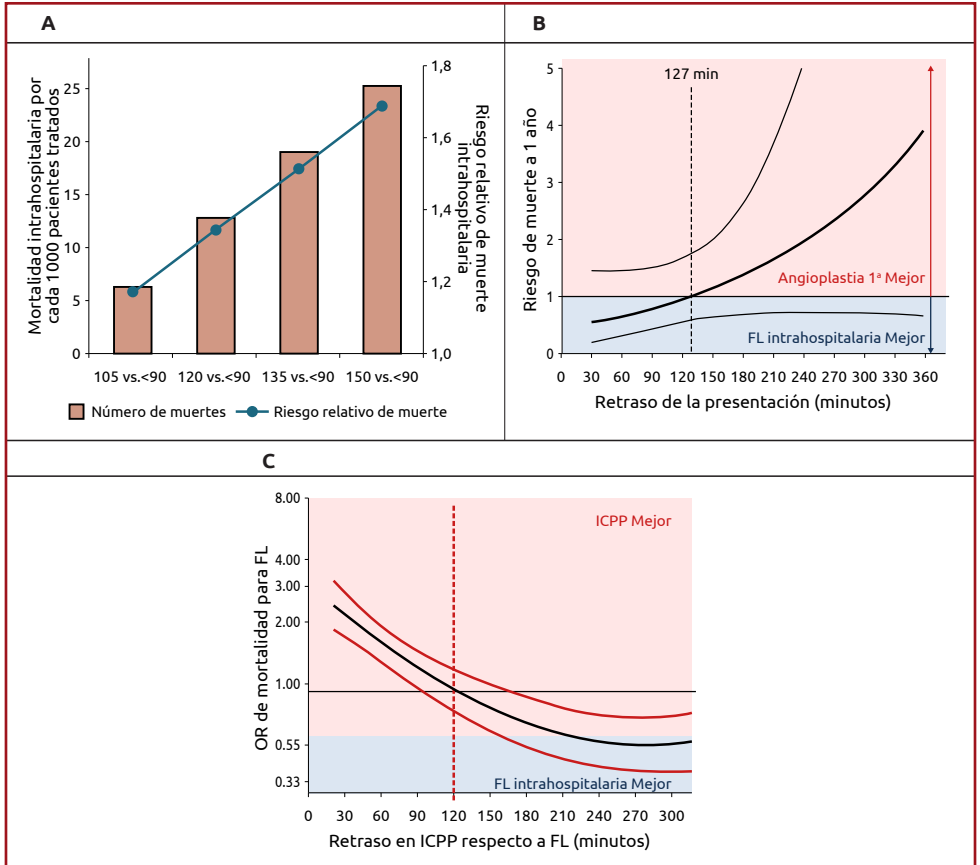
un retraso en el intervencionismo coronario se asociaba a un incremento en la mortalidad (Figura 3)¹¹ hizo que surgieran voces críticas que sostenían que en el contexto del IAM “un tratamiento retrasado era un tratamiento denegado”¹². Dos estrategias se perfilarían como solución a este dilema. Ambas han sido y siguen siendo motivo de debate y discusión. Por un lado los que consideran que la angioplastia primaria es la terapia de elección, han propuesto toda una serie de medidas que hagan posible minimizar los retrasos. Para ello se han desarrollado sistemas de emergencias que identifican rápidamente a los posibles candidatos, y los trasladan directamente, no al hospital más cercano si no al que dispone de intervencionismo coronario. Se obvia además el paso por Urgencias ahorrando tiempo adicional, al llegar el paciente directamente a la sala de Hemodinámica. Es lo que se denomina ‘transferencia directa’. Esta práctica ha demostrado excelentes resultados con una notable disminución de los tiempos de reperusión¹³⁻¹⁵. En ella se basan la mayor parte de las redes de angioplastia primaria que existen en nuestro país¹⁶. Dos hallazgos pusieron en entredicho la extensión de la transferencia directa a todos los pacientes con IAM y servirían de argumento para aquellos que defendían la fibrinólisis precoz como estrategia alternativa en algunos grupos de pacientes. El primero de ellos, ya había sido adelantado por el ensayo CAPTIM¹⁷. Un estudio aleatorizado que comparaba la fibrinólisis prehospitalaria con la angioplastia primaria y que había evidenciado que en los pacientes con tiempos de isquemia de menos de dos horas, la fibrinólisis ofrecía resultados de morbi-mortalidad similares a la angioplastia. Este estudio sin embargo fue generador de hipótesis. Un trabajo¹⁸ que recogía a los pacientes del CAPTIM¹⁷ y el WEST¹⁹ (otro ensayo clínico que comparaba la fibrinólisis prehospitalaria vs. ICPP en pacientes con tiempos de isquemia cortos) demostró que en pacientes con IAM que llevaban menos de 120 minutos de dolor torácico, la fibrinólisis prehospitalaria arrojaba resultados similares a la estrategia de transferencia para angioplastia primara (Figura 3). Por otro lado, varios estudios habían confirmado que en el caso de la angioplastia primaria, los retrasos que suponían los traslados se asociaban a incrementos de la mortalidad. Y que a la hora de decidir la mejor estrategia de reperusión, se debía tener en cuenta este factor. Cuando la diferencia entre el retraso que supone la fibrinólisis (tiempo puerta-aguja) y el que supone el traslado para angioplastia (tiempo puerta-balón) superaba los 120 minutos, el efecto beneficioso del intervencionismo coronario se diluía hasta casi desaparecer, especialmente en pacientes con tiempos de isquemia cortos^{11,20}(Figura 3).

Figura 3.

A. Relación entre el retraso en la ICPP y la mortalidad.

B. Mortalidad a 1 año de FL prehospitalaria vs. transferencia para ICPP en función del retraso en la presentación.

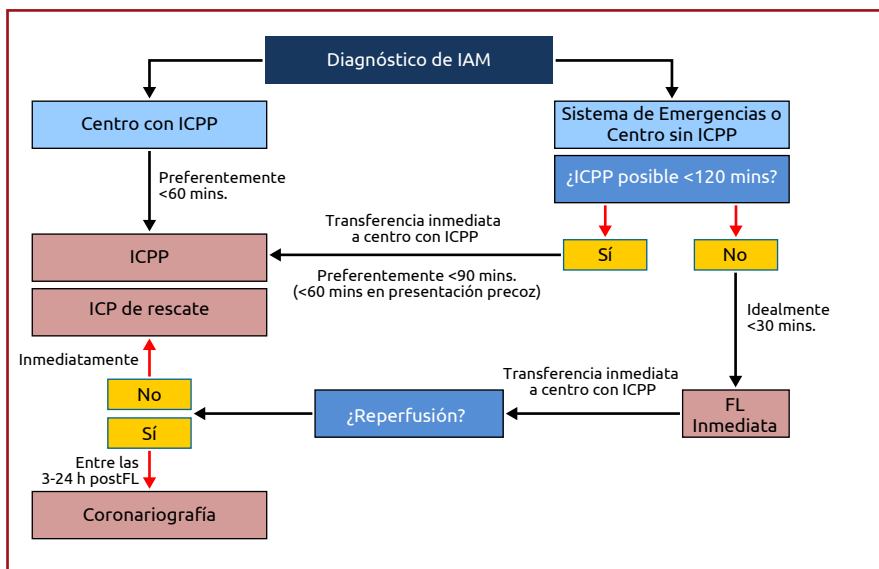
C. Comparativa de mortalidad de FL prehospitalaria vs. ICPP en función del tiempo de traslado en pacientes con presentación precoz.



Todos estos hallazgos han hecho que en la práctica se intenten aunar ambas estrategias con el objeto de ofertar la reperusión más precoz a la mayor cantidad de pacientes posibles. De esta forma, a la hora de atender a pacientes con IAM y elegir la terapia más adecuada, uno se debe hacer dos preguntas. La primera de ellas es el tiempo de isquemia que lleva el paciente. Tiempos de isquemia

prolongados (tiempo inicio de dolor-primer contacto médico), hacen a la fibrinólisis menos eficaz, mientras que tiempos de isquemia cortos, ofrecen buenos resultados. La segunda pregunta a realizar es; en caso de presentarse el paciente en un centro sin capacidad de intervencionismo coronario; el tiempo que llevará el traslado y la apertura de la arteria. Esta concepción terapéutica es recogida por las recientes guías de tratamiento del SCACEST publicadas tanto por AHA/ACCF²¹ como por la Sociedad Europea de Cardiología²². La Figura 4, recoge el algoritmo propuesto por estas últimas.

Figura 4. Algoritmo de decisión terapéutica propuesto por las guías europeas en el SCACEST.

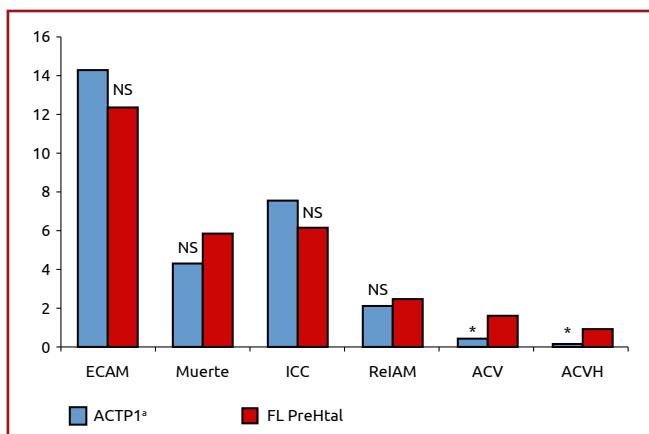


ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario. FL: fibrinólisis. ICPP: intervencionismo coronario percutáneo primario. FL: fibrinólisis.

El estudio STREAM²³ ha testado recientemente la filosofía propuesta en las recientes guías de práctica clínica. En él se aleatorizaron a casi 2.000 pacientes con IAM de menos de 3h y tiempos de traslado a un centro intervencionista de más de 60 minutos a fibrinólisis prehospitalaria vs. transferencia para angioplastia

primaria. Todos los pacientes del brazo de fibrinólisis eran sometidos a una coronariografía entre las 6 y las 24h postlisis (mediana de 17 horas). Los resultados se recogen en la Figura 5. La fibrinólisis ofrecía una eficacia similar a la ICPP en este grupo de pacientes con la penalización de un 36% de coronariografías urgentes para angioplastia de rescate y una tasa de hemorragia intracraneal significativamente superior, especialmente en los pacientes mayores de 75 años.

Figura 5. Resultados del ensayo clínico STREAM a 30 días.



FL PreHtal: fibrinólisis prehospitalaria. ECAM: evento cardiaco adverso mayor (combinado de muerte, shock, fallo cardiaco o reinfarto a 30 días). ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. ACV: accidente cerebrovascular. ACVH: accidente cerebrovascular hemorrágico. NS: diferencias no significativas.* Diferencias estadísticamente significativas.

SFA vs. stents convencionales en el ICPP

La aparición de los stents farmacoactivos (SFA) en el 2003 supuso una revolución en el ámbito de la cardiología intervencionista. La promesa de que la reestenosis; el talón de Aquiles de los stents convencionales (SC); desaparecía con estos dispositivos, hizo que se utilizaran con profusión en todos los ámbitos, incluido el de la angioplastia primaria. Los primeros estudios realizados en

este escenario, arrojaban resultados prometedores. El estudio TYPHOON²⁴ con stents liberadores de sirolimus y el PASSION²⁵ con stents liberadores de paclitaxel, demostraron a que a corto y medio plazo el uso de estos dispositivos reducía la tasa de reestenosis y por tanto de nueva intervención, sin conseguir una reducción en la tasa de mortalidad o reinfarcto. El mismo año en que se publicaban estos trabajos aparecieron datos preocupantes acerca de la trombosis a largo plazo, con stents farmacoactivos de primera generación. El Congreso Mundial de Cardiología, celebrado en Barcelona en el 2006, estuvo lleno de polémica, al comunicarse resultados de trabajos²⁶⁻²⁸ que sugerían un incremento de mortalidad en pacientes portadores de estos dispositivos, debido a una tasa inesperada de trombosis muy tardía. Estos hallazgos supusieron un duro golpe para los SFA y su utilización disminuyó dramáticamente, también en el seno de la angioplastia primaria. La controversia en este campo todavía perdura, especialmente en el seno de pacientes diabéticos con IAM sometidos a ICPP con SFA de primera generación. Existen multitud de estudios y metaanálisis que defienden la eficacia y seguridad a largo plazo y algunos otros que observan un incremento en las tasas de trombosis²⁹⁻³¹. Sin embargo la aparición de SFA nueva generación, ha dejado dicha controversia obsoleta. Estos nuevos stents ofertan una disminución de la tasa de trombosis y, por primera vez en el seno de los dispositivos de intervencionismo coronario, un decremento en la mortalidad respecto a los SC y los SFA de primera generación^{32,33}. Su papel en la angioplastia primaria todavía no está definido, pero parece prometedor³⁴.

Las guías de práctica clínica, tanto europeas²² como americanas²¹ recomiendan de forma indistinta y con el mismo nivel de evidencia (IA) la revascularización de pacientes con IAM mediante el uso de SC o SFA. Tan solo inciden en la importancia de asegurarse, de que en caso de implantar estos últimos, el paciente no posea ninguna contraindicación para la doble antiagregación a largo plazo. Un aspecto que, por cierto, también está cambiando en el mundo de los SFA.

La importancia del acceso vascular en el ICPP

Otro de los ámbitos en los que se ha generado controversia, es el del acceso vascular. Desde el inicio del intervencionismo coronario, la arteria femoral, había sido la vía de elección para realizar estos procedimientos. Otros accesos eran considerados solo cuando el femoral estaba contraindicado. Aunque la vía radial

se había utilizado como acceso vascular en el intervencionismo coronario desde hacía más de 20 años, solo partir de mediados de 2000, especialmente en Europa, se explora como alternativa de elección. Este acceso ofrecía más comodidad al paciente, y supuestamente también presentaría menor tasa de complicaciones vasculares y hemorrágicas, al tratarse de un vaso más fácilmente compresible. A cambio, se presentaba como más exigente para el operador, consumía más tiempo y por tanto supondría mayor tasa de uso de contraste y mayor radiación. En el seno del infarto, estas hipotéticas desventajas, la harían impracticable.

Las acaloradas discusiones en congresos y reuniones entre los llamados ‘femoristas’ y los ‘radialistas’, fueron una norma en estas fechas. Si en el seno del intervencionismo electivo, las diferencias de opinión eran marcadas, cuando se postulaba la vía radial como la de elección en el seno del ICP, las posiciones aún se encontraban más. A falta de datos objetivos los ‘femoristas’, aducían que la demora que suponía el acceso radial, resultaba prohibitiva y no tolerable en el contexto del infarto. Una vez más la evidencia científica iría colocando las cosas en su sitio. Merecen ser destacados dos grandes ensayos clínicos, y un meta-análisis que exploran la utilidad del acceso radial como vía de elección en el seno del infarto. El RIVAL³⁵, aleatorizó a más de 7.000 pacientes con SCA, (1.958 presentaban un SCACEST), a intervencionismo por vía radial o femoral. Globalmente se observó una menor tasa de sangrado en el grupo de pacientes asignados a la vía radial, sin diferencias en el resto de objetivos. Los autores también encontraron una menor tasa de mortalidad y del evento combinado de muerte, IAM, ACV y sangrado, en el subgrupo de pacientes con SCACEST asignados a la vía radial. Además cuando analizaban los centros de alto volumen, comprobaron que en ellos la tasa de estos mismos eventos combinados disminuía. Los resultados del RIVAL apuntaban tres hallazgos. Primero, la vía radial era factible y más segura, por menor tasa de hemorragias en los pacientes sometidos a ICP. El acceso radial no suponía una demora en la apertura del vaso (tiempo puerta-balón), ni requería mayor utilización de contraste. Segundo, el grupo que más parecía beneficiarse era el de los pacientes con SCACEST. Finalmente, estos resultados eran más fiables y reproducibles en aquellos grupos intervencionistas con alto volumen de procedimientos radiales. Dado que algunos de los resultados del RIVAL eran fruto del análisis por subgrupos, y por ende, tan solo generadores de hipótesis, un año más tarde los mismos autores publicaron un trabajo, que basándose en los pacientes del RIVAL, analizaba el papel de la vía radial de forma separada el grupo de SCACEST y el de SCASEST³⁶. Los resultados del mismo aparecen en la Figura 6. Dado que el contexto del ICP en el seno del

IAM supone una mayor carga de antiagregación y anticoagulación, se esperaba encontrar mayor beneficio del acceso radial en este contexto. Los hallazgos confirmaron esta hipótesis. En el contexto del ICPP, la vía radial disminuía la mortalidad, la tasa de hemorragias mayores, las complicaciones vasculares y el evento combinado. Este beneficio clínico era relativamente independiente del volumen del centro. Para el grupo de pacientes con SCASEST, estos beneficios eran más modestos, encontrando solo diferencias a favor del acceso radial en la tasa de hemorragias mayores.

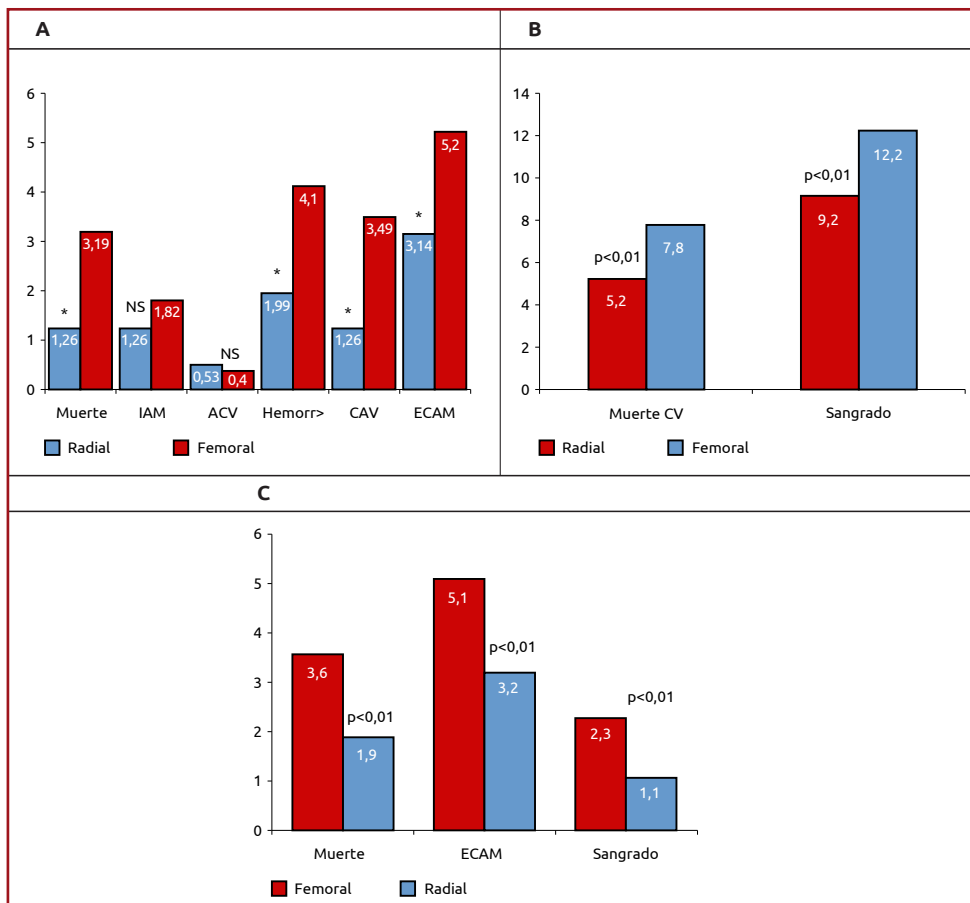
Los resultados del RIVAL, serían reproducidos, en el otro gran ensayo clínico que explora la utilidad de la vía radial en el ICPP, el RIFLE-STEACS³⁷. En este caso se aleatorizó 1001 pacientes con SCACEST sometidos a ICPP a un acceso femoral o radial. Los resultados son mostrados en la Figura 6. El grupo de pacientes asignados a la vía radial presentaron menores tasas de mortalidad cardiovascular y sangrado. Este acceso no supuso una demora en los tiempos de apertura del vaso. Dado que la tasa de éxito en el intervencionismo y la de flujo TIMI3 en el vaso eran similares en ambos grupos, los autores concluyen que el beneficio clínico observado, probablemente sea atribuible a una menor tasa de hemorragias.

Figura 6.

A. Resultados del estudio RIVAL para el subgrupo de pacientes con SCACEST.

B. Resultados del estudio RIFLE-STEACS.

C. Resultados del metanálisis que recoge 9 ensayos clínicos de acceso radial vs. femoral en el contexto del ICPP.



*Diferencias estadísticamente significativas. NS: no diferencias significativas. CAV: complicaciones del acceso vascular. ECAM: eventos cardiacos adversos mayores.

En concordancia con estos hallazgos, se encuentra un metaanálisis que recoge 9 ensayos clínicos que suponen casi 3.000 pacientes en los que se aborda la utili-

dad de la vía radial en el seno del ICPP³⁸. Los resultados del mismo aparecen en la Figura 6. Los autores encontraron que el acceso radial suponía una ventaja sobre el femoral en términos de mortalidad, complicaciones vasculares, sangrado y el evento combinado de estas más ACV e IAM. En sus conclusiones, subrayan que a la luz de los resultados, el acceso transradial debería ser el ‘gold standard’ en el contexto de la angioplastia primaria, especialmente en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de sangrado. Respecto a las recomendaciones que las guías de práctica clínica hacen al respecto, encontramos en este caso divergencia de criterios. En Estados Unidos el acceso radial tiene mucho menos predicamento y este abordaje en el contexto del IAM es mucho menos utilizado que en Europa. Según el último registro de intervencionismo coronario americano solo en el 6% de los pacientes sometidos a ICPP en este país se elige este acceso. En el trabajo que resume los hallazgos de este registro, se pone de manifiesto que la vía radial ofrece menores tasas de sangrado y mortalidad intrahospitalaria³⁹. A pesar de ello las guías de la AHA/ACC, no realizan ninguna recomendación al respecto y se limitan a subrayar que en el contexto del ICPP, el acceso radial es una vía recomendable para grupos con experiencia²¹. En la Unión Europea, el acceso radial se encuentra mucho más extendido y asentado. Las guías de práctica clínica, aconsejan este acceso sobre el femoral para grupos y operadores con experiencia y le conceden un grado de recomendación IIa con nivel de evidencia B.

Trombectomía con catéter

La presencia de trombo fresco, a veces masivo, es casi una constante en las angiografías de pacientes sometidos a ICPP. No es infrecuente que durante el procedimiento parte del trombo embolice distalmente ocluyendo vasos y ramas. Además se sospecha que el fenómeno de ‘no reflow’ observado en algunos de estos pacientes podría estar relacionado con microembolizaciones del material trombótico durante la instrumentalización del vaso. Estos hallazgos generaron la hipótesis de que la retirada mecánica de dicho trombo podría mejorar los resultados de la técnica y disminuir la tasa de complicaciones. Se desarrollaron así dispositivos de trombectomía mediante catéter que bien de forma manual o bien de forma automática, fragmentaban el trombo y lo aspiraban. Los dispositivos de trombectomía manual, son los que han arrojado resultados más alentadores y por ende, los más utilizados en nuestra práctica.

El primer ensayo clínico que demostró la utilidad de esta herramienta fue el TAPAS⁴⁰. Un estudio que aleatorizó a 1.071 pacientes con IAM a ICPP convencional o asociada a trombectomía. En los resultados a 30 días, se observó una mejoría en los índices de perfusión miocárdica (resolución del segmento ST y grado de tinción miocárdica). Estos discretos resultados contrastan con los encontrados a largo plazo. En la publicación que recogía el seguimiento de estos pacientes a un año⁴¹, los autores encontraron que los pacientes asignados al brazo de trombectomía con catéter presentaban menor mortalidad total, una disminución de la mortalidad cardiovascular y menor tasa de reinfarto. No se evidenciaron diferencias en la tasa de trombosis del stent o revascularización del vaso diana. La Figura 7 recoge estos resultados. Un metaanálisis publicado ese mismo año (2008)⁴² que exploraba la utilidad de los dispositivos de protección distal, los dispositivos de trombectomía mecánica y los manuales en 6.415 pacientes, concluía que los primeros no tenían efecto sobre los eventos clínicos, los segundos presentaban un perfil de mayor riesgo y los terceros proporcionaban un beneficio clínico en términos de reducción de mortalidad (Figura 7). La controversia proviene, sin embargo, de otro trabajo que no ha conseguido reproducir estos resultados. En el INFUSE-AMI⁴³, un ensayo clínico factorial 2x2 que testaba la utilidad de abciximab con/sin trombectomía en pacientes con IAM debido a una oclusión de la descendente anterior proximal o media, no se encontró beneficio en el grupo de pacientes a los que se les practicaba trombectomía con catéter y sí en aquellos a los que se les infundía abciximab. Conviene recordar, sin embargo, que este estudio estaba infradimensionado para detectar diferencias clínicas en este ámbito. Existen dos ensayos clínicos en marcha que aportarán luz sobre este asunto y dilucidarán el papel de la trombectomía manual por aspiración mediante catéter en el seno del infarto. Uno de ellos es el TOTAL⁴⁴, que reclutará a más de 4.000 pacientes con IAM a trombectomía sistemática más intervencionismo frente a ICPP convencional. El TASTE⁴⁵, con la misma filosofía, reclutará a unos 5.000 pacientes. A la espera de los mismos, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología²² y sus homólogas americanas²¹, establecen una recomendación IIa con nivel de evidencia B, para la aspiración de trombo mediante estos dispositivos en pacientes sometidos a ICPP.

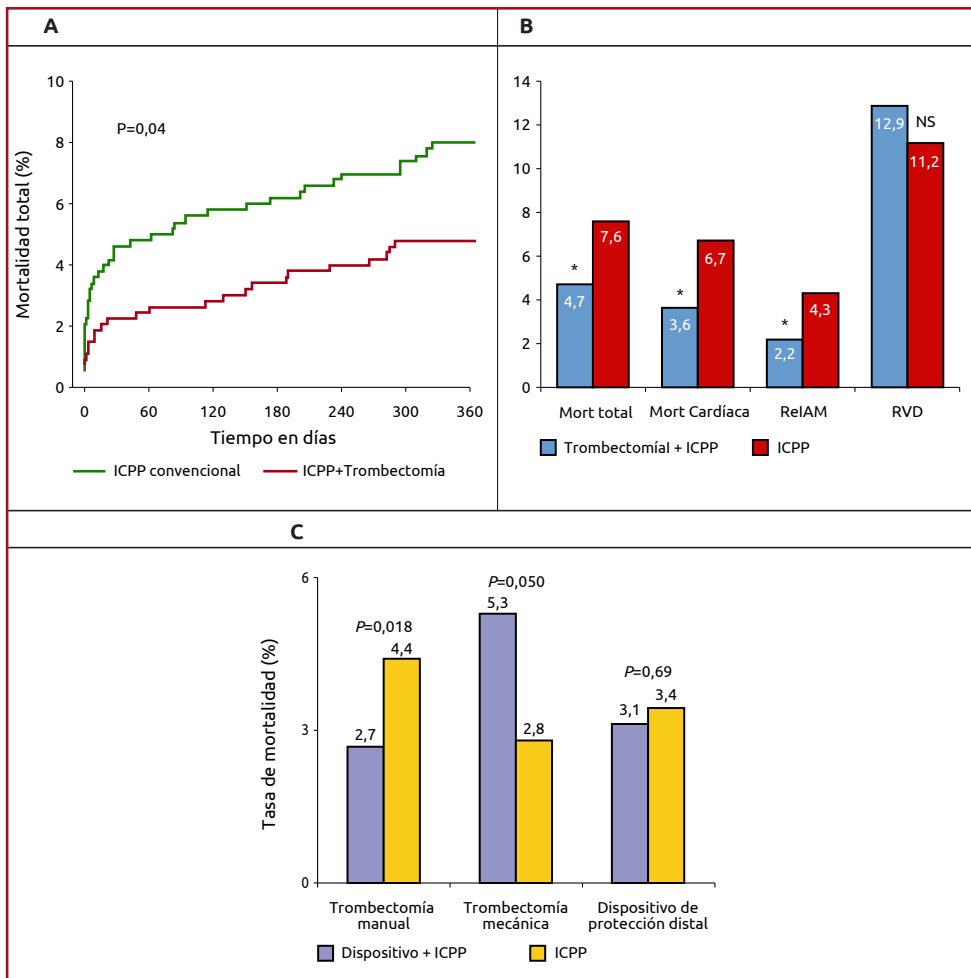
Figura 7.

A. Curvas de supervivencia del ensayo TAPAS.

B. Resultados a un año del estudio TAPAS (RVD: revascularización del vaso Diana.

*Diferencias estadísticamente significativas. NS: no diferencias estadísticamente significativas).

C. Resultados del metanálisis sobre dispositivos de trombectomía en el seno del infarto.



Perspectivas futuras

El mundo de la cardiología intervencionista es extremadamente dinámico. Las innovaciones tecnológicas son rápidamente testadas en la práctica clínica y si se muestran útiles, se implementan con celeridad en los pacientes. La reciente aparición de los stents farmacoactivos reabsorbibles es una muestra de ello. Por primera vez disponemos de unos dispositivos que se implantan, ejercen su función y desaparecen. Su papel en los distintos contextos clínicos está por determinar⁴⁶. Pero si hubiera que destacar dos ámbitos con proyección de futuro en el campo del ICPP, estos serían, las terapias de regeneración celular y las estrategias que limitan el daño por reperusión.

Regeneración celular

El antiguo paradigma de que el corazón no poseía capacidad de regeneración, fue puesto en entredicho hace más de diez años⁴⁷. Los primeros estudios en este ámbito demostraron que esto no era así y que entre las células miocárdicas existían ciertas células madre residentes. Asimismo, también se observó que en el contexto de un daño miocárdico, células madre circulantes, eran movilizadas hacia el corazón. Estos fenómenos no eran suficientes para proporcionar una reparación *ad integrum* del área dañada, pero sirvieron para generar la hipótesis de que quizá un número suficiente de estos grupos celulares, conseguiría disminuir o paliar el daño producido por un SCA. En este contexto se ponen en marcha los primeros ensayos clínicos de regeneración celular miocárdica. Primero en animales y después en humanos. El IAM es un contexto ideal para testar la utilidad de esta terapia y por tanto existen varios trabajos que la han probado en este ámbito. La mayor parte de ellos han reclutado escaso número de pacientes, han estudiado objetivos subrogados y han encontrado resultados dispares en función del tipo de célula madre utilizada, el momento de su infusión y la vía de la misma. Un metaanálisis publicado en el año 2007, recogía los resultados de 18 ensayos clínicos con casi 1.000 pacientes en los que se exploraba la utilidad de las células madre en el contexto de reparación miocárdica tras un daño tisular por IAM. Los autores encontraron un pequeño beneficio a favor de esta estrategia. Se observó un incremento en la FE de un 4%, una disminución en el tamaño de la cicatriz del 5,5% y decrementos en los volúmenes telesistólico y telediastólico de 5 y 2 ml, respectivamente. Si bien modestos, estos resultados sirvieron de pie para realizar nuevos trabajos. Los hallazgos de los dos principales han arrojado resultados contradictorios. En el REPAIR-AMI⁴⁸,

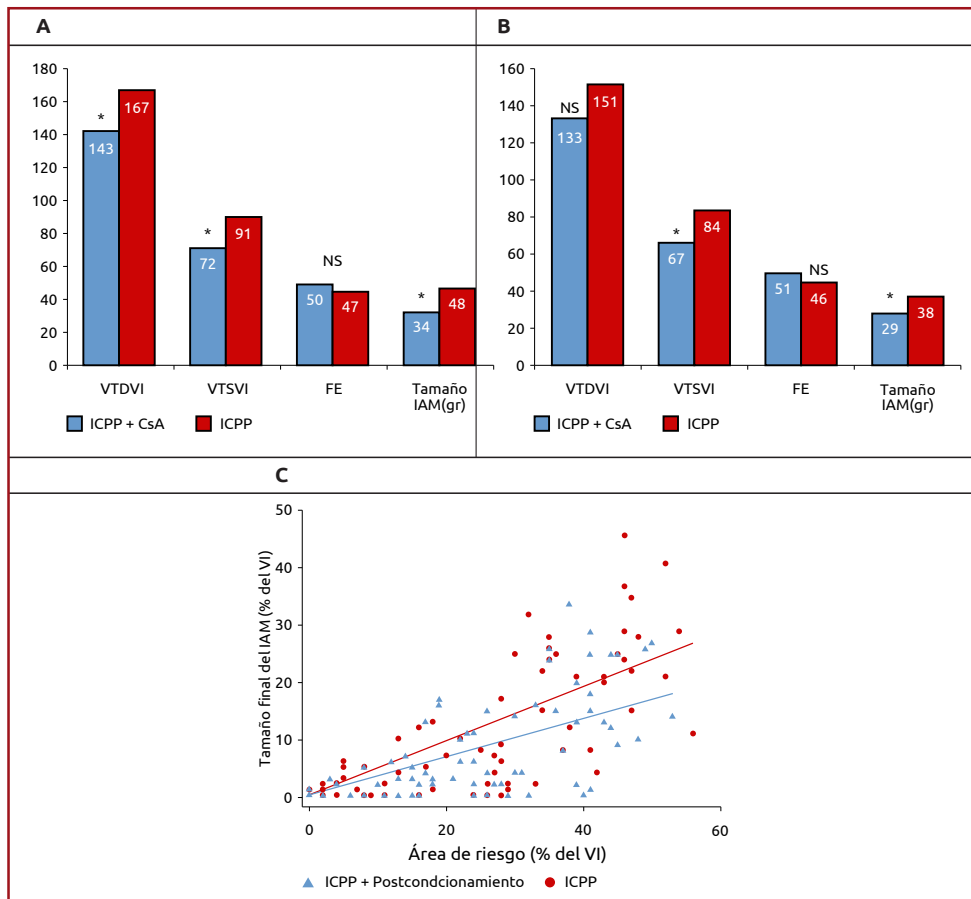
207 pacientes con IAM reperfundido mediante ICPP fueron aleatorizados a infusión intracoronaria 2-7 días después del IAM de células madre progenitoras de médula ósea vs. placebo. Los autores encontraron una mejoría en la fracción de eyección de un 5% y una reducción al año del evento combinado de muerte, IAM y nueva revascularización. Estos resultados no se reprodujeron en el LATE-TIME⁴⁹. En este ensayo se aleatorizaron 87 pacientes con IAM reperfundido con éxito y fracción de eyección <45% a inyección intracoronaria de células madre autólogas de médula ósea 2-3 semanas después del evento vs. placebo. A los 6 meses, no se encontró ninguna diferencia, ni en los objetivos clínicos, ni en los subrogados (FE, volúmenes telediástolico, telesistólico o índices de motilidad regional). La controversia sigue en pie. La terapia resulta atractiva y podría ser prometedora. Lo que hasta ahora nos han enseñado los estudios es que las células madre de médula ósea, parecen ser las más adecuadas en la regeneración y que la vía de administración cuando ha transcurrido menos de dos semanas del daño miocardio parece ser la intracoronaria. Para fases más tardías la vía intramiocárdica quizá ofrezca mejores resultados. Como reconocen las actuales guías en el SCACEST este tipo de estrategia se encuentra todavía en una fase muy precoz, y existe una enorme incertidumbre de lo que puede esperarse de ella en el futuro^{21,22}.

Limitando el daño por reperfusión

En el seno de la reperfusión de los pacientes que sufren un IAM, existe un fenómeno tan conocido como extremadamente paradójico. Gracias a modelos animales, sabemos desde hace más de 25 años, que cuando, por ejemplo, un hemodinamista realiza una angioplastia primaria con éxito, entre el 50 y el 75% de la cicatriz residual que presentará el miocardio de ese paciente habrá sido producido en el momento de la apertura del vaso⁵⁰. Es decir, el gesto terapéutico de la reperfusión coronaria, lleva casi inexorablemente implícito un daño asociado, que hasta el momento, no podemos ni sabemos cómo evitar. En las últimas dos décadas se han multiplicado los trabajos que estudian este fenómeno, que no es exclusivo del miocardio, conocido como daño por reperfusión. La mayor parte de estos trabajos son pequeñas pruebas de concepto, con escasos pacientes y objetivos no clínicos. Fruto de ellos, hoy conocemos que el daño por reperfusión es relevante en el corazón humano y que existen estrategias que se postulan como eficaces a la hora de prevenirlo. Se conoce, al menos en parte, el mecanismo que subyace. Cuando un órgano sometido a isquemia se reperfunde, aparecen pequeños poros en la membrana mitocondrial de las células de dicho

órgano. Estos poros, la hacen permeable a los solutos y ocasionan su destrucción por edema osmótico. Con ella sucumbe también la propia célula. Multitud de fármacos entre los que se encuentran el nicorandil, la adenosina, el péptido natriurético auricular..., han sido testados, con el fin de frenar o detener este proceso. De entre todos ellos, el más prometedor, ha sido la ciclosporina (CsA). Este conocido inmunosupresor, se sabe que es capaz de inhibir la formación de estos poros en la membrana mitocondrial y por tanto, se convirtió en un excelente candidato para prevenir el daño por reperfusión miocárdica. Su utilidad fue testada en un pequeño estudio que reclutó a 58 pacientes sometidos a ICPP a los que se les aleatorizó a una única dosis de 2,5 mg/kg de CsA en el momento de la reperfusión vs. ICPP convencional⁵¹. El tamaño del IAM, evaluado por el área bajo la curva de los marcadores de daño miocárdico se redujo un 40%. En una publicación posterior con un subgrupo de pacientes de este ensayo, se comprobaron los beneficios a los 5 días y 6 meses en términos de remodelado ventricular, fracción de eyección y tamaño del infarto, evaluados por resonancia magnética cardíaca. Los pacientes asignados al brazo de CsA, presentaron menores volúmenes ventriculares e infartos de menor tamaño. No se evidenciaron, sin embargo, diferencias significativas en la fracción de eyección⁵². La Figura 8 recoge estos datos. Los autores concluyeron que la CsA era merecedora de un estudio de mayor envergadura que comprobara estos resultados iniciales.

Figura 8. Resultados a 5 días (A) y 6 meses (B) del ensayo clínico que testaba la utilidad de asociar CsA al ICPP para prevenir el daño por reperfusión. C- Comparación del área final del IAM en función del área en riesgo en el ensayo que estudiaba la utilidad del postcondicionamiento isquémico remoto en el seno del ICPP.



Existe otra línea de trabajo, en el esfuerzo por evitar el daño por reperfusión. Se sabe desde hace 25 años que los pacientes con IAM que refieren angina previa, presentan infartos menores. Parecía por tanto que episodios repetidos de isquemia-reperfusión ‘entrenaban’ al miocardio y lo hacían menos vulnerable al daño por isquemia⁵⁰. El fenómeno conocido como preconditionamiento isquémico, había sido demostrado en varios órganos. Aún más, se

conocía que ni siquiera era necesario someter a períodos de isquemia dichos órganos, bastaba con que se hiciera de forma remota, en un lugar diferente, para que el propio órgano se beneficiara de ello. De ahí nació el concepto de preconditionamiento isquémico remoto. Este concepto se ha mostrado útil en el seno de los trasplantes, la cirugía cardíaca e incluso en el del intervencionismo coronario electivo. Pero dado que el preconditionamiento, requiere una intervención que se realice antes del evento, no parecía factible aplicarla a los pacientes con un IAM. Hace 10 años, surgió la idea de que quizá el propio corazón podría ser entrenado también *después* del evento isquémico. Apareció así, por primera vez, la noción de postcondicionamiento isquémico⁵³. Este se demostró útil para la prevención del daño por reperfusión. Solo faltaba testar si, como también ocurría en el caso del preconditionamiento, la inducción remota de isquemia en un lugar distinto al afectado, protegía a este. El postcondicionamiento isquémico remoto, se erigió como una estrategia enormemente atractiva. La atenuación del daño cardíaco induciendo ciclos de isquemia-reperfusión en un territorio alejado, una vez que el infarto estaba en evolución fue testada en algunos trabajos a finales de la década de 2000. En el mayor de ellos, publicado en Lancet en el año 2010, 333 pacientes con IAM fueron aleatorizados a postcondicionamiento isquémico remoto más ICPP o ICPP convencional. El postcondicionamiento se inducía provocando isquemia en uno de los brazos durante el traslado del paciente mediante 4 ciclos de inflado del brazalete de presión arterial durante 5 minutos intercalados con períodos de reperfusión de otros 5 minutos. Los resultados a los 30 días mostraron una tasa de miocardio salvado mayor en el brazo de postcondicionamiento remoto. En el subgrupo de pacientes con IAM anteriores se objetivó además, un tamaño del infarto significativamente menor⁵⁴, (Figura 8). Estos hallazgos, aunque relevantes, se revelaron modestos, pero dado lo atractivo de la idea, su sencillez en la aplicación, su bajo coste y los potenciales beneficios es de esperar que se realicen estudios de mayor envergadura testando la utilidad de implementar el postcondicionamiento remoto en la estrategia de reperfusión de los pacientes con IAM. De hecho, tanto las últimas guías americanas, como las europeas, hacen por primera vez referencia a esta práctica como un área de interés creciente y merecedora de futuras investigaciones.

Conclusiones

La angioplastia primaria se ha consolidado como la técnica de reperfusión electiva para los pacientes que sufren un IAM. Con el paso del tiempo hemos aprendido que para que se oferte a la mayor cantidad de candidatos posibles, debe ir de la mano de ciertos aliados. Algunos son de índole organizativo, como las redes de atención en el que debe estar inmersa. Otros, de índole técnico. Es más, en ciertos escenarios, su antiguo *alter ego*, la fibrinólisis, puede constituir uno de ellos. Ahora sabemos que es importante no solo abrir el vaso y hacerlo rápido, sino también la forma de hacerlo. Accediendo por el lugar que genere menos complicaciones, aunque sea más exigente, retirando la mayor parte de contenido trombótico e implantando los dispositivos más eficaces. El cómo se ha convertido en una cuestión cada vez más crucial en los resultados clínicos del ICPP. En un futuro no muy lejano, quizá seamos capaces de evitar el daño que ahora ocasionamos al abrir un vaso ocluido, e incluso podamos repararlo en caso de que este se produzca. Cada avance revela nuevas preguntas y su resolución resulta un camino apasionante del que todos somos testigos. Siempre sin olvidar que el verdadero reto médico es el de evitar la enfermedad.

Bibliografía

- ¹ Short R. In search of andreas roland gruntzig, md (1939-1985). *Circulation*. 2007;116:f49-53.
- ² DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
- ³ Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D, Jr., Bourassa M, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The national heart, lung, and blood institute registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-270.
- ⁴ Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
- ⁵ Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW, Balestrini C. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in pa-

- tients with high-risk myocardial infarction: The air primary angioplasty in myocardial infarction study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1713-1719.
- ⁶ Moon JC, Kalra PR, Coats AJ. Danami-2: Is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute mi when the patient has to be transferred to an invasive centre? *Int J Cardiol* 2002;85:199-201.
 - ⁷ Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.
 - ⁸ Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *Eur Heart J.* 2000;21:823-831.
 - ⁹ Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with st-segment elevation acute myocardial infarction (assent-4 pci): Randomised trial. *Lancet.* 2006;367:569-578.
 - ¹⁰ Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
 - ¹¹ McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, Peterson ED, Blaney M, Frederick PD, Krumholz HM. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2180-2186.
 - ¹² Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation.* 2004;109:1806-1808.
 - ¹³ Granger CB, Henry TD, Bates WE, Cercek B, Weaver WD, Williams DO. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: The primary percutaneous coronary intervention (ST-elevation myocardial infarction-receiving) hospital perspective. *Circulation.* 2007;116:e55-59.
 - ¹⁴ Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:721-728.
 - ¹⁵ Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber

- HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*. 2006;113:2398-2405.
- ¹⁶ Goicolea-Ruigómez J, Sabaté-Tenas M, Feldman M, Macaya C. Situación actual de la intervención coronaria percutánea primaria en España. *Revista Española de Cardiología*. 2011; Suplemento 11C:15-20.
- ¹⁷ Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Tou-boul P. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: A randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-829.
- ¹⁸ Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from captim and west. *Am Heart J* 2011;161:283-290.
- ¹⁹ Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after st-elevation myocardial infarction: The WEST (Which early st-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-1538.
- ²⁰ Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-2521.
- ²¹ O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, 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. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
- ²² Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
- ²³ Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, et al. Fibrinolysis or primary pci in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-1387.

- ²⁴ Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, Slama MS, Merkely B, Erglis A, Margheri M, Varenne O, Cebrian A, Stoll HP, Snead DB, Bode C. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-1104.
- ²⁵ Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-1113.
- ²⁶ Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584-2591.
- ²⁷ Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: A cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-1455; discussion 1455.
- ²⁸ Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
- ²⁹ Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193-2204.
- ³⁰ De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, et al. Meta-analysis comparing efficacy and safety of first generation drug-eluting stents to bare-metal stents in patients with diabetes mellitus undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013 May 1;111(9):1295-304.
- ³¹ Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, da Costa BR, Mach F, Luscher TF, Meier B, Windecker S, Juni P. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:977-987.
- ³² Kedhi E, Gomes ME, Lagerqvist B, Smith JG, Omerovic E, James S, Harnek J, Olivecrona GK. Clinical impact of second-generation everolimus-eluting stent compared with first-generation drug-eluting stents in diabetes melli-

- tus patients: Insights from a Nationwide Coronary Intervention Register. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2012;5(11):1141-1149.
- ³³ Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetznanos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: A report from the Nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-613.
- ³⁴ Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, de Vries CJ, van Boven AJ. Second-Generation Everolimus-Eluting Stents Versus First-Generation Sirolimus-Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction. 1-Year Results of the Randomized XAMI (XienceV Stent vs Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):381-387.
- ³⁵ Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1409-1420.
- ³⁶ Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Rao SV, Cheema AN, Steg PG, Cantor WJ, Dzavik V, Budaj A, Rokoss M, Valentin V, Gao P, Yusuf S. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2490-2499.
- ³⁷ Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summari F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2481-2489.
- ³⁸ Mamas MA, Ratib K, Routledge H, Fath-Ordoubadi F, Neyses L, Louvard Y, Fraser DG, Nolan J. Influence of access site selection on PCI-related adverse events in patients with STEMI: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2012;98:303-311.
- ³⁹ Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN, Curtis JP, Messenger JC, Rao SV. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Analysis from National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:420-426.
- ⁴⁰ Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus

- aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
- ⁴¹ Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915-1920.
- ⁴² Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: A comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* (2008) 29 (24): 2989-3001.
- ⁴³ Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction. The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA*. 2012;307(17):1817-1826.
- ⁴⁴ TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration thrombectomy with PCI versus PCI alone in patients with STEMI undergoing primary PCI. 2010.
- ⁴⁵ Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, James SK. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;160:1042-1048.
- ⁴⁶ Muramatsu T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Farooq V, Bourantas CV, Morel MA, Li X, Veldhof S, Bartorelli A, Whitbourn R, Abizaid A, Serruys PW. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:247-257.
- ⁴⁷ Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-705.
- ⁴⁸ Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-1221.

- ⁴⁹ Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, Forder JR, Byrne BJ, Hatzopoulos AK, Penn MS, Perin EC, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: The lateTIME randomized trial. *JAMA*. 2011;306(19):2110-2119.
- ⁵⁰ Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;1124-1136.
- ⁵¹ Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-481.
- ⁵² Mewton N, Croisille P, Gahide G, Rioufol G, Bonnefoy E, Sanchez I, Cung TT, Sportouch C, Angoulvant D, Finet G, Andre-Fouet X, Derumeaux G, Piot C, Vernhet H, Revel D, Ovize M. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1200-1205.
- ⁵³ Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Aug;285(2):H579-88.
- ⁵⁴ Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: A randomised trial. *Lancet*. 2010;375:727-734.

PAPEL ACTUAL DE LA TROMBOLISIS EN EL TRATAMIENTO DEL IAMEST

Dres. Ana Viana Tejedor y Antonio Fernández-Ortiz

Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

Durante los últimos veinte años, los avances en el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) han llevado a una reducción sustancial en la morbilidad y en la mortalidad, a pesar de lo cual, el IAMEST continúa siendo un gran problema de salud pública en los países industrializados. El mecanismo fisiopatológico más generalmente aceptado subyacente al IAM comporta la erosión o ruptura súbita de una cubierta aterosclerótica que se ha debilitado por actividad de las metaloproteinasas internas¹. La exposición de la sangre al colágeno y otros elementos de la matriz estimula la adhesión, activación y agregación plaquetaria, y la formación de trombina y de fibrina. El vasoespasmo coronario desempeña un papel contribuyente variable. Cuando estos procesos conducen a la reducción o interrupción del flujo coronario, el IAMEST es la consecuencia habitual. Estudios post-mortem de IAM han revelado tromboembolias y ateroembolias distales en pequeñas arterias intramiocárdicas en una alta proporción de casos². Los modelos animales han demostrado que las células miocárdicas empiezan a morir a los 15 minutos de la oclusión coronaria, y siguen rápidamente en un frente de onda del endocardio al epicardio³. La reperfusión precoz consigue salvar parcialmente el miocardio, y el grado de necrosis se modifica por las demandas metabólicas y el aporte sanguíneo colateral.

Perspectiva histórica de la fibrinólisis coronaria

En 1933, Tillet y Garner⁴ aislaron una enzima a partir de una especie de *Streptococcus* β -hemolítico, denominada posteriormente estreptocinasa. En 1941, Milstone describió la capacidad de esta enzima para disolver los coágulos de

fibrina. Posteriormente, Rentrop y cols⁵ utilizaron la angiografía coronaria para demostrar que la administración intracoronaria de estreptocinasa producía una lisis de los trombos coronarios en pacientes con un IAM. En 1971, un grupo de trabajo europeo⁶ dirigido por Marc Verstraete mostró, en un ensayo multicéntrico, que el uso de estreptocinasa en el IAMEST reducía la tasa de mortalidad hospitalaria del 26,3% al 18,5%. Markis y cols⁷ demostraron en 1981 que la administración intracoronaria de estreptocinasa salvaba el miocardio isquémico en pacientes con un IAMEST en evolución.

A principios de la década de 1980, Rijken y cols⁸ pudieron purificar, a partir de líneas celulares de melanoma, una sustancia denominada activador del plasminógeno extrínseco humano que, posteriormente, se renombró como activador del plasminógeno tisular (t-PA). En 1984, el t-PA derivado del melanoma, se probó en 7 pacientes con un IAMEST y se produjo una trombolisis inmediata en 6 de ellos⁹. Pese a ello, no es hasta 1986, con la publicación del estudio GISSI-1¹⁰, cuando se disipan las dudas sobre la eficacia de la fibrinólisis en el IAMEST. En este primer gran estudio, ya se puso de manifiesto la gran influencia que la precocidad de la administración de la fibrinólisis tenía sobre su eficacia; en los pacientes tratados en la primera hora, la reducción de la mortalidad era casi del 50%.

Fibrinolíticos

En el proceso de la disrupción endotelial que conduce a la formación del trombo y a la oclusión de la arteria coronaria, intervienen de forma interrelacionada las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, la generación de trombina y fibrina, la activación y agregación plaquetaria, el sistema de complemento y otros factores reguladores intrínsecos (proteína C, proteína S, antirombina III o SÍMBOLO2-antiplasmina).

Los agentes fibrinolíticos son fármacos que estimulan el sistema fibrinolítico endógeno, promoviendo la conversión del plasminógeno en plasmina, enzima serina proteasa encargada de lisar el trombo intravascular.

Los agentes fibrinolíticos utilizados con mayor frecuencia en todo el mundo son la estreptocinasa, alteplasa, reteplasa y tenecteplasa.

- **Estreptocinasa**

La estreptocinasa es una proteína bacteriana de cadena única de 415 aminoácidos que se obtiene a partir del filtrado de cultivos de *Streptococcus haemolyticus* tipo C. La estreptocinasa, el fibrinolítico más económico y aún ampliamente utilizado, sobre todo en los países en vías de desarrollo, se administra en perfusiones a corto plazo. Sin embargo, esta enzima es antigénica, tiene poca especificidad por la fibrina y causa efectos líticos sistémicos, así como hipotensión y reacciones alérgicas. La estreptocinasa fue utilizada por primera vez en el tratamiento del IAM en 1958 y la primera reseña en la literatura científica la encontramos en el año 1976. Para el tratamiento del IAMEST, se utiliza por vía i.v. en dosis de 1.5 millones de U a pasar en 60 minutos. Se prepara diluyendo dos viales de 750.000 UI en 5 ml de suero glucosado al 5% y añadiendo este preparado a 150 ml de suero, que se perfunde utilizando un filtro. Debido a que la estreptocinasa es producida por estreptococos hemolíticos, siempre se desarrollan anticuerpos antiestreptocócicos en pacientes tratados con estreptocinasa, hecho que contraindica su readministración.

- **Alteplasa**

La alteplasa (t-PA) es una proteína glicosilada de cadena única compuesta por 527 aminoácidos y producida por tecnología de ADN recombinante con una secuencia peptídica idéntica al activador tisular del plasminógeno humano. Para el tratamiento del IAMEST, se administra en una dosis total máxima de 100 mg por vía i.v. Se recomienda la forma de administración acelerada, en la que a lo largo de 90 minutos se administra primero un bolo de 15 mg, seguido de una infusión de 0,75 mg/kg hasta un máximo de 50 mg durante 30 minutos y después 0,5 mg/kg hasta un máximo de 35 mg durante los siguientes 60 minutos. La sensibilidad a gentamicina es una exclusión específica para el tratamiento con t-PA, ya que aquella se utiliza para la fabricación del t-PA.

- **Reteplasa**

La reteplasa (r-PA) es una proteína no glicosilada que se obtiene por tecnología de ADN recombinante a partir del t-PA. El r-PA es un fármaco fibrinoespecífico de acción directa, con una semivida fibrinolítica de unos 18 minutos. Se utiliza en el tratamiento del IAMEST en dosis de 10 U por vía i.v. administradas en dos minutos y si no acontece ningún efecto adverso (sangrado o anafilaxia), a los 30 minutos de la primera inyección, se administran otras 10 U.

- **Tenecteplasa**

La tenecteplasa es una glucoproteína de 527 aminoácidos que al igual que la reteplasa, se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante, modificando tres aminoácidos de la estructura proteica del t-PA, lo que aumenta la semivida plasmática, la unión a la fibrina (la tenecteplasa tiene mayor especificidad por la fibrina que los demás trombolíticos) y la resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno 1. Su aclaramiento plasmático más lento permite la administración en bolo único. Actualmente, es el fármaco más utilizado en Estados Unidos y en Europa. En el tratamiento del IAMEST, se administra en forma de bolo i.v., con una dosis ajustada al peso.

Desde los primeros fibrinolíticos, la industria farmacéutica se ha esforzado por obtener nuevos fármacos de mayor eficacia terapéutica y con un perfil farmacocinético y farmacodinámico más favorable, con mayor facilidad de administración y menos efectos adversos. En la Tabla 1 se resumen las características principales de los fármacos fibrinolíticos actualmente disponibles y su posología en el IAMEST.

Tabla 1. Características principales de los fármacos fibrinolíticos actualmente disponibles y su posología en el IAMEST.

	Estreptocinasa	Alteplasa	Reteplasa	Tenecteplasa
Fuente	Estreptococo grupo C	Recombinante	Recombinante	Recombinante
Fibrinoespecificidad	No	Alta	Moderada	Alta (> que t-PA)
Modo de acción	Indirecta	Directa	Directa	Directa
Metabolismo	Hepático	Hepático	Renal	Hepático
Semivida (minutos)	18-23	3-5	18	20
Flujo TIMI 3 a los 90 minutos	32%	45-54%	60%	54%
Precio y nombre comercial en España	Streptase (CSL Behring) vial 250.000 U: 43,71 € y de 750.000 U: 91,85 €	Actilyse (Boehringer Ingel) vial 20 mg: 246,39 € y de 50 mg: 548,82 €	Rapilysin (Actavis Spain) vial 10 U: 977,82 €	Metalyse (Boehringer Ingel) vial 10.000 U: 1.096,83 € y vial 8.000 U: 1.067,48 €.
Modo de administración y posología en el IAMEST	Infusión i.v. en una hora de 1.500.000 U.	100 mg i.v. (máx) en 90 minutos: 15 mg en bolo, 0,75 mg/kg en 30 min (máx 50 mg) y 0,5 mg/kg (máx 35 mg) en 60 min.	Doble bolo iv: 10 U en no más de 2 min seguido a los 30 min de otras 10 U.	Bolo único i.v. según peso. < 60 kg: 30 mg o 6.000 U. 61-70 kg: 35 mg o 7.000 U. 71-80: 40 mg o 8.000 U. 81-90 kg: 45 mg o 9.000 U. > 91 kg: 50 mg o 10.000 U (máx).

Primeros ensayos clínicos con fibrinolíticos: evidencia del beneficio

El estudio GISSI-1 fue el primer megaensayo prospectivo que demostró de forma convincente que el tratamiento trombolítico disminuía las tasas de mortalidad en el IAMEST. Este ensayo demostró una reducción relativa del 18%, estadísticamente significativa, en las tasas de mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes tratados con estreptocinasa en las 12 horas siguientes al inicio de los síntomas¹⁰. El ensayo ISIS-2 mostró que la tasa de mortalidad cardiaca a los 35 días

disminuyó un 23% con ácido acetilsalicílico solo, un 25% con estreptocinasa sola y un 42% con ácido acetilsalicílico y estreptocinasa combinados¹¹. En el estudio AIMS de complejo activador anisóilado de plasminógeno y estreptocinasa (APSAC) se observaron descensos en las tasas de mortalidad a los 30 días del 12,2 al 6,4%, y de las tasas de mortalidad a un año del 17,8 al 11,1% con el uso de APSAC¹².

El estudio FTT¹³ agrupó datos de nueve ensayos controlados de pacientes con sospecha de IAM. Los 45.000 pacientes que presentaron una elevación del segmento ST o un bloqueo completo de rama izquierda tuvieron una reducción de la mortalidad absoluta del 30 por 1.000 con un tratamiento en las primeras 6 horas, del 20 por 1.000 con un tratamiento en las 7 a 12 horas siguientes, y una reducción estadísticamente no significativa del 13 por 1.000 con un tratamiento después de 12 horas desde el inicio de los síntomas.

Estos grandes ensayos aportaron pruebas clínicas inequívocas de que la reperfusión inducida por trombolíticos, y administrados oportunamente, mejora la mortalidad en comparación con placebo.

Riesgos de la fibrinólisis

El tratamiento con fibrinólisis se asocia con un aumento pequeño pero significativo de accidentes cerebrovasculares¹³, riesgo que se concentra en el primer día tras el tratamiento. Los accidentes cerebrovasculares precoces pueden atribuirse fundamentalmente a hemorragias cerebrales, mientras que los que aparecen de forma más tardía, generalmente son trombóticos o embólicos. La edad avanzada, el bajo peso, el sexo femenino, la enfermedad vascular previa y la hipertensión arterial al ingreso son predictores del desarrollo de una hemorragia intracraneal. En los ensayos clínicos más recientes, el sangrado intracraneal ocurrió en el 0,9-1,0% de la población estudiada. Los sangrados mayores no cerebrales pueden suceder en el 4-13% de los pacientes tratados con fibrinólisis¹⁴⁻¹⁶.

Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico

Las contraindicaciones absolutas y relativas de la fibrinólisis se enumeran en la Tabla 2. La reanimación cardiorrespiratoria exitosa no es una contraindicación absoluta para la fibrinólisis, sin embargo, ésta aumenta el riesgo hemorrágico y no es efectiva en los pacientes que no responden a las medidas de reanimación cardiopulmonar¹⁷.

Tabla 2. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico. (Adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de SCA con elevación persistente del segmento ST 2012).

Absolutas	Relativas
Hemorragia intracraneal previa	Hipertensión arterial grave refractaria (TA > 180/110 mmHg)
Lesión vascular cerebral conocida (por ejemplo, malformación arteriovenosa)	Accidente isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Neoplasia intracraneal (primaria o metastásica)	Enfermedad hepática avanzada
Ictus isquémico en los 6 meses previos	Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (> 10 minutos)
Sospecha de disección aórtica	Endocarditis infecciosa
Sangrado activo o diátesis hemorrágica (excluyendo la menstruación)	Úlcera péptica activa
Punción no compresible en las últimas 24 horas (biopsia hepática, punción lumbar)	Tratamiento con anticoagulantes orales
Sangrado gastrointestinal en el último mes	Embarazo o puerperio inmediato (una semana)

Fibrinólisis prehospitalaria

Como ya apuntó el primer gran ensayo clínico sobre fibrinólisis en el IAMEST (GISSI-1)¹⁰, la eficacia de ese tratamiento depende de la precocidad de su administración, en perfecta concordancia con los estudios experimentales que mostraban que la restauración del flujo coronario tras periodos relativamente prolongados de isquemia era incapaz de reducir la necrosis¹⁸. La dependencia temporal de la eficacia de la fibrinólisis en el IAMEST puesta de manifiesto en el estudio GISSI 1, fue corroborada en la mayoría de ensayos clínicos posteriores,

y el metaanálisis del FTT¹³ cuantificó el beneficio en 35 vidas por 1.000 tratamientos para los enfermos incluidos en la primera hora de evolución, 25 vidas en la segunda y tercera horas de evolución, 19 vidas entre la cuarta y la sexta y 16 vidas entre la séptima y la decimosegunda hora de evolución. En el metaanálisis de Boersma¹⁹ se observa cómo la pérdida de beneficio y el retraso en el tratamiento siguen una función exponencial y no lineal, como se postulaba en el FTT, apoyando la teoría de la 'primera hora de oro', donde el beneficio de la fibrinólisis es máximo.

Un metaanálisis de 6 ensayos con 6.434 pacientes demostró un descenso del 17% de la mortalidad hospitalaria por cualquier causa con fibrinólisis prehospitalaria frente a la fibrinólisis intrahospitalaria²⁰. Los datos agrupados fueron insuficientes para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a más largo plazo, al año y a los dos años. No obstante, en el seguimiento del estudio GREAT²¹, el efecto beneficioso de la trombolisis prehospitalaria se mantenía a los 5 años en pacientes tratados fuera del hospital, en los que los tiempos de traslado hasta el mismo fueron prolongados.

Estos resultados apoyan la instauración prehospitalaria de tratamiento fibrinolítico siempre que dicho tratamiento de reperfusión esté indicado. Análisis post-hoc recientes de varios ensayos clínicos aleatorizados y datos derivados de registros han confirmado la utilidad clínica de la fibrinólisis prehospitalaria²²⁻²⁵. En la mayoría de estos estudios, la fibrinólisis presentó resultados comparables a los de la angioplastia primaria, siempre que la coronariografía y la angioplastia tempranas se realizaran en aquellos pacientes que necesitaban dicha intervención (especialmente en los que la fibrinólisis fue fallida). Sin embargo, no existía hasta la fecha, ningún estudio aleatorizado, prospectivo y con un tamaño muestral adecuado que comparase la fibrinólisis prehospitalaria con la angioplastia primaria en los pacientes que acuden muy pronto al hospital. Este ha sido el objetivo del estudio STREAM²⁶ (n=1.892), recientemente publicado, cuyos resultados muestran que la fibrinólisis prehospitalaria muy precoz, administrada dentro de las primeras tres horas desde el comienzo de los síntomas (la mediana del tiempo hasta la administración del fibrinolítico fue de 100 minutos) es comparable a la angioplastia primaria, siempre y cuando ésta no pueda llevarse a cabo en menos de 60 minutos desde el inicio del dolor. No se encontraron diferencias significativas entre ambas estrategias de reperfusión en el objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, shock, insuficiencia cardíaca y re-infarto a 30 días (12,4% en el grupo de fibrinólisis vs. 14,3% en el de

angioplastia primaria), con un riesgo relativo de 0,86 en los pacientes tratados con fibrinólisis; IC al 95% (0,68-1,09, $p=0,21$). Sin embargo, en este mismo grupo, se encontró un incremento en la incidencia de hemorragias intracraneales (1% vs. 0,2% $p=0,04$) que dejó de ser significativo disminuyendo la dosis de tenecteplasa a la mitad en los pacientes de 75 o más años (0,5 vs. 0,3%).

Fibrinólisis en el anciano

El beneficio absoluto más elevado de la fibrinólisis se observa en los pacientes con mayor riesgo, aunque proporcionalmente el beneficio pueda ser similar. En un subgrupo de 3.300 pacientes mayores de 75 años que se presentaron en las primeras 12 h tras la aparición de los síntomas de IAMEST o bloqueo completo de rama izquierda, el tratamiento fibrinolítico redujo significativamente las tasas de mortalidad²⁷. Hasta hace unos años existían indicios indirectos de que la angioplastia primaria era mejor que la fibrinólisis para el tratamiento del IAM en los pacientes de más edad, aunque sin evidencias suficientes para generalizar este concepto, debido a la exclusión de los ancianos de los ensayos clínicos. Para tratar de responder a esta pregunta, se realizó en España el estudio TRIANA²⁸, un ensayo aleatorizado abierto, multicéntrico, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y de la fibrinólisis con tenecteplasa en pacientes ≥ 75 años de edad con IAMEST. Se reclutaron 266 pacientes ≥ 75 años con IAMEST de menos de 6 horas de evolución en 23 hospitales españoles. A los 30 días, la angioplastia primaria se mostró superior a la fibrinólisis respecto a la isquemia recurrente (OR 14,1; 95% CI 1,8-39; $p<0,001$) y esta superioridad se mantuvo a los 12 meses. Asimismo, se encontró una tendencia a favor de la angioplastia primaria en la reducción de muerte, IAM e ictus incapacitante, pero no fue estadísticamente significativa (18,9% vs. 25,4%, $p=0,21$). De manera interesante, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con angioplastia primaria y fibrinólisis en la incidencia de hemorragias mayores, transfusiones ni accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de insuficiencia renal aguda. Parece, por tanto, que se podría recomendar la angioplastia primaria como primera elección, pero si esta no es factible, la fibrinólisis se presenta como una alternativa segura en los ancianos. Desde el punto de vista de la seguridad, es importante ajustar la dosis de tenecteplasa y de heparina de bajo peso molecular en función del peso y de la edad y no dar dosis de carga de clopidogrel²⁹. Los resultados de este estudio son

concordantes con los hallazgos de los únicos dos ensayos que hasta el momento habían comparado la angioplastia primaria con la fibrinólisis en el anciano, el estudio del grupo de Zwolle³⁰ y el Senior PAMI³¹.

Recomendaciones para la fibrinólisis

La terapia fibrinolítica se recomienda dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas si la angioplastia primaria no puede ser realizada en 90 minutos desde que está disponible el fármaco fibrinolítico y en 120 minutos desde el primer contacto médico, siempre y cuando no existan contraindicaciones para la misma³². Cuanto más tarde acuda el paciente y sobre todo, a partir de la sexta hora desde el comienzo de los síntomas, deberíamos decantarnos por la angioplastia primaria frente a la fibrinólisis como tratamiento de reperfusión, puesto que el beneficio clínico de la fibrinólisis disminuye a lo largo de las horas³³. Cuando se disponga de los recursos necesarios, con personal médico o paramédico entrenado con capacidad para analizar o enviar los datos electrocardiográficos al hospital para supervisión, el tratamiento fibrinolítico debería comenzarse en el ámbito prehospitalario, siempre que este tratamiento sea la estrategia de reperfusión indicada. El objetivo es iniciar el tratamiento fibrinolítico en los primeros 30 minutos desde el primer contacto médico y es preferible utilizar un fármaco fibrinoespecífico. Para los pacientes que acuden directamente al hospital, un objetivo realista es iniciar la fibrinólisis durante los primeros 30 minutos (tiempo puerta-aguja).

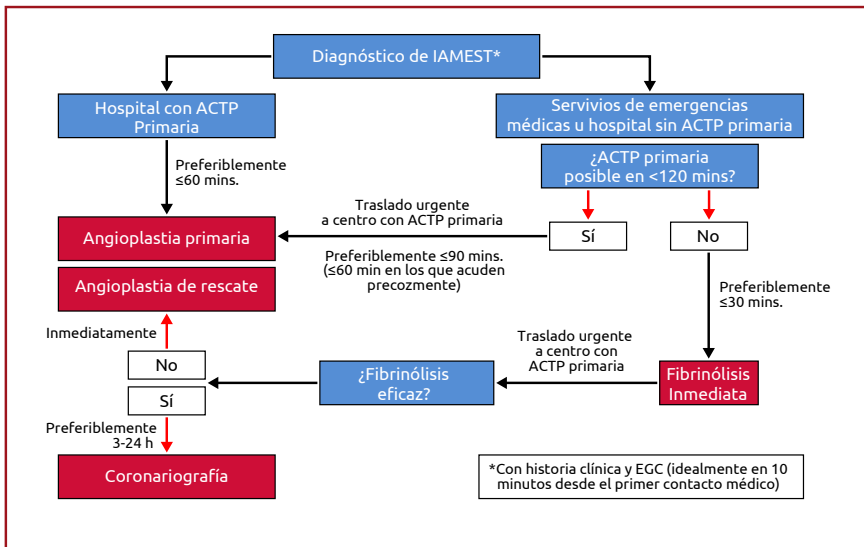
En la Figura 1 se representan las estrategias de reperfusión recomendadas en el paciente con IAMEST durante las primeras 24 horas. Las recomendaciones específicas y niveles de evidencia aportados por las guías europeas y americanas se resumen en^{32,34}:

1. En ausencia de contraindicaciones, el tratamiento fibrinolítico está indicado en los pacientes con IAMEST con inicio de los síntomas en las 12 horas previas cuando la angioplastia primaria no se puede realizar en los primeros 120 minutos desde el primer contacto médico (Clase I; Nivel de evidencia: A).
2. En ausencia de contraindicaciones y cuando la angioplastia primaria no está disponible, el tratamiento fibrinolítico es razonable en los pacientes con IA-

MEST de entre 12 y 24 horas de evolución, si hay evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia y un área importante de miocardio en riesgo o inestabilidad hemodinámica (Clase IIa; Nivel de evidencia: C). Según las guías de la AHA/ACC 2013; esta indicación no aparece en las guías europeas.

3. En los pacientes que acuden pronto (<2 horas desde el inicio de los síntomas), con un IAMEST grande y bajo riesgo de sangrado, la fibrinólisis podría considerarse si el tiempo desde el primer contacto médico hasta la realización de la angioplastia primaria es > 90 minutos (Clase IIa; Nivel de evidencia: B).
4. Si es posible, la fibrinólisis debería comenzarse en el ámbito prehospitalario (Clase IIa; Nivel de evidencia: A).
5. El tratamiento fibrinolítico no debería administrarse en un paciente con descenso del ST excepto cuando se sospeche un infarto posterior o cuando se asocie con elevación del ST en aVR (Clase III; Nivel de evidencia: B). Según las guías de la AHA/ACC 2013; esta indicación no aparece en las guías europeas.

Figura 1. Estrategias de reperusión en el paciente con IAMEST durante las primeras 24 horas (manejo prehospitalario y hospitalario). Adaptado de las guías europeas de revascularización miocárdica⁵⁷.



Terapia coadyuvante: fármacos antitrombóticos (antiplaquetarios y antitrombóticos)

El grado de recomendación y el nivel de evidencia y la dosificación de los antiplaquetarios y antitrombóticos aparecen reflejados en la Tabla 3. La efectividad de la aspirina asociada a la fibrinólisis se demostró en el estudio ISIS-2¹¹, en el que los beneficios de la aspirina y la estreptocinasa eran aditivos. La primera dosis de 150-300 mg debe ser masticable (sin recubrimiento entérico) o en caso de no ser posible la vía oral, darse por vía i.v. (una dosis menor) y la dosis diaria de mantenimiento debe ser de 75-100 mg por vía oral.

Tabla 3. Dosis de tratamiento antitrombótico coadyuvante a la fibrinólisis.

Tratamiento antiplaquetario	Dosis	Clase	Nivel
Aspirina	150-500 mg vo o 250 mg iv si no es posible la ingesta oral.	I	B (ESC) A (ACC/AHA)
Clopidogrel	Dosis de carga de 300 mg vo (sin carga en >75 años), seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg diarios vo.	I	A
Tratamiento antitrombótico	Dosis	Clase	Nivel
Heparina no fraccionada	Bolo i.v. de 60 U/kg con un máximo de 4.000 U seguido de infusión i.v. de 12 U/kg con un máximo de 1.000 U/h durante 24-48 h. Objetivo para el TTPA 50-70 s o 1,5-2 veces el control monitorizado a las 3, 6, 12 y 24 h.	I	C
Enoxaparina	En pacientes < 75 años: bolo i.v. de 30 mg seguido 15 min más tarde de dosis s.c. de 1 mg/kg cada 12 h hasta el alta durante un máximo de 8 días. Las primeras dos dosis s.c. no deben exceder los 100 mg. En pacientes > 75 años: no se administra bolo i.v. inicial, se comienza con una dosis s.c. de 0,75 mg, con un máximo de 75 mg en las primeras dos dosis s.c. En pacientes con un aclaramiento de Cr <30 ml/min, independientemente de la edad, la dosis s.c. se administra/ 24 h.	I	A
Fondaparinux	En pacientes tratados con estreptocinasa, bolo i.v. de 2,5 mg seguido de una dosis s.c. de 2,5 mg/24 h hasta 8 días o hasta el alta. No dar si el aclaramiento de Cr < 30 ml/min.	Ila I	B (ESC) B (AHA/ACC)

En el estudio CLARITY-TIMI 28³⁵, el tratamiento con clopidogrel asociado a aspirina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes ≤ 75 años que habían sido tratado con fibrinólisis y en el COMMIT³⁶, la adición de clopidogrel redujo la mortalidad total en dichos pacientes. Por tanto, existe evidencia en la literatura para recomendar el uso rutinario de clopidogrel asociado a aspirina como tratamiento coadyuvante a la fibrinólisis. Prasugrel y ticagrelor no han sido examinados junto al tratamiento con fibrinolíticos y no deberían administrarse en este contexto.

El papel de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) usados en combinación con la angioplastia precoz post-fibrinólisis rutinaria no está aclarado. En el estudio GRACIA-3³⁷, 436 pacientes con IAMEST tratados con tenecteplasa, enoxaparina y aspirina, se randomizaron a recibir tirofibán o no recibirlo. No se encontró evidencia a favor de que la administración de tirofibán mejorase la perfusión epicárdica o miocárdica. La anticoagulación por vía parenteral se utiliza de forma generalizada durante y tras la fibrinólisis, hasta la revascularización (si se realiza) o por lo menos durante 48 h o el periodo de ingreso hospitalario, hasta un máximo de 8 días. La heparina no fraccionada demostró mejorar la permeabilidad coronaria en combinación con la alteplasa, aunque no fue así cuando se administraba con estreptocinasa^{38,39}. La heparina no fraccionada requiere un ajuste cuidadoso de su dosificación; las determinaciones de TTPa >70 se asocian con un mayor riesgo de sangrado, reinfarto y muerte. Varios estudios han comparado la efectividad de la enoxaparina frente a la heparina no fraccionada en el contexto de la fibrinólisis, con un beneficio clínico neto global a favor de la primera. Así, en el ASSENT 3 (n=6.095)⁴⁰, la enoxaparina en dosis estándar combinada con tenecteplasa durante un máximo de 7 días, redujo la incidencia de reinfarto o isquemia refractaria al tratamiento, comparada con la heparina no fraccionada. Sin embargo, en el estudio ASSENT-3 PLUS (n=1.639)⁴¹, la administración prehospitalaria de la misma dosis de enoxaparina resultó en un aumento significativo en la tasa de hemorragia intracraneal en los pacientes ancianos. En el estudio ExTRACT-TIMI 25⁴², (n=20.506) se utilizó una dosis más baja de enoxaparina en los pacientes >75 años y en aquellos con insuficiencia renal (con aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min). La enoxaparina se asoció con una reducción en el riesgo de muerte y reinfarto a 30 días comparada con la heparina no fraccionada ajustada al peso, pero a expensas de un aumento significativo de la incidencia de sangrado no cerebral. La enoxaparina presentó un beneficio clínico neto (ausencia de muerte, infarto no fatal y hemorragia intracraneal) comparada con la heparina no fraccionada. Finalmente, en el estudio

OASIS-6⁴³, fondaparinux demostró ser superior a placebo y a heparina no fraccionada en términos de muerte y reinfarto, especialmente en los pacientes que recibieron estreptocinasa. En un gran ensayo clínico con estreptocinasa⁴⁴, no se observó una reducción de la mortalidad a 30 días con bivalirudina (un inhibidor directo de la trombina, administrado durante 48 horas), aunque sí se objetivaron menos reinfartos, comparada con heparina no fraccionada, a expensas de un aumento no significativo en los sangrados no cerebrales. La bivalirudina no ha sido estudiada en combinación con agentes fibrinoespecíficos. No existe, por lo tanto, evidencia científica suficiente para apoyar el uso de inhibidores directos de la trombina como tratamiento coadyuvante a la fibrinólisis. El tratamiento con tenecteplasa, aspirina, clopidogrel y enoxaparina es la combinación antitrombótica que ha sido más estudiada^{37,45-47} como parte de la estrategia fármaco-invasiva en el IAMEST.

Eficacia de la reperfusión tras la fibrinólisis

Para valorar el éxito de la fibrinólisis, se han utilizado variables tradicionales como la resolución de la elevación del segmento ST >50%, el alivio del dolor torácico y la presencia de arritmias de reperfusión. El cese por completo del dolor, junto con la resolución de la elevación del segmento ST >70% (en la derivación que muestra la mayor elevación inicial) es altamente sugestivo de éxito del tratamiento. La resolución (completa o casi completa) del ST a los 60 o 90 minutos tras el tratamiento fibrinolítico es un marcador valioso de recanalización de una arteria. Por el contrario, la mejoría parcial o la ausencia de mejoría en el grado de elevación del ST no es tan preciso para predecir la presencia de una arteria ocluida⁴⁸. La ausencia de resolución de la elevación del ST se asocia a un peor pronóstico⁴⁹. La combinación de <50% de resolución del ST y la ausencia de arritmias de reperfusión a las dos horas del tratamiento predice un flujo TIMI <3 en la arteria culpable con una sensibilidad del 81%, una especificidad del 88%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 83%⁵⁰. La falta de resolución de la elevación del ST al menos en un 50% en la derivación que presenta la mayor elevación a los 60 o 90 minutos, debe hacernos considerar la realización urgente de una angioplastia de rescate.

Angioplastia tras la fibrinólisis

Tras la instauración del tratamiento fibrinolítico, el paciente debería trasladarse a un centro con disponibilidad de angioplastia. En caso de fracaso de la fibrinólisis o de evidencia de reoclusión o reinfarcto con recurrencia de la elevación del segmento ST, el paciente debe ser trasladado inmediatamente para realizarse una angiografía y angioplastia de rescate⁵¹. La readministración de un agente fibrinolítico no ha demostrado ningún beneficio frente al manejo conservador⁵². Varios ensayos clínicos aleatorizados y tres metanálisis⁵³ demostraron que la coronariografía post-fibrinólisis rutinaria y angioplastia, si es precisa, reduce las tasas de reinfarcto y de isquemia recurrente comparada con la estrategia conservadora, en la que solo se indicaban la coronariografía y revascularización en los pacientes con isquemia inducida o reinfarcto o con disfunción ventricular izquierda. Los beneficios de la angioplastia precoz tras la fibrinólisis se observaron en ausencia de un aumento del riesgo de efectos adversos (accidente cerebrovascular o sangrado mayor). En un metaanálisis⁵⁴ que incluyó 7 estudios aleatorizados, la estrategia de una coronariografía precoz tras la fibrinólisis, se asoció con una reducción significativa en la incidencia de muerte o infarcto agudo de miocardio a 30 días y a un año, sin un aumento en el riesgo de sangrado mayor. En este estudio se sugiere además que el beneficio de la angioplastia post-fibrinólisis puede ser más evidente en los pacientes con un perfil de riesgo más alto. De acuerdo con la evidencia científica, se recomienda la realización de una coronariografía y angioplastia rutinarias tras la fibrinólisis, como parte de la llamada 'estrategia fármaco-invasiva'. El estudio GRACIA-4, actualmente en marcha, está investigando si la fibrinólisis realizada con tratamientos coadyuvantes modernos y con angioplastia post-fibrinólisis de forma rutinaria, puede alcanzar resultados similares o mejores que la angioplastia primaria.

Otro aspecto importante es decidir el momento adecuado para realizar la angioplastia tras una fibrinólisis exitosa, encontrándose una gran variación en los diferentes ensayos clínicos^{55,56}. En los ensayos clínicos que apoyan la estrategia invasiva precoz tras un manejo farmacológico inicial, el rango de tiempo entre la fibrinólisis y la angioplastia fue entre 0 y 24 horas, por lo tanto, se debe considerar el traslado a un hospital con angioplastia tras la administración del tratamiento fibrinolítico incluso en los pacientes sin perfil de alto riesgo. Al objeto de evitar la realización de la angioplastia durante la fase protrombótica tras la fibrinólisis y minimizar el riesgo de reoclusión,

actualmente, se recomienda una ventana de 3-24 h tras el éxito de la fibrinólisis, realizando únicamente una angioplastia más precozmente en aquellos pacientes con evidencia de fibrinólisis fallida. En los pacientes estables en los que no sea posible el traslado para angioplastia dentro de las primeras 24 horas, la coronariografía debe considerarse como parte de la 'estrategia fármaco-invasiva', puesto que el beneficio persiste más allá de ese periodo, fundamentalmente en los pacientes con una arteria permeable, pero con una estenosis significativa.

Las recomendaciones específicas y niveles de evidencia aportados por las guías europeas y americanas en este aspecto se resumen en ^{32,34}:

1. Se recomienda el traslado a un hospital con angioplastia para la realización de una coronariografía de los pacientes con un IAMEST que desarrollan shock cardiogénico o insuficiencia cardiaca aguda grave, independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas (Clase I; Nivel de evidencia: A).
2. Se recomienda el traslado urgente a un hospital con angioplastia para la realización de una coronariografía de los pacientes con un IAMEST en los que se evidencia una reperfusión fallida o reoclusión tras la fibrinólisis (Clase I; Nivel de evidencia: B en las guías europeas; y Clase IIa, Nivel de evidencia B en las guías americanas).
3. Se recomienda el traslado a un hospital con angioplastia para la realización de una coronariografía y revascularización de la arteria responsable del infarto de los pacientes con un IAMEST que han recibido fibrinólisis, incluso aunque persistan hemodinámicamente estables y con evidencia clínica de una reperfusión exitosa (Clase I; Nivel de evidencia: A en las guías europeas; y Clase IIa, nivel de evidencia B en las guías americanas).
4. Se recomienda realizar la angiografía en los pacientes estables tras una fibrinólisis exitosa entre las 3 y 24 horas tras la administración del fibrinolítico (Clase IIa; Nivel de evidencia: B).

Conclusiones

Los beneficios del tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAMEST están bien establecidos, con una reducción en la mortalidad y en la morbilidad 'tiempo-dependiente' durante las primeras 12 horas desde el comienzo de los síntomas, aunque el beneficio es tanto mayor cuanto más precoz sea su administración.

Basándonos en la evidencia actual, la angioplastia primaria debería ser considerada la estrategia de reperfusión de elección siempre y cuando esté disponible en un periodo inferior a 2 horas desde el primer contacto médico y preferiblemente en centros con mucho volumen de pacientes. En pacientes que se presentan precozmente con gran volumen de miocardio en riesgo, la demora debe ser más corta, considerándose razonable una demora máxima de 90 minutos. Por el contrario, en centros donde no es posible conseguir una reperfusión mecánica en un periodo de tiempo inferior a 2 horas, la fibrinólisis precoz debería ser la estrategia de reperfusión de elección, incluso en los pacientes ancianos, puesto que en esta población también ha demostrado ser un tratamiento beneficioso y seguro.

Sin embargo, la aplicación de las estrategias clínicas de reperfusión está sujeta a las limitaciones logísticas de los diferentes sistemas sanitarios y regiones geográficas de todo el mundo. Así, a raíz de los resultados más recientes de los estudios de trombolisis prehospitalaria, en el ámbito rural o en aquellos escenarios donde la angioplastia primaria no puede ofertarse a los pacientes con IAMEST dentro de los tiempos recomendados, con un largo trayecto hasta los hospitales terciarios, se debe favorecer la iniciativa de la terapia fibrinolítica prehospitalaria, realizada lo más precozmente posible, mientras que en las áreas urbanas, con transportes rápidos en ambulancias y trayectos cortos hasta el hospital, el beneficio de la terapia prehospitalaria no es tan claro y probablemente en estos casos, la angioplastia primaria debe continuar siendo la estrategia de reperfusión de elección.

Bibliografía

- ¹ Shah PK, Falk E, Badimon JJ. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92 (6): 1565-9.
- ² Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71 (4): 699-708.
- ³ Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40 (6):633-44.
- ⁴ Tillet WS, Garner RL. Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 58:485-502.
- ⁵ Rentrop P, Blanke H, Karsch KR. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981;63 (2): 307-17.
- ⁶ European Working Party. Streptokinase in recent myocardial infarction: a controlled multicentre trial. *Br Med J* 1971;3 (770):325-31.
- ⁷ Markis JE, Malagold M, Parker JA. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 305 (14):777-82.
- ⁸ Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* 1981;256 (13):7035-41.
- ⁹ Van de Werf F, Ludbrook PA, Bergmann SR, et al. Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;310(10):609-13.
- ¹⁰ Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
- ¹¹ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-60.

- ¹² AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988;1:545-9.
- ¹³ Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.
- ¹⁴ Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.
- ¹⁵ A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
- ¹⁶ Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95:2508-2516.
- ¹⁷ Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651-2662.
- ¹⁸ Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning: a brief review. *Basic Res Cardiol.* 1996 Jan-Feb;91(1):1-4.
- ¹⁹ Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-775.
- ²⁰ Morrison LJ, Verbeek PR, Mc Donald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686-92.
- ²¹ GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners: Grampian region early anistreplase trial. *BMJ* 1992;305:548-53.
- ²² Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAP-TIM randomized trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
- ²³ Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-276.

- ²⁴ Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-2405.
- ²⁵ Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-578.
- ²⁶ Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. For the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013 Mar 10 [Epub ahead of print].
- ²⁷ White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet*. 2000;356:2028-30.
- ²⁸ Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, López-Sendón JL, Macaya C, Hernández-Antolín R; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(1):51-60.
- ²⁹ Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-1488.
- ³⁰ De Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723-1728.
- ³¹ Grines, C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; Washington DC; October 16-21, 2005.
- ³² 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. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ³³ Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention com-

- pared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.
- ³⁴ Writing Committee Members*, O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, 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. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
- ³⁵ Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
- ³⁶ Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
- ³⁷ Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:297-307.
- ³⁸ De Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, et al. M. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
- ³⁹ The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-1622.
- ⁴⁰ Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
- ⁴¹ Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-142.
- ⁴² Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573.

- ⁴³ Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324-331.
- ⁴⁴ White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.
- ⁴⁵ Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
- ⁴⁶ Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-110.
- ⁴⁷ Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28: 949-960.
- ⁴⁸ Cooper HA, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Minimal ST-segment deviation: a simple, noninvasive method for identifying patients with a patent infarction-related artery after fibrinolytic administration. *Am Heart J.* 2002;144:790-5.
- ⁴⁹ Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens: a substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1657-64.
- ⁵⁰ Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart.* 2000;84:149-56.
- ⁵¹ Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.
- ⁵² Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al, for the REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353: 2758-68.
- ⁵³ D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acu-

- te ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32: 972-982.
- ⁵⁴ Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*.2010;31:2156-69.
- ⁵⁵ Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
- ⁵⁶ Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-424.
- ⁵⁷ Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2501-55.

CAPÍTULO 3

ATENCIÓN DEL PACIENTE CON SCASEST

(Dra. Magda Heras Fortuny)

EVALUACIÓN Y MANEJO INICIAL EN LA UNIDAD DE DOLOR TORÁCICO

Dra. Rosa-Maria Lidón

*Unitat Coronària, Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron
(Barcelona)*

Introducción

El dolor torácico agudo es actualmente la segunda causa de consulta en los servicios de emergencia médica en los países industrializados¹. Las causas de dolor torácico son diferentes según el escenario en donde se valore al paciente (urgencias o consulta externa). La necesidad de atención especial a los pacientes con dolor torácico agudo no traumático surgió hace más de 2 décadas. Las primeras recomendaciones sobre la creación de Unidades de Dolor Torácico (UDT) se publicaron en la literatura anglosajona en el 2000² y en nuestro medio en el 2002³. El objetivo de las mismas era inicialmente clasificar rápidamente a los pacientes en tres categorías:

1. Pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con elevación persistente del segmento ST (SCAEST) o pacientes con SCA sin elevación persistente del ST (SCASEST) de alto/intermedio riesgo que requiere ingreso hospitalario.
2. Pacientes que requieren test de isquemia y prueba de imagen cardiaca para estratificar el riesgo del SCA.
3. Pacientes que pueden ser dados de alta sin test de isquemia ni prueba de imagen cardiaca. El objetivo era reducir ingresos hospitalarios innecesarios de

pacientes afectos de cardiopatía isquémica de bajo riesgo u otras patologías de bajo riesgo causantes del dolor, prestando especial atención a no dar de alta a pacientes en los cuales el diagnóstico de infarto de miocardio se omitiera erróneamente ya que estos pacientes presentan una alta mortalidad, a la vez que se recomendaba una asistencia rápida a los pacientes que presentaban cambios en el EKG.

Durante estos años se han producido cambios importantes en la planificación sanitaria que afectan a ambos extremos del espectro de la cardiopatía isquémica. Los dos más destacados son:

- Creación de redes de atención a los pacientes con dolor torácico con el objetivo de identificar precozmente a aquellos con SCAEST tributarios de una terapia de reperfusión.
- Disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas que sin incrementar los costes, pueden ayudar a la necesidad imperiosa de reducir ingresos hospitalarios innecesarios.

La evaluación del paciente con dolor torácico agudo sigue siendo un reto para el médico, a pesar de los avances en métodos diagnósticos, la disponibilidad de escalas para la estratificación del riesgo de complicaciones, los algoritmos de manejo y el funcionamiento de las unidades de dolor torácico. Estos cambios tienen implicaciones directas en la estratificación inicial y tratamiento de los pacientes con dolor torácico y podría llegar a modificar el funcionamiento de las UDT, pero la magnitud del problema continúa vigente tanto por el volumen de pacientes que consultan por un dolor torácico y que generan un consumo innecesario de recursos en situaciones de baja probabilidad/bajo riesgo de SCA, así como el riesgo que supone la no identificación de un infarto agudo de miocardio (IAM).

Así pues, actualmente el primer condicionante reside en que un paciente con dolor torácico agudo no traumático, a partir de ahora dolor torácico (DT), puede solicitar ayuda y por tanto ser atendido en cualquier nivel del sistema sanitario, ya sea en su domicilio o espacio público a través del 112, en centros de atención primaria (CAP), o en urgencias de un centro hospitalario (Ucias).

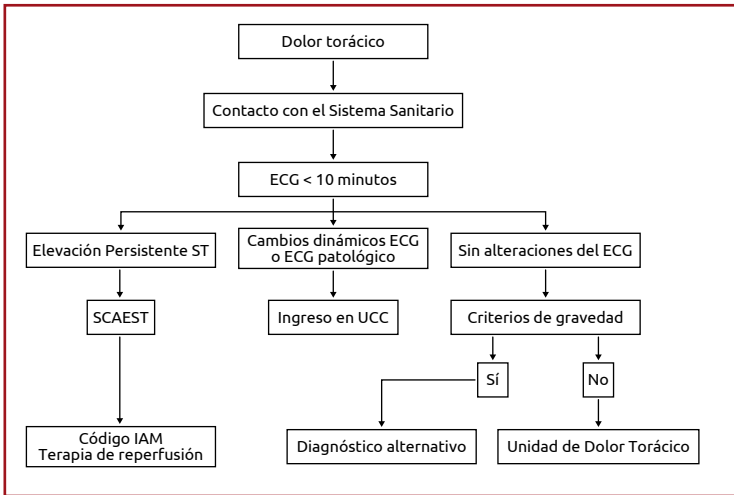
Cabe destacar que las UDT, consideradas como espacio físico, quedan circunscritas a los centros hospitalarios y deben ser atendidas por equipos interdisciplinarios y altamente especializados. No obstante, si consideramos que debemos ofrecer una

atención centrada en el paciente, las UDT pueden tener, además de un espacio físico, un espacio virtual sostenido por un protocolo de atención al paciente; dicho protocolo debe comportar un continuo asistencial desde el mismo momento en que el paciente contacta con el sistema sanitario hasta la resolución de su problema. Por tanto, teniendo en cuenta todas estas consideraciones, el objetivo del presente capítulo es analizar, desde una perspectiva actual, el papel de la UDT en la evaluación y manejo inicial de los pacientes con dolor torácico.

Objetivo de la UDT

El objetivo de la UDT es clasificar a los pacientes con SCA que requieren ingreso hospitalario e identificar aquellos con cardiopatía isquémica de bajo riesgo y, a los pacientes con bajo riesgo de presentar SCA. Estos dos últimos grupos de pacientes pueden ser dados de alta desde Ucias y permite evitar ingresos innecesarios que incrementan costos sanitarios. La herramienta fundamental de funcionamiento de las UDT es la actuación mediante un protocolo pre-establecido. Dicho protocolo, en circunstancias ideales, debería aplicarse desde el inicio de la atención al paciente con DT, independientemente del punto del sistema sanitario (112, CAP, Ucias) en el cual el paciente consulte. No obstante, la UDT, en su versión virtual/física, tiene un objetivo previo al definido y es clasificar a todos los pacientes con DT (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de actuación en presencia de dolor torácico agudo no traumático.



ECG = electrocardiograma; SCAEST = *Síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST*; IAM = Infarto agudo de Miocardio; UCC = Unidad de Críticos Cardiológicos

La realización precoz de un ECG permite discriminar a los pacientes con SCAEST candidatos a terapia de reperfusión y a aquellos con SCASEST de alto riesgo para su ingreso inmediato en una unidad de cuidados críticos cardiológicos (UCC). El tratamiento de estos pacientes no debe demorarse por la realización de exploraciones o pruebas complementarias y por tanto ya no son tributarios de seguimiento en la UDT. Así mismo, un paciente con criterios de gravedad, sin cambios dinámicos en el ECG, en debe hacer plantear un diagnóstico alternativo. El diagnóstico diferencial debe incluir síndrome aórtico agudo, tromboembolismo pulmonar, neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco o mediastinitis. Estos pacientes no son tributarios de seguir en la UDT y deben ingresar para tratamiento urgente adecuado al diagnóstico.

Atención inicial del paciente con dolor torácico

Actualmente la mayoría de los Servicios de Urgencias cuentan con un sistema de triaje (selección de los pacientes en función de la gravedad de las patologías) realizado por enfermería con un soporte informático que permite la distribución de los pacientes en 5 niveles de gravedad. El sistema estructurado de triaje se ha mostrado válido, útil y fiable. Permite la evaluación de las actuaciones así como el análisis de la casuística y su comparación con el estándar (benchmarking). Hay diferentes programas disponibles en la web como el programa conjunto MAT-SET (Modelo Andorrano de Triage (MAT) y el Sistema Español de Triage (SET) disponible en: web_e-PAT v.4) o el sistema de triaje Manchester, el uso de uno u otro sistemas está ampliamente extendido por la geografía española. El DT es uno de los apartados considerados en los sistemas de triaje. Los elementos básicos en la categorización del DT son una anamnesis dirigida y la realización de un ECG en <10 minutos. El ECG, como se ha comentado previamente, permite la detección precoz de pacientes con SCAEST candidatos a terapia de reperfusión y a aquellos con SCASEST de alto riesgo para su ingreso inmediato en UCC. En otros apartados de este ebook se aborda el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Una vez identificados los pacientes candidatos a terapia de reperfusión, los SCASEST de alto riesgo y aquellos pacientes con patologías graves diferentes a cardiopatía isquémica, el resto de pacientes que consultan por dolor torácico son candidatos a la UDT (Figura 1) y es en estas unidades donde en un tiempo acotado, preferentemente entre 6 y 12 h, aunque en función de la política hospitalaria se puede prolongar la estancia hasta 24 h, debe determinarse la etiología del DT y el riesgo de acontecimientos isquémicos a corto-medio plazo.

Actuación en la Unidad de Dolor Torácico

Un punto clave para la evaluación de los pacientes con DT es la estratificación precoz y esta se basa, fundamentalmente, en la historia clínica con una anamnesis detallada del DT, ECG evolutivos y biomarcadores cardiacos. En función de los resultados obtenidos, se valorara la necesidad de pruebas complementarias. A lo largo de todo el proceso se aplicaran escalas de riesgo que permitan la estratificación de los pacientes y la actuación acorde a ella.

A continuación expondremos cada uno de los apartados en los que se basa la actuación en la UDT.

Anamnesis detallada

Debe incluir edad, sexo, todos los factores de riesgo cardiovascular, con especial atención a diabetes mellitus y arteriopatía periférica; enfermedad coronaria previa conocida definida como angina o infarto previo, o lesiones coronarias $\geq 50\%$, o intervencionismo percutáneo o quirúrgico previo y las características del dolor torácico.

El interrogatorio del tipo de DT es de suma importancia. Se ha establecido una escala de riesgo en función de las características del dolor torácico (Tabla 1) que se correlaciona directamente con el resultado de las pruebas de estrés⁴.

Tabla 1. Escala de dolor torácico (*Chest pain score*) en función del tipo de dolor⁴.

Localización	Chest pain score
Substernal	+3
Precordial	+2
Cuello, mandíbula, epigastrio	+1
Apical	-1
Radiación	
A cualquiera de ambos brazos	+2
Hombro, espalda, cuello, mandíbula	+1
Características	
Aplasta, amenazante, aprieta	+3
Intenso, oprime	+2
Rasgante, como puñalada, pinchazo, corta la respiración catching	-1
Gravedad	
Severo	+2
Moderado	+1
Modificado por	
Nitroglicerina	+1
Posición	-1
Respiración	-1

Síntomas asociados	
Disnea	+2
Nausea y vómitos	+2
Diaforesis	+2
Historia previa de angina de esfuerzo	+3

Igualmente, en ausencia de cambios isquémicos en el ECG ni elevación de troponinas, variables tan simples como la presencia de angina de esfuerzo previa al proceso actual y la presencia de ≥ 2 episodios en las 24 h precedentes muestran una excelente correlación con la incidencia de acontecimientos isquémicos a los 30 días tanto en mujeres, en pacientes mayores de 70 años, como en diabéticos⁵. Asimismo, en otro trabajo de Sanchis y colaboradores⁶ se ha observado que variables clínicas como la edad ≥ 55 años, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, presencia de dolor típico o de dos o más episodios de angina en las últimas 24 h (Tabla 2) se asocian con el desarrollo de acontecimientos isquémicos a los 30 días, mientras que no se estableció relación entre los eventos isquémicos y tabaquismo, hipertensión, dislipemia, insuficiencia renal o accidente vascular cerebral previo. La suma de las variables de riesgo significativas observadas en el análisis univariado aumentan de forma exponencial la incidencia de eventos isquémicos (del 2,9% en presencia de una única variable al 47% cuando se suman 4 variables).

Tabla 2. Variables clínicas relacionadas con eventos isquémicos a los 30 días. Análisis univariado (modificado J.Sanchis³).

	RR	IC	p
Dolor torácico típico	1,9	1,3–2,9	0,002
≥ 2 episodios de DT en ≤ 24 h	3,2	2,2–5,0	0,0001
Edad ≥ 55 años	1,7	1,1–2,8	0,03
Hombre	1,7	1,1–2,7	0,01
Enfermedad arterial periférica	3,0	1,4–6,6	0,005
Diabetes mellitus	1,7	1,1–2,6	0,01
Historia familiar: isquemia miocárdica	1,6	0,9–2,7	0,09

DT = Dolor torácico

Hess et al⁷, en un trabajo interesante, establece una regla para definir pacientes de muy bajo riesgo, aquellos con ausencia de 5 características que combinan: edad >50 años, historia de enfermedad coronaria y DT típico, cambios isquémicos en el ECG no conocidos previamente y troponina inicial o a las 6h superior al percentil 99. La ausencia de estas 5 características, mostró una sensibilidad del 100% (95%Intervalo de confianza (IC): 97,2 a 100%) y una especificidad del 20,9% (95% IC: 16,9 a 24,9%) para acontecimientos isquémicos a 30 días.

Por otra parte, debemos tener en cuenta los diagnósticos diferenciales con los cuales debemos comparar el dolor cardiaco coronario, en la siguiente tabla se esquematiza las etiologías mas frecuentes de dolor torácico con sus principales características a tener en cuenta al momento de valorar al paciente.

Sistema	Síndrome	Descripción clínica	Características distintas
Cardiaca	Angina estable	Opresivo, retroestenal, quemante, puede irradiar a cuello, brazos, epigastrio y hombros	Provocado por estrés físico y/o emocional de 2-10 minutos de duración
	Angina inestable	Similar a la angina estable solo que más severo y prolongado	Ocurre en reposo o esfuerzo mínimo en patrón <i>crescendo</i> , dura aproximadamente 20 minutos
	IM agudo	Similar a la angina pero más severo	Usualmente dura más de 30 min, asociado a disnea, debilidad y diaforesis
	Pericarditis	Dolor pleurítico que empeora en posición supina	Fiebre y frote pericárdico
Vascular	Diseccción aórtica	Dolor súbito que puede irradiarse a la espalda	Asociado a hipertensión o enfermedad del tejido conectivo
Pulmonar	Embolismo pulmonar	Disnea súbita con dolor torácico pleurítico	Disnea, taquipnea, taquicardia, signos de insuficiencia cardiaca derecha
	Pneumonía	Dolor pleurítico, localizado	Se asocia a disnea
	Pneumotórax espontáneo	Dolor pleurítico súbito asociado a disnea	Abrupto y concomitantes la disnea y el dolor
	Hipertensión pulmonar	Dolor opresivo subesternal exacerbado con el ejercicio	Se asocia el dolor a la disnea con signos de hipertensión pulmonar

Gastrointestinal	Reflujo esofágico	Dolor urente, subesternal o epigástrico prolongado	Agravado con comidas copiosas, mejora con antiácido
	Úlcera péptica	Dolor urente prolongado epigástrico	Mejora al comer o con antiácido
	Colecistitis	Dolor tipo cólico en hipocondrio derecho, prolongado	Exacerba con comidas grasosas y granos
	Pancreatitis	Dolor en banda epigástrico prolongado	Inducido por hipertrigliceridemia, medicaciones y/o ingesta de alcohol
Muculoesquelético	Costocondritis	Dolor punzante, súbito localizado	Generalmente ocasionado por posturas viciosas o ejercicio físico
	Trauma	Dolor constante, difuso	Exacerba con la palpación y movilización del área afectada
Infeccioso	Herpes zoster	Dolor quemante que sigue los dermatomas de duración prolongada	Rash vesicular distribuidos sobre la línea de dermatoma
Psicológico	Desorden de pánico	Sensación de compresión torácica acompañada de disnea de al menos 30 minutos de duración no relacionado con ejercicio, movimiento o traumatismo	Paciente tiene otras evidencias de desorden emocional

Electrocardiograma

La información que aporta un ECG realizado durante el DT es de gran utilidad en la toma de decisiones y es la prueba inicial más importante para el paciente con riesgo de un síndrome coronario agudo. El ECG debe realizarse en <10 minutos del contacto del paciente, debe ser de 12 derivaciones y debe ser interpretado inmediatamente por personal competente. Siempre que dispongamos de un ECG con dolor debe realizarse otro sin dolor. Nunca un ECG realizado durante el DT que no presente alteraciones en la repolarización podrá considerarse normal si no se dispone de un ECG sin dolor para comparar, ya que puede tratarse de una pseudonormalización del segmento ST - onda T y, sin dolor, aparecer cambios evolutivos tipo isquemia subepicárdica. Los cambios dinámicos en el ECG constituyen un marcador de mal pronóstico en todas las escalas de riesgo

obtenidas de ensayos clínicos (FRISC⁸, PURSUIT⁹, TIMI¹⁰) o de estudios poblacionales (GRACE^{11,12}) de pacientes con SCASEST, pero también en pacientes no seleccionados que consultan a Ucias por DT (HEART^{13,14}).

La elevación del ST > 1 mm es el marcador electrocardiográfico más sensible, específico y precoz para diagnosticar IAM. A pesar del innegable valor del ECG, no siempre es una ayuda para el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Hay una serie de circunstancias, como se muestran en la Tabla 3, en que el ECG puede ser engañoso ya sea porque mimetice un SCA o porque por sus alteraciones en el QRS y en la repolarización secundaria (bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos) puede esconder los cambios isquémicos¹⁶. No obstante, que pueda esconder alteraciones isquémicas no quiere decir que sea absolutamente ciego y por tanto debe siempre realizarse un ECG en todo paciente en el momento del DT. Un ECG normal no excluye la posibilidad de un síndrome coronario agudo; entre un 5% a 20% de pacientes con IAM en evolución pueden cursar sin manifestaciones electrocardiográficas.

Tabla 3. ECG engañosos para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (modificado de *Thygesen K, Third universal definition of myocardial infarction*¹⁶).

Falsos positivos
<ul style="list-style-type: none"> • Repolarización precoz • Bloqueo de rama izquierda • Síndrome de pre-excitación • Síndromes con elevación del punto J, ejemplo, síndrome de Brugada • Peri-/miocarditis • Embolismo pulmonar • Hemorragia subaracnoidea • Alteraciones metabólicas como hiperkaliemia • Miocardiopatía • Colecistitis • Mala colocación de los electrodos pericardiales • Antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas
Falsos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • IM previo con ondas Q y/o elevación persistente del ST • ECG estimulado por marcapasos • Bloqueo de rama izquierda

IM = Infarto de miocardio

Las guías actuales especifican de manera clara los criterios electrocardiográficos para síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST los cuales han sido ajustados según sexo y edad de la siguiente manera¹⁶:

Elevación del ST: En 2 derivaciones contiguas y debe ser:

- $\geq 0,25$ mV en varones de menos de 40 años de edad
- $\geq 0,2$ mV en varones de más de 40 años
- $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V2-V3
- $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo bloqueo de rama)

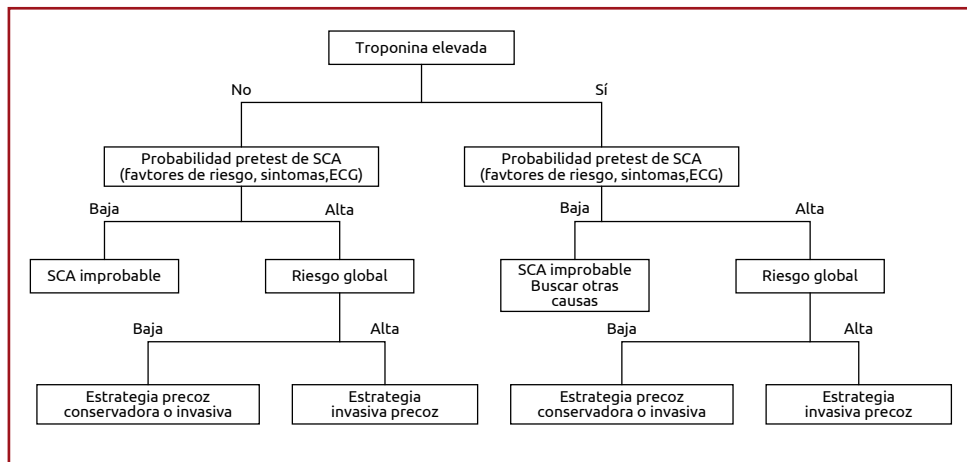
Depresión del ST y cambios de la onda T:

Horizontalización o depresión del segmento ST $\geq 0,05$ mV en dos derivaciones contiguas y/o inversión de la onda T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o relación R/S >1 .

Biomarcadores cardiacos

La introducción de las troponinas ultrasensible (Tn us)¹⁵ ha contribuido al cambio en la definición de IAM¹⁶. Actualmente se consideran el marcador bioquímico por excelencia por su alto rendimiento de manera que deberían ser el único marcador en las UDT. No obstante, es necesario recordar que unas Tn elevadas no son patognomónicas de IAM, ni definen la etiología de la necrosis miocárdica. La generalización del concepto de asociar un valor elevado de Tn con el diagnóstico de IAM es un error. Hay múltiples patologías cardiacas y no cardiacas que se pueden asociar a valores elevados de Tn. Las condiciones necesarias para definir la presencia de IAM es la presencia de signos clínicos de isquemia miocárdica que se asocien a un ascenso y/o descenso de los valores de Tn. Los conocimientos actuales sobre las Tn se resumen en el documento de consenso de expertos publicado recientemente¹⁷. En dicho documento los autores proponen un algoritmo de ayuda para la decisión terapéutica basado en la Tn (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo propuesto por Newby et al¹⁷ para la decisión terapéutica basada en la Tn us.

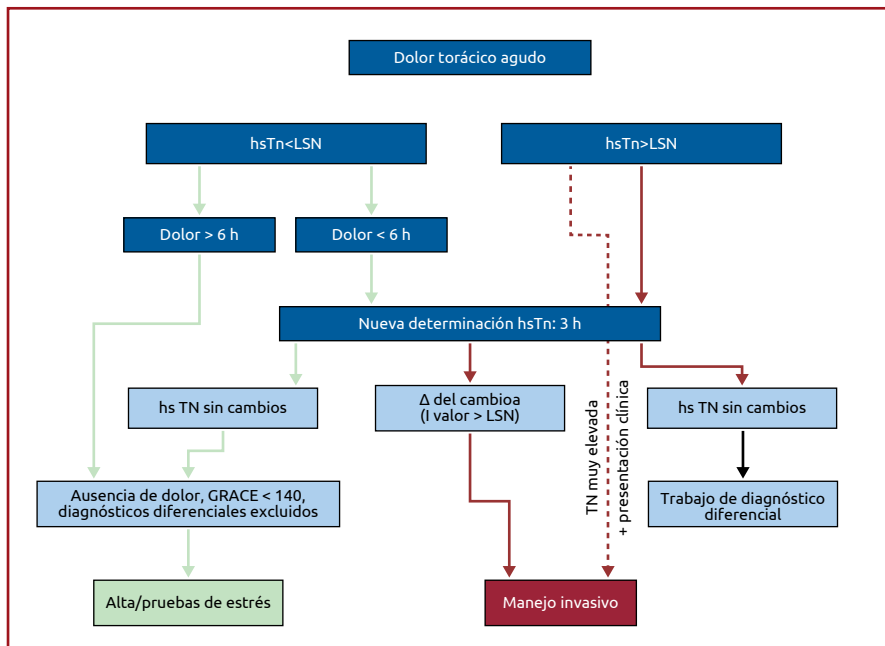


ECG = electrocardiograma; SCA = síndrome coronario agudo; Tn us = troponina ultrasensible.

En este algoritmo se correlacionan los valores de Tn con la probabilidad pretest de enfermedad coronaria y el riesgo global del paciente de tal manera que en pacientes con baja probabilidad pretest de enfermedad coronaria y elevación de Tn, deben buscarse diagnósticos alternativos; si el paciente tiene alta probabilidad pretest y riesgo global elevado, el manejo mediante una estrategia invasiva es independiente del valor de las Tn.

Una de las características más importantes de las Tn us es que los valores por debajo del percentil 99 tienen un valor predictivo negativo muy potente que permite identificar a un grupo de pacientes de muy bajo riesgo. La Figura 3 muestra el algoritmo propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología para la exclusión rápida de un SCA¹⁸.

Figura 3. Exclusión rápida del síndrome coronario agudo con troponinas de alta sensibilidad. Según las guías de práctica clínica del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología, versión publicada en la Revista Española de Cardiología¹⁸.



GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; hsTn: troponinas de alta sensibilidad; LSN: límite superior normal, percentil 99 de los controles sanos. Δ del cambio, depende del tipo de ensayo.

Este algoritmo permite establecer que el paciente atendido después de 6h del DT, con Tn us normal, y aquellos con un intervalo de tiempo entre el dolor y la obtención de la primera muestra sanguínea < a 6 horas, y una nueva determinación de Tn us a las 3 horas, ambas normales, pueden ser dados de alta con una prueba de estrés. Si están asintomáticos y el riesgo determinado según la escala GRACE es bajo.

En un estudio reciente de Biener et al, las variaciones absolutas entre las 3 y las 6 h de Tn us se muestran como una herramienta útil para confirmar o descartar la presencia de IAM en una población no seleccionada de pacientes tratados en

la UDT¹⁹. Asimismo, Body sugiere que valores indetectables de Tn us al ingreso en la UDT permitiría definir un grupo de especial bajo riesgo²⁰.

Escalas de riesgo en la UDT

El objetivo de las escalas de riesgo es identificar de forma rápida y segura a los pacientes con DT y especialmente aquellos situados a los dos extremos del espectro. Por un lado, pacientes de alto riesgo, tributarios de una estrategia invasiva precoz, y por otro lado, pacientes de muy bajo riesgo, que con una selección rápida, puedan ser dados de alta sin pruebas adicionales; aplicar test de isquemia miocárdica a pacientes de muy bajo riesgo puede comportar falsos positivos que incrementa el uso de más pruebas, habitualmente más invasivas con el consiguiente incremento de riesgo para el paciente y de los costos.

Las escalas de riesgo obtenidas a partir de ensayos clínicos de SCA como el FRISC⁸, PURSUIT⁹ o TIMI¹⁰ y la escala GRACE¹¹, obtenida de un registro poblacional, son útiles para los pacientes en la UDT que tienen alta probabilidad de presentar un SCA. Pero para la globalidad de los pacientes con DT, la escala HEART¹³ (History, ECG, Age, Risk factors, Troponin) de fácil utilización, con una puntuación que oscila entre el 0 y el 10 (Tabla 4) sería la más recomendable ya que permite identificar bien los dos extremos del espectro²¹.

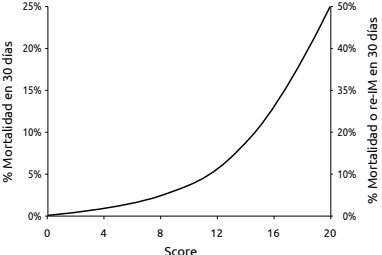
Tabla 4. Componentes de la escala de riesgo HEART para pacientes con dolor torácico en urgencias.

Historia Clínica	
Altamente sospechosa	2
Moderadamente sospechosa	1
Poco sospechosa	0
ECG	
Depresión significativa del ST	2
Alteraciones inespecíficas de la repolarización	1
Normal	0
Edad	
≤65 años	2

45-65 años	1
<45 años	0
Factores de riesgo	
≥3 factores de riesgo o historia de enfermedad aterosclerótica	2
1 o 2 factores de riesgo	1
Ningún factor de riesgo	0
Troponina	
>2x límite normal	2
1-2x límite normal	1
≤ límite normal	0
	Total

Las escalas de riesgo que incluyen historia clínica, ECG y marcadores bioquímicos, asociadas a la probabilidad pretest, son la base de los protocolos de actuación en las UDT. Than y colaboradores han diseñado un protocolo de diagnóstico rápido, en 2 horas, que permite identificar a los pacientes de muy bajo riesgo y así evitar la sobrecarga de pacientes en las áreas de urgencias. Dicho protocolo ha sido evaluado en el estudio observacional prospectivo ASPECT²² en que se incluyeron 3.582 pacientes consecutivos en 14 Servicios de Urgencias. De ellos, el 9,8% fueron catalogados de muy bajo riesgo y por tanto tributarios a un alta precoz. La aplicación de este protocolo de rápida decisión mostró una sensibilidad del 99,7% (95% IC: 98,1% a 99,9%), valor predictivo negativo del 99,7% (95% IC: 98,6% a 100,0%), especificidad del 23,4% (95% IC: 21,4% a 25,4%) y un valor predictivo positivo del 19,0% (95% IC: 17,2% a 21,0%)²³.

En base a lo anteriormente expuesto, a continuación se presentan las diferentes escalas para la valoración del dolor torácico para comparación.

PERSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa un Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (epifibatide) Therapy) Score para predicción de muerte o muerte por IM a los 30 días post-admisión		
Edad (década)	50	8
	60	9
	70	11
	80	12
Sexo	Hombre	1
	Mujer	0
Peor clase funcional de angina según la CCS (<i>Canadian Cardiovascular Society</i>) en las últimas 6 semanas	Sin angina/Clase CCS I/II	0
	Clase CCS III/IV	2
Síntomas de IC		2
Depresión del segmento ST en ECG		1
		Total:

Clase funcional de angina según la CCS. I: ejercicio intenso. II: paseo >2 manzanas. III: paseo >2 manzanas. IV: mínima o en reposo.

Referencia: Boersma E, Pieper KS, Steyberg EW, Wolcox RG, Ghang WC, Lee KL et al. For the PERSUIT investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.10.

FRISC Fast Revascularisation in Instability in Coronary disease Predicción de muerte o muerte por IM	
Edad >70 años	0
	1
Sexo masculino	0
	1
Diabetes	0
	1
IM previo	0
	1
Depresión del segmento ST en el ECG	0
	1
Niveles elevados de troponinas	0
	1
Niveles elevados de interleukina-6 o proteína C reactiva	0
	1
Total	
<p>Riesgo bajo: 0-2, riesgo intermedio: 3-4, riesgo alto: 5-7. Se recomiendan estrategias invasivas en pacientes con score 3 o más. Referencia: Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kountny F, Stahle E, et al. FIRSC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. Heart 2005; 91: 1074-52.9.</p>	

TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction Riesgo de mortalidad por todas las causas, IM e isquemia severa recurrente en los 14 días post-admisión									
Antecedentes									
Edad >65 años	0								
	1								
>3 factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC)	0								
	1								
EAC conocida (estenosis >50%)	0								
	1								
Uso de aspirina en los últimos 7 días	0								
	1								
Presentación									
Angina severa reciente (<24 horas)	0								
	1								
Aumento de los marcadores cardiacos	0								
	1								
Desviación del segmento ST >0,5 mm	0								
	1								
Total:									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Puntaje</th> <th style="width: 70%;">Riesgo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0-2</td> <td style="text-align: center;">Bajo (2,1-10,1%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3-4</td> <td style="text-align: center;">Intermedio (19,5-22,1%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5-7</td> <td style="text-align: center;">Alto (39,2-100%)</td> </tr> </tbody> </table>		Puntaje	Riesgo	0-2	Bajo (2,1-10,1%)	3-4	Intermedio (19,5-22,1%)	5-7	Alto (39,2-100%)
Puntaje	Riesgo								
0-2	Bajo (2,1-10,1%)								
3-4	Intermedio (19,5-22,1%)								
5-7	Alto (39,2-100%)								

Referencia: Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI. JAMA 2000; 284: 835-42.11.

GRACE											
Global Registry of Acute Coronary Events											
Muerte hospitalaria y post-alta a 6 meses											
Clase Killip	Puntos	PAS (mmHg)	Puntos	FC (ppm)	Puntos	Edad (años)	Puntos	Creatinina (mg/dl)	Puntos	Otros factores	Puntos
I	0	<80	58	<50	0	<30	0	0-0,39	1	Paro cardiaco a la admisión	39
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0,4-0,79	4	Desviación del segmento ST	28
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0,8-1,19	7	Elevación de las enzimas cardíacas	14
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1,2-1,59	10		
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1,6-1,99	13		
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2-3,99	21		
		>200	0	>200	46	80-89	91	>4	28		
						>90	100				
Total:											
Riesgo bajo: 0-108 punto, riesgo moderado: 109-140 puntos, riesgo elevado: 141-372 puntos											

Clase Killip: Clase I: sin signos de insuficiencia cardíaca. Clase II: insuficiencia cardíaca moderada: crepitantes en bases pulmonares, ritmo de galope, taquicardia; Clase III: insuficiencia cardíaca grave con edema agudo de pulmón. Clase IV: shock cardiogénico.

Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit: a two years experience of 250 patients. Am J Cardiolg 1967;20:457-464.

Referencia: Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. for the global registry of acute coronary events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003; 163: 2345-53.12.

Así mismo se presentan los puntos de comparación de los diferentes scores, observando como el área bajo la curva del score HEART (0,9) es superior a los del TIMI (0,65), PERSUIT (0,84), FRISC (0,7) y GRACE (0,83)²¹.

	PERSUIT	TIMI	GRACE	FRISC	HEART
Población n	AI/SCASEST 9.461	AI/SCASEST 1.957	Todos los SCA 11.389	AI/SCASEST 1.235	Todos los dolores torácicos 1.002
Consecuencia	Muerte Muerte/IM			Muerte Muerte/IM	
Elementos Clave	5	7	8	7	5
Edad	X	X	X	X	X
Sexo	X			X	
Antecedente de EAC o IM		X		X	X
FRCV, DM		X		X	X
Sintoma/historia	X	X			X
Uso de aspirina		X			
Peso					
FC			X		
PAS			X		
ICC/Clase Killip	X		X		
ECG	X	X	X	X	X
CKMB/cTn		X	X	X	X
Creatinina sérica			X		
Interl-6/PCR séricos				X	
Paro cardíaco			X		
Puntuación máxima	18	7	372	7	10
Área bajo la curva	0,84 0,67	0,65	0,83	0,77 0,7	0,90

PERSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction. GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events. FRISC: Fast Revascularisation in Instability in Coronary disease. HEART: History ECG Age Risk Factors Troponin. AI: angina inestable. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. SCA: síndrome coronario agudo. IM: infarto de miocardio. EAC: enfermedad arterial coronaria. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. DM: diabetes mellitus. FC: frecuencia cardíaca. PAS: presión arterial sistólica. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. ECG: electrocardiograma. cTc: troponina C. PCR: proteína C reactiva.

Modificado de: *Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. Circulation 2010; 121: 2681-91.*

Técnicas de imagen - Exploraciones cardíacas funcionales

Se utilizan diferentes exploraciones para mejorar el rendimiento diagnóstico y pronóstico en pacientes catalogados de bajo riesgo. Las diferentes pruebas son: ecocardiograma basal, test de isquemia miocárdica mediante prueba de esfuerzo convencional, ecocardiograma de estrés físico o farmacológico o test de perfusión miocárdica en esfuerzo o reposo (SPECT) y últimamente se ha incorporado la tomografía computarizada (TC) de las arterias coronarias. En general, son exploraciones útiles tanto aquellas que informan sobre la contractilidad global y regional (24), como las que dan información sobre isquemia^{4,25,26}, y su utilidad se potencia al asociarlas, con poco riesgo para el paciente cuando se realizan después de aplicar de forma adecuada la estratificación clínica de riesgo.

En el año 2009, Hollander et al realizaron un estudio prospectivo de cohorte para valorar la utilidad y seguridad del TC coronario multidetector en pacientes de la UDT; eran pacientes de riesgo bajo según la escala TIMI y con un ECG inicial sin signos de isquemia; el estudio concluyó que era una técnica segura²⁷. En el año 2012 Hoffmann publicó un ensayo clínico multicéntrico en el que comparó la evaluación estándar de los pacientes con DT con la realización de un TC coronario. La variable de resultado primaria fue la reducción de la estancia hospitalaria, mientras que la secundaria era la frecuencia de altas desde Ucias, los eventos isquémicos a 28 días y los costos acumulados. Si bien, la realización de TC coronario se mostró eficiente en la toma de decisiones y redujo la estancia hospitalaria, incrementó el número de exploraciones y no redujo costos; a todo ello se debe añadir la irradiación recibida por el paciente²⁸. Por tanto, el subgrupo de pacientes tributarios de un angio TC de coronarias, son aquellos que presentan un dolor torácico de bajo riesgo, sin cardiopatía isquémica previa conocida, que no muestran cambios en el ECG, ni en los marcadores de necrosis miocárdica, que están en ritmo sinusal, tienen una función renal aceptable (creatinina $\leq 1,5$ mg/dL) y un índice de masa corporal ≤ 40 kg/m². En estos pacientes, la utilidad del angioTC coronario reside en permitir un alta precoz y segura si el score calcio es inferior a 100 y arterias coronarias presentan estenosis inferiores al 50%.

Manejo en la UDT en función de la estratificación de riesgo

La estratificación del riesgo en los pacientes con DT en la UDT está orientada a aplicar de forma proporcional las exploraciones para una evaluación correcta, evitando permanencias innecesarias en la UDT y prolongar estancias hospitalarias no justificadas con el consiguiente aprovechamiento de recursos y reducción de costos²⁹, asegurando al mismo tiempo, la correcta identificación de los pacientes de riesgo intermedio/alto que requieren ingreso hospitalario. La utilización de protocolos preestablecidos resulta una herramienta efectiva. En esta línea, pero un paso más avanzado, es interesante el trabajo publicado por Kline y colaboradores en pacientes con DT estratificados como de bajo riesgo. En este ensayo clínico aleatorizado, el grupo intervención recibía, tanto el paciente como el médico tratante, un impreso con la probabilidad pretest de tener un SCA. En el grupo intervención se observó una reducción del número de exploraciones sin otras diferencias reseñables³⁰. En otro ensayo clínico realizado por Hess et al, dar material para ayudar a la toma de decisiones en el grupo intervención se tradujo en una mayor implicación en el proceso y en una reducción de las pruebas de detención de isquemia³¹. Por todo ello, los pacientes con DT de muy bajo riesgo pueden ser dados de alta rápidamente sin necesidad de pruebas adicionales de detección de isquemia. En el grupo de bajo riesgo, la implicación del paciente en la toma de decisiones reduce estancias y pruebas de detección de isquemia en las UDT. Por último, los pacientes de riesgo moderado o alto pacientes definido como DT recurrente, cambios evolutivos en el ECG, biomarcadores positivos, o pruebas de estrés, funcionales o tomografía computarizada (TC) coronario múltiple detector positivas requieren ingreso hospitalario para completar estudio y tratamiento.

Abreviaturas

- DT = Dolor torácico
- IAM = Infarto agudo de miocardio
- MAT = Método andorrano de triaje
- SCA = Síndrome coronario agudo
- SCAEST = Síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST
- SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST
- SET = Sistema español de triaje

- Tn = Troponina
- Tn us = Troponina ultrasensible
- UDT = Unidad de dolor torácico
- Ucias = Urgencias

Bibliografía

- ¹ Hess EP, Jaffe AS. Evaluation of the patients with possible cardiac chest pain. A way out of the jungle. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2099-21002.
- ² Zalenski RJ, Selker HP, Cannon CP, Farin MM, Gibler WB, Goldberg RJ, et al. National Heart Attack Alert Program position paper: chest pain centers and programs for the evaluation of acute cardiac ischemia. *Ann Emerg Med* 2000;35:462-71.
- ³ Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Gárriz I, Jiménez Nácher JJ, et al; en nombre del Grupo de Trabajo ad hoc de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología Unidades de dolor torácico. Organización y protocolo para el diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:143-1544.
- ⁴ Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, Rambaldi R, van Domburg RT, Cornel JH, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram *Eur Heart J* 2000;21;397-4065.
- ⁵ Sanchis J, Bodí V, Núñez J Bosch X, Heras M, Bonanad C et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. *Emerg Med J.* 2011;28:847-50.
- ⁶ Sanchis J, Bodí V, Nuñez J, Núñez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *Intern J Cardiol* 2011;150:260-2637.
- ⁷ Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, Calder LA, Thiruganasambandamoorthy V, Agarwal D, et al. Development of a Clinical Prediction Rule for 30-Day Cardiac Events in Emergency Department Patients With Chest Pain and Possible Acute Coronary Syndrome. *Ann Emerg Med.* 2012;59:115-1258.
- ⁸ Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Ståhle E et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1074-52.9.

- ⁹ Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL et al. for the PURSUIT investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.10.
- ¹⁰ Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI. *JAMA* 2000; 284: 835-42.11.
- ¹¹ Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.12.
- ¹² Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 109113.
- ¹³ Six AJ, Backus BE and JC Kelder. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191-6.14.
- ¹⁴ Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest pain in the emergency room; a multicenter validation of the HEART score. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9: 164-915.
- ¹⁵ Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer,S, Stelzig C,Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
- ¹⁶ Thygesen K , Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR Harvey D. White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Third universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J* 2012;33;2551-256717.
- ¹⁷ ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations. *J Am Coll Cardiol* 2012;23:2427-6318.
- ¹⁸ Hamm CW, Jean-Pierre Bassand JP, Agewall S. Guía de practica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):173.e1-e5519.
- ¹⁹ Biener M, Mueller M, Vafaie M, Keller T, Stefan Blankenberg S, White HD, et al. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an

unselected emergency department population *International Journal of Cardiology* 2012.

- 20 Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K, et al. Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332-921.
- 21 Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department. *Current Cardiology Reviews* 2011;7:2-8A22.
- 22 Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077-8423.
- 23 Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker The ADAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091-824.
- 24 Rinkevich D, Kaul S, Wang XQ, Tong KL, Belcik T, Kalvaitis S, et al. Regional left ventricular perfusion and function in patients presenting to the emergency department with chest pain and no ST-segment elevation *European Heart Journal* 2005;26,1606-161125.
- 25 Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251-256.
- 26 Mazhar J, Killion B, Liang M, Lee M, Devlin G. Chest Pain Unit (CPU) in the Management of Low to Intermediate Risk Acute Coronary Syndrome: A Tertiary Hospital Experience from New Zealand *Heart, Lung and Circulation* 2012;xxx:1-627.
- 27 Hollander JE, Chang C AM, Shofer FS, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary Computed Tomographic Angiography for Rapid Discharge of Low-Risk Patients With Potential Acute Coronary Syndromes. *Ann Emerg Med*. 2009;53:295-30428.
- 28 Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain *N Engl J Med* 2012;367:299-308.
- 29 Six J, Backus BE, Kingma A, Kaandorp SI. Consumption of diagnostic procedures and other cardiology care in chest pain patients after presentation at the emergency department. *Neth Heart J* (2012) 20:499-504.

- ³⁰ Kline JA, Zeitouni RA, Hernandez-Nino J, Jones AE. Randomized Trial of Computerized Quantitative Pretest Probability in Low-Risk Chest Pain Patients: Effect on Safety and Resource Use. *Ann Emerg Med.* 2009;53:727-735.
- ³¹ Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, Kline JA, Breslin M, Branda ME, et al. The Chest Pain Choice Decision Aid A Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:251-259.
- ³² Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 9th edition. Elsevier Sounders. 2012

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES Y DE LAS ESCALAS DE RIESGO

Dres. Juan Sanchís y Julio Núñez

Servei de Cardiologia. Hospital Clinic Universitari. INCLIVA. Departament de Medicina. Universitat de València (València)

Biomarcadores

Troponinas

Las troponinas tienen un valor esencial para el diagnóstico y toma de decisiones del paciente con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST)¹. Son los biomarcadores de necrosis miocárdica de elección, al ser más sensibles y específicas que la isoenzima MB de la creatinquinasa y que la mioglobina. Se distinguen dos tipos de troponina, I y T, sin que haya diferencias substanciales entre ellas. Su elevación implica el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM). El punto de corte para el diagnóstico de infarto se ha definido en el percentil 99 de los niveles correspondientes a una población normal de referencia. Sin embargo, los reactivos de troponina convencional carecen de precisión (coeficiente de variación $\leq 10\%$) para medir con fiabilidad niveles tan bajos de troponina, por lo que el límite para el diagnóstico de infarto se eleva hasta aquella concentración de troponina con una imprecisión del reactivo $\leq 10\%$ y que siempre se sitúa por encima del percentil 99. Recientemente se han introducido las troponinas ultrasensibles. Su principal aportación es que permiten medir con fiabilidad las pequeñas elevaciones de troponina correspondientes al percentil 99, facilitando de este modo el diagnóstico de IAM en pacientes en los que antes pasaba desapercibido por falta de precisión del reactivo^{2,3}. Así, la troponina ultrasensible reclasifica como infarto, de una forma sencilla, pacientes que no se hubieran detectado con troponina convencional, y que, o bien el diagnóstico de SCA hubiera pasado desapercibido, o bien se hubieran requerido estrategias de diagnóstico más complejas que una simple determinación de troponina a través de los protocolos de la unidad de dolor torácico. Esto ha originado un aumento del número de diagnósticos de IAM sin elevación del segmento ST, dentro del

SCASEST, a expensas de reducir el diagnóstico de angina inestable. Aunque, la troponina ultrasensible tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de IAM, una troponina ultrasensible por debajo del percentil 99 no descarta una angina inestable que, aun siendo de menor riesgo, es una forma de SCA que requiere la hospitalización y un manejo adecuado. Recientemente, el estudio PITAGORAS analizó la aportación de la troponina ultrasensible al diagnóstico del síndrome coronario agudo en pacientes con dolor torácico y troponina convencional normal, por tanto sin daño miocárdico o con daño mínimo⁴. Sus resultados indican que la historia clínica y el electrocardiograma (ECG) son los instrumentos fundamentales para el diagnóstico de SCA en estos pacientes. En relación con la troponina ultrasensible se observó que cualquier nivel de troponina detectado por el reactivo (incluso por debajo del percentil 99) se asoció a mayor probabilidad de SCA, y que los niveles indetectables de troponina tras 2 determinaciones seriadas podrían descartar todo el espectro del SCA.

Las troponinas comienzan a elevarse en sangre a las 4 horas del comienzo de los síntomas y pueden permanecer elevadas hasta 2 semanas, aunque las pequeñas elevaciones se normalizan en 2 o 3 días. Otra contribución de la troponina ultrasensible es su rápida detección en sangre en el curso del IAM. Así, a las 2 horas de comienzo del dolor ya permite el diagnóstico de IAM con alta precisión^{2,3}. Además, para la determinación seriada, 2 determinaciones separadas por 3 horas son suficientes para descartar el IAM, mientras que la troponina convencional requiere un tiempo de espera de 6-8 horas para la segunda determinación⁵.

La utilización del punto de corte del percentil 99 con las troponinas ultrasensible ha mejorado la sensibilidad para el diagnóstico del IAM pero ha reducido la especificidad. El problema son los diagnósticos llamados falsos positivos en algunos enfermos con mínimas elevaciones de troponina por encima del percentil 99. A veces, el término falso positivo se utiliza para expresar la elevación de la troponina en un paciente con sospecha de SCA y ausencia de estenosis coronarias significativas en la coronariografía. En muchos de estos casos, más que un falso positivo se trata de un infarto agudo de miocardio con coronarias normales o de una causa alternativa responsable de la elevación de la troponina. En este sentido, numerosas causas cardiacas, diferentes a la cardiopatía isquémica, y extra-cardiacas, producen elevación de troponina debido a necrosis del miocardio de origen no isquémico^{6,7} (Tabla 1).

Tabla 1. Biomarcadores diferentes a la troponina con posible valor para el diagnóstico o pronóstico del SCASEST.

Biomarcador	Mecanismo
Albúmina modificada por isquemia	Isquemia
Fatty acid binding protein	Isquemia
Growth differential factor 15	Isquemia/reperfusión
Proteína C reactiva	Inflamación
Pregnancy-associated plasma protein A	Inflamación
Mieloperoxidasa	Inflamación
ST2	Inflamación
Fibrinógeno	Inflamación/trombosis
PAI-1	Fibrinólisis endógena
Ligando CD40 soluble	Activación plaquetar
Copeptina (prohormona de vasopresina)	Estrés
Péptido natriurético	Sobrecarga pared ventricular

Por otra parte, la cinética de la troponina en sangre pueden orientar sobre el origen agudo o crónico del daño miocárdico. Las enfermedades agudas causan ascenso rápido y descenso, en tanto que el daño crónico origina niveles elevados mantenidos. No obstante, el patrón ascenso/caída no es absolutamente necesario para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, especialmente si el paciente acude tarde al hospital desde el comienzo del dolor, ya que en el pico de elevación o durante la caída lenta de niveles es más difícil detectar los incrementos/decrementos marcados de troponina. En pacientes con insuficiencia renal avanzada se ha observado elevación de la troponina ultrasensible en el 100% de los casos⁷. También en la angina estable y en individuos sanos tras un ejercicio físico extenuante se ha observado troponina ultrasensible elevada. Todas estas circunstancias aumentan la confusión en la interpretación clínica de la troponina. Como norma general, cualquier elevación de troponina se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad relacionada, sea cardiaca o extracardiaca; para el diagnóstico de IAM se debe considerar no solo la troponina sino las características clínicas del dolor torácico y las alteraciones del electrocardiograma. En raras ocasiones, no hay causa aparente para la elevación de la troponina y se trata de verdaderos falsos positivos frecuentemente relacionados con anticuerpos heterófilos u otros artefactos de laboratorio⁷.

Algunas cuestiones que quedan aún por dilucidar en relación con las troponinas son las siguientes:

- ¿Es el percentil 99 el punto de corte óptimo para el diagnóstico de infarto de miocardio con un adecuado balance de sensibilidad y especificidad?
- ¿Hace falta un punto de corte para *rule-in* (diagnóstico positivo) y otro para *rule-out* (descartar el diagnóstico)?
- ¿Qué incremento de troponinas, tras una determinación seriada, se considere significativo e indicativo de daño agudo?
- ¿Cómo se modifica el nivel de troponina con la edad o el sexo?⁸
- ¿Cuál es el diagnóstico de los pacientes con troponina elevada y coronarias normales?

Otros biomarcadores diferentes a las troponinas

Se han estudiado múltiples biomarcadores relacionados con la isquemia, inflamación, coagulación o disfunción ventricular, para el diagnóstico o estratificación del riesgo de los SCA (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre las escalas TIMI y GRACE en el SCASEST.

	TIMI	GRACE
Cohorte derivación	Ensayo clínico	Registro
Objetivo original	Muerte/infarto/rev 14d	Muerte hospital - Muerte 6m - Muerte/infarto 6m
Sencillez	Sí	No
Precisión	Menor	Mayor
Validación en otras cohortes	Menor	Mayor
Decisión clínica	Débil	Cateterismo <24h si GRACE >140

Abreviaturas: 14 d= 14 días. 6 m= 6 meses. 24 h= 24 horas

Recientemente se han definido las condiciones que debe reunir un biomarcador para ser considerado de utilidad clínica^{9,10}:

- Calidad óptima del reactivo con fácil disponibilidad de métodos estandarizados y a coste razonable.
- Reflejar un punto crucial en la patogenia o fisiopatología, o en la progresión de la enfermedad.
- Aportar información útil para apoyar decisiones clínicas y estimación precisa del pronóstico adicional a los datos clínicos.

Además, en el contexto del SCASEST, debe aportar información adicional a la troponina que es el biomarcador principal para el diagnóstico y toma de decisiones. Los enfermos ingresados por SCASEST reciben un exhaustivo estudio durante la hospitalización y, en general, una estrategia invasiva con revascularización si está anatómicamente indicada. Con toda la información acumulada procedente de las exploraciones no-invasivas e invasivas realizadas, se puede establecer de forma bien ajustada el perfil pronóstico. En este contexto de abundante información es difícil que un biomarcador aporte información relevante adicional.

La proteína C-reactiva ha sido ampliamente estudiada y ha mostrado valor predictivo para la mortalidad a largo plazo tras un SCASEST⁵. No obstante, es motivo de controversia la cuantía y relevancia del poder predictivo que añade sobre factores de riesgo clásicos^{10,11}. Posiblemente, su mayor utilidad clínica podría ser la reclasificación de pacientes con riesgo intermedio.

Los biomarcadores que más se han consolidado en la práctica clínica han sido los péptidos natriuréticos. Estudios en todo el espectro de los SCA, incluidos los pacientes con dolor torácico y troponina normal, han demostrado que un incremento de los péptidos natriuréticos se asoció a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo de mortalidad a largo plazo¹³⁻¹⁵. El pico de elevación es a las 24 horas de comienzo del dolor, por lo que su utilidad puede ser limitada en el momento del ingreso. Se ha sugerido que los niveles bajos de la fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral (Nt-proBNP) en el dolor torácico de origen incierto podrían identificar aquellos pacientes de menor riesgo y candidatos a ser dados de alta desde el Servicio de Urgencias¹⁶. La hipótesis es que la isquemia induce la liberación de péptidos natriuréticos en la pared ventricular, aún sin necrosis. No obstante, en un estudio reciente en pacientes con dolor torácico y daño miocárdico mínimo, el NT-proBNP no aportó valor predictivo adicional a la troponina ultrasensible¹⁷.

Escalas de riesgo

El principal objetivo de las escalas de riesgo en el SCASEST es ofrecer una estimación cuantitativa del riesgo del paciente. Además deberían ser útiles en la práctica clínica lo cual implica, idealmente, las siguientes condiciones:

- Sencillez
- Aportar información sólida que mejore las herramientas habituales de predicción del riesgo
- Aplicabilidad en poblaciones del mundo real
- Aportar información para modificar la estrategia terapéutica más allá de predecir de forma más o menos precisa el riesgo.

Sencillez

La escala de riesgo debe utilizar datos básicos fácilmente disponibles y calcular el riesgo de forma simple, a ser posible sin la necesidad de una aplicación informática. La sencillez es esencial para que una escala alcance popularidad en su uso. Ahora bien, a mayor sencillez menor precisión. Por tanto, se requiere un adecuado balance entre sencillez / precisión. Este equilibrio depende, en parte, del objetivo que la escala pretenda predecir. Por ejemplo, casi cualquier escala sencilla permite estimar adecuadamente la mortalidad (muy predecible solo con la edad y parámetros hemodinámicos) pero no el reinfarcto o el mayor beneficio de una estrategia invasiva en el SCASEST.

Solidez

La solidez de la información se mide con diferentes parámetros estadísticos que evalúan la discriminación, calibración y reclasificación del riesgo¹⁸. La discriminación señala la capacidad de una escala de riesgo para discriminar los pacientes que van a presentar eventos en el futuro. Se mide con el estadístico C que indica la probabilidad de que un paciente con eventos tenga una puntuación de riesgo más alta que un paciente sin eventos. Un estadístico C $<0,70$ implica una baja discriminación, entre 0,7 y 0,8 aceptable, y $>0,8$ excelente. La calibración indica el grado en que los eventos predichos se corresponden con los eventos reales que presenta la población analizada. Se mide mediante el test de Hosmer-Lemeshow y un valor de $p < 0,05$ señala una pobre calibración. La reclasificación del riesgo analiza cómo mejora la clasificación del riesgo de la población al utilizar la escala sobre el riesgo

basal estimado de forma estándar. Calcula la proporción de pacientes que se re-clasifican desde una categoría de riesgo a otra diferente de mayor o menor riesgo y se mide con los estimadores descritos por Pencina NRI (*net reclassification improvement*) e IDI (*integrated discrimination improvement*)¹⁹. El objetivo de estos parámetros es medir la utilidad de una escala de riesgo. En general, una escala es más sólida cuando considera un mayor número de datos de gran impacto pronóstico. Por ejemplo, el GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) es muy sólido porque incluye datos hemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, grado de Killip) y función renal. No obstante, un dato de gran importancia en el pronóstico tras un infarto de miocardio como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no está contemplado en ninguna escala de riesgo²⁰. Las comorbilidades, de gran impacto sobre la mortalidad, tampoco están adecuadamente consideradas²¹. Por otra parte, la solidez de las escalas de riesgo puede disminuir con el tiempo según se perfeccionan los instrumentos diagnósticos, por ejemplo, desconocemos cómo se comportan las escalas de riesgo clásicas en la actualidad tras la introducción de las troponinas ultrasensibles.

Aplicabilidad

Para la aplicabilidad en poblaciones del mundo real, idealmente la escala debe derivarse de grandes registros observacionales más que de ensayos clínicos con criterios restrictivos de inclusión. Además, la solidez de una escala de riesgo se debe evaluar no solo en la población donde se ha desarrollado (cohorte de derivación) sino también en otra población diferente o externa (cohorte de validación).

Utilidad práctica

El talón de Aquiles de las escalas de riesgo es que influyen de forma muy marginal en la elección de una estrategia terapéutica, lo cual les resta utilidad clínica. Por ejemplo, y acorde con las guías de práctica clínica, en términos de una estrategia invasiva en el SCASEST su indicación se centra en un único dato que señale alto riesgo como cualquiera de los siguientes: cambios isquémicos del ECG, elevación de troponina, diabetes, insuficiencia renal, depresión de la función ventricular, angina post-infarto precoz, angioplastia coronaria reciente o cirugía coronaria previa⁵. Así, queda poco espacio para que una escala de riesgo que combine diferentes variables aporte algo añadido dado que casi todos los pacientes de riesgo presentarán alguna de las características mencionadas. Por otra parte, en términos de prevención secundaria, todos los pacientes con SCA-

SEST requieren un tratamiento máximo al alta por considerarse de muy alto riesgo, más allá de las escalas de riesgo.

Se han descrito diferentes escalas de riesgo para el SCASEST. Las 2 más conocidas son las derivadas de los estudios TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) y GRACE. En la tabla 2 se comparan las principales características de estas 2 escalas.

Escala TIMI

La escala TIMI se derivó de 2 ensayos clínicos, el TIMI 11B y el ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction*), que incluyeron pacientes con SCASEST, 3.910 en el TIMI 11B y 3171 en el ESSENCE²². Se trata de ensayos clínicos con criterios restrictivos de inclusión que pueden limitar su aplicación a la población general. El objetivo principal de la escala fue una combinación de mortalidad total, infarto agudo de miocardio o isquemia severa que requiriera revascularización urgente, a un plazo tan corto como 14 días. Este objetivo y su plazo son muy diferentes a los objetivos para los que se ha querido aplicar la escala TIMI en otras poblaciones. La principal virtud de la escala TIMI es su sencillez. Su cálculo resulta de la simple suma de 7 variables (rango de 0 a 7 puntos) fácilmente obtenibles al ingreso: edad >65 años, al menos 3 factores de riesgo coronario (entre historia familiar de cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia o fumador activo), estenosis coronaria significativa previa conocida, desviación del segmento ST al ingreso, al menos 2 episodios de angina en las 24 horas previas, tratamiento en los 7 días previos con aspirina y elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdica. Una limitación importante es que variables de gran importancia para el riesgo como los datos hemodinámicos o el grado Killip, no se consideraron. El conjunto de la población se dividió en cohortes de derivación y de validación. Sorprende de esta escala su pobre capacidad de discriminación para el objetivo principal combinado que se fijó incluso en la cohorte de derivación (estadístico C= 0,65), si bien fue mejor para la mortalidad total a los 14 días (estadístico C= 0,74).

A pesar de todas las importantes limitaciones expresadas más arriba, la escala TIMI ha sido ampliamente utilizada para la estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico en los Servicios de Urgencias²³⁻²⁵. En conjunto, constituye

una herramienta que ofrece una aceptable información sobre el riesgo de eventos a corto plazo en pacientes con dolor torácico y diagnóstico incierto de SCASEST, pero no debe utilizarse como único instrumento de toma de decisiones²⁵. Aunque diseñada para objetivos a corto plazo, la escala TIMI también se ha utilizado para la mortalidad a 1 año con modesta capacidad discriminativa (estadístico C de 0,69)²⁶. En pacientes con SCASEST incluidos en el ensayo TACTICS (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy*), aquellos con escala TIMI >4 puntos mostraron el mayor beneficio de una estrategia invasiva frente a una conservadora²⁷. La introducción de modificaciones en la puntuación del TIMI, adjudicando automáticamente 5 puntos a la presencia de cambios isquémicos en el ECG o elevación de troponina como criterios incuestionables de alto riesgo por sí mismos, puede mejorar su capacidad predictiva²⁸.

Escala GRACE

El estudio GRACE se diseñó para registrar una amplia serie (casi 50.000 pacientes) no sesgada de pacientes procedentes de todo el mundo (hospitales de 14 países) con todo el espectro de SCA, con y sin elevación del segmento ST²⁹⁻³¹. Se recogieron un amplio número de variables clínicas, hemodinámicas, del electrocardiograma y del laboratorio, y se desarrollaron complejos modelos continuos de evaluación del riesgo (rango de 1 a 372 puntos) que no son el resultado de una simple suma de variables, como ocurre en la escala TIMI, sino que requieren el uso de una [calculadora disponible en internet](#).

Se elaboraron calculadores de riesgo para diferentes objetivos siendo su precisión (medida con el estadístico C) muy alta, sobre todo para mortalidad: muerte hospitalaria (estadístico C= 0,83), muerte a los 6 meses (estadístico C= 0,81), muerte o infarto a los 6 meses (estadístico C= 0,73). La amplia población del GRACE se dividió en cohortes de derivación y de validación que confirmaron la solidez de la escala. El precio que se debe pagar por esta precisión es la incomodidad de tener que recurrir a una aplicación informática para evaluar el riesgo del paciente. Además, el hecho de existir 3 escalas GRACE (mortalidad hospitalaria, mortalidad a los 6 meses y mortalidad o infarto a los 6 meses) plantea cierta confusión sobre qué escala utilizar. Las guías de SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la escala de muerte o infarto a los 6 meses,

probablemente por recoger un espectro más amplio del riesgo, aunque es menos precisa que las escalas de mortalidad por la dificultad de predecir el infarto.

La escala GRACE se ha validado con éxito en series de numerosos países y también en población española de un único centro y en el registro multicéntrico MASCARA^{32,33}. A destacar que, en estas series españolas contemporáneas, el uso de estrategia invasiva y doble tratamiento antiagregante en el SCASEST fue superior que en la cohorte original del GRACE, lo cual confirma la validez de la escala en pacientes que han seguido tratamientos nuevos no establecidos cuando se diseñó el estudio GRACE³⁴. Además, también se ha demostrado la utilidad de la escala GRACE para predecir la mortalidad no solo a los 6 meses sino también hasta tiempos tan largos como 4 años³⁵. La información es tan completa que añadir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no incrementa el poder predictivo para la mortalidad hospitalaria o a los 6 meses, probablemente porque la información de la fracción de eyección es capturada por las variables hemodinámicas incluidas en el GRACE³³. En relación con la estrategia invasiva en el SCASEST, el subgrupo de pacientes con GRACE >140 puntos de la escala predictiva de muerte o infarto a los 6 meses se beneficiaron de un cateterismo precoz (<24 horas) frente a un cateterismo tardío (>36 horas)³⁶.

En un registro canadiense de SCASEST se compararon las escalas TIMI y GRACE²⁶. La capacidad de discriminación fue significativamente mejor con el GRACE, tanto para mortalidad hospitalaria (estadístico C de 0,68 frente a 0,81) como para la mortalidad a 1 año (estadístico C de 0,69 frente a 0,79). Otro registro de SCASEST de la Universidad de Michigan también demostró la superioridad del GRACE sobre el TIMI para mortalidad hospitalaria (estadístico C de 0,85 frente a 0,54) y a los 6 meses (estadístico C de 0,79 frente a 0,56) (37). Ahora bien, al añadir las variables grado Killip al ingreso, frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica a la escala TIMI, su capacidad de discriminación para mortalidad hospitalaria (estadístico C de 0,82) fue similar a la de GRACE. Esto sugiere que la falta de datos hemodinámicos es lo que merma la precisión del TIMI. De las 3 variables hemodinámicas, el grado Killip fue la que más poder discriminativo añadió³⁷.

En conjunto, la escala GRACE goza de más reconocimiento que la TIMI por su demostrada mejor precisión, a pesar de su complejidad. En las guías europeas del SCASEST, además del valor de la escala GRACE para la estratificación del riesgo en general (recomendación Ib), recogen su utilidad en las siguientes circunstancias concretas:

- Estrategia invasiva urgente (<24 h) si GRACE >140 puntos (recomendación Ia).
- Posibilidad de alta precoz en pacientes con dolor sin signos de isquemia en el ECG, troponina normal y GRACE <140 puntos⁵.

Otras escalas de riesgo

La escala derivada del estudio PURSUIT, que introdujo el epitifibatide para el tratamiento del SCASEST, incluye 6 variables, 3 de ellas hemodinámicas (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y signos de insuficiencia cardíaca), y mostró buena precisión para la mortalidad a 30 días (estadístico C de 0,81) aunque menor para muerte o infarto (estadístico C 0,67)³⁸. Algunos estudios la han comparado con otras escalas, siendo sus resultados muy similares al GRACE y superiores al TIMI²⁶. Su cálculo es complejo y su papel ha quedado relegado por la escala GRACE.

Una situación mal resuelta por las escalas de riesgo es el paciente que acude a urgencias por dolor torácico de origen incierto (ECG y troponinas normales). Se trata de una población de bajo riesgo pero plantean un problema de decisión en cuanto a ingreso o alta, por el riesgo de remitir a su domicilio a pacientes con angina inestable que puedan requerir un procedimiento de revascularización urgente. Dado que la escala GRACE predice sobre todo mortalidad, su utilidad posiblemente sea limitada en este escenario. Se han descrito escalas de riesgo específicas para este tipo de pacientes^{24,39,40}. Una de estas escalas incluye las variables edad ≥ 67 años, características típicas del dolor, 2 o más episodios en 24 horas, diabetes insulino-dependiente y antecedentes de angioplastia coronaria²⁴. La principal aportación es la identificación de un subgrupo de pacientes de alto riesgo (3 o más puntos de la escala) que muestran un pronóstico similar a los pacientes con troponina elevada, a pesar de tener una troponina normal⁴¹. Su limitación es la falta de suficiente valor predictivo negativo para descartar un síndrome coronario agudo⁴². A modo de resumen, y en relación con la utilidad clínica de las escalas de riesgo en los SCA, podemos distinguir 3 situaciones:

1. AM con ST elevado. Requiere tratamiento de reperfusión con angioplastia primaria. Las escalas de riesgo tienen un valor limitado para la toma de decisiones.

2. SCASEST. La escala GRACE es la recomendable para la evaluación del pronóstico. Además un GRACE >140 puntos podría indicar en qué pacientes efectuar un cateterismo urgente (<24 horas).
3. Dolor torácico de origen incierto (sin isquemia en el ECG ni elevación de troponina). Requiere evaluación en la unidad de dolor torácico con test de isquemia no invasivo o TAC coronario. Las escalas de riesgo carecen de suficiente valor predictivo negativo para identificar los pacientes para alta precoz por criterios clínicos únicamente.

Bibliografía

- 1 Sanchis J. [Máster en cuidados cardiacos agudos](#).
- 2 Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti St, Steuer St, Stelzig Cl, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009;361:858-673.
- 3 Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas ST, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009;361:858-868-774.
- 4 Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J* 2012; 164:194-2005.
- 5 Hamm Ch W, Bassand JP, Agewall St, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-30546.
- 6 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: The writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-25677.
- 7 Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404-118.

- 8 Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf Ph, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011;32:1379–899.
- 9 Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007; 115:949–5210.
- 10 Sanchis J, Bodí V, Llacer A, Nuñez J, Facila L, Ruiz V, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 766–76911.
- 11 Lloyd-Jones DM, Liu K, Greenland Ph. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006;145:35–42 12.
- 12 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408–16.13.
- 13 Heeschen Ch, Hamm Ch W, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206–12.14.
- 14 Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:128–34.15.
- 15 Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Bellera N, Núñez J, Benito B, et al. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain, without ST-segment deviation or elevated cardiac troponin. *Heart* 2008;94:311–516.
- 16 Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Núñez J, Doltra A, Heras M, et al. Randomized comparison between clinical evaluation plus Nt-proBNP versus exercise testing for decision making in acute chest pain of uncertain origin. *Am Heart J* 2010;159:176–8217.
- 17 Sanchis J, Bardají A , Bosch X, Loma-Orsorio P, Marín F, Sánchez PL et al. Fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un sub-estudio del estudio PITÁGORAS. *Rev Esp Cardiol* 2013 (en prensa).
- 18 Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction. Basic concepts, current status and future directions. *Circulation* 2010;121:1768–177719.

- 19 Steyerberg EW, Calster BV, Pencina MJ. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol*.2011;64:788-9420.
- 20 Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nuñez J, Pellicer M, et al. Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:857-6421.
- 21 Sanchis J, Núñez J, Bodí V, Núñez E, García-Alvarez A, Bonanad Cl, et al. Influence of comorbidities on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 2011;86:291-29622.
- 22 Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek Th, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284:835-4223.
- 23 Garcia Almagro FJ, Gimeno JR, Villegas M, Muñoz L, Sánchez E, Teruel F, et al. Aplicación de una puntuación de riesgo coronario (TIMI Risk Score) en una población no seleccionada de pacientes que consultan por dolor torácico en un servicio de urgencias. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:775-81.24.
- 24 Sanchis J, Bodi V, Nuñez J, Bertomeu V, Gomez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation and normal troponin concentrations. A comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 443-44925.
- 25 Hess EP, Agarwal D, Chandra S, Murad MH, Erwin PJ, Hollander JE, et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ* 2010;182:1039-4426.
- 26 Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better *Eur Heart J* 2007;28: 1072-827.
- 27 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early Invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *New Eng J Med* 2001;344:1879-8728.
- 28 Body R, Carley S, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. Can a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score outperform the original for risk stratifying emergency department patients with chest pain? *Emerg Med J* 2009;26:2 95-929.
- 29 Granger Ch B, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon Ch P, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-235330.

- ³⁰ 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* 2004;291:2727-3331.
- ³¹ Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091-432.
- ³² Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. *Rev Esp Cardiol*.2010; 63 :640-833.
- ³³ Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, Bueno H, et al. “Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? *Am Heart J* 2010;160;826-83434.
- ³⁴ Fox KAA, Langrish JP. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*.2010;63:629-335.
- ³⁵ Tang EW, Wong Ch-K, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary síndrome. *Am Heart J* 2007;153;29-35 36.
- ³⁶ Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg Ph G, Bassad JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-7537.
- ³⁷ Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman Sh G, Eagle KA, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *Plos One* 2009;4:e794738.
- ³⁸ Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang W Ch, Lee KL, et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation: Results From an International Trial of 9461 Patients. *Circulation*. 2000;101:2557-25639.
- ³⁹ Martínez-Sellés M, Ortiz J, Estévez A, Andueza J, de Miguel J, Bueno H. Un nuevo índice de riesgo para pacientes con ECG normal o no diagnóstico ingresados en la unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:782-84.

- ⁴⁰ Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Núñez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *Int J Cardiol* 2011;150:260-26341.
- ⁴¹ Sanchis J, Bodi V, Núñez J, Bosch MJ, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. A practical approach with outcome for the prognostic assessment of non-ST-segment elevation chest pain and normal troponin. *Am J Cardiol* 2007;99:797-80142.
- ⁴² Ferencik M, Schlett Ch, Bamberg F, Truong QA, Nichols JH, Pena AJ, et al. Comparison of Traditional Cardiovascular Risk Models and Coronary Atherosclerotic Plaque as Detected by Computed Tomography for Prediction of Acute Coronary Syndrome in Patients With Acute Chest Pain Academic Emergency. *Medicine* 2012;19:934-942.

ESTRATEGIA INVASIVA: ¿A QUIÉN, CUÁNDO Y CÓMO?

Dres. Rosa Ana Hernández Antolín, José Luis Mestre y Luisa Salido
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Introducción

El término síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) engloba un grupo heterogéneo de pacientes y situaciones clínicas que se extienden desde dolores torácicos de significado incierto en los que finalmente se descarta un origen coronario hasta pacientes con isquemia severa que precisan una revascularización urgente. Para plantear la mejor estrategia de diagnóstico y tratamiento se hace imprescindible identificar a los pacientes que por sus características clínicas precisan un manejo agresivo tal y como recogen las últimas guías americanas y europeas del manejo de pacientes con SCASEST¹⁻⁴.

Estratificación del riesgo

Diversos factores, tanto relacionados con el paciente (edad, historia de enfermedad cardíaca previa, comorbilidades) como con el cuadro clínico (tipo de dolor, situación hemodinámica, alteraciones del ECG o elevación de marcadores) influyen en el pronóstico a corto-medio plazo. Las escalas de riesgo TIMI⁵ y GRACE⁶ son las más utilizadas, siendo el TIMI score más sencillo de calcular y el GRACE más completo. De acuerdo con el riesgo estimado (bajo, intermedio o alto) (Tabla 1) se establece la ubicación del paciente, el tratamiento farmacológico inicial y la necesidad o no de coronariografía (CNG) precoz (Tabla 2) que a su vez permite determinar el tipo de revascularización más apropiado. En los pacientes de riesgo moderado-alto la revascularización coronaria mejora el pronóstico a medio-largo plazo. Sin embargo diversos registros⁷⁻¹³ reflejan que en la práctica clínica habitual muchos pacientes con SCASEST de alto riesgo, que por otra parte son los que más se benefician de un tratamiento agresivo, no son manejados de acuerdo a las recomendaciones de las guías¹⁻³.

Tabla 1. Clasificación del riesgo según la escala GRACE en pacientes con síndrome coronario agudo.

Categoría de riesgo	GRACE Score	Mortalidad intrahospitalaria
Bajo	≤108	<1
Medio	109-140	1-3
Alto	>140	>3

Tabla 2. Criterios de utilización de una estrategia invasiva³.

Primarios
<ul style="list-style-type: none">• Elevación de biomarcadores• Cambios dinámicos ST/T
Secundarios
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes• Insuficiencia renal (aclaramiento de Creatinina <60 ml/min/1,73m²)• Disfunción ventricular izquierdo (FE<40%)• Angina post-infarto• Angioplastia reciente• Cirugía previa• GRACE score intermedio o alto (>108)

FE: fracción de eyección

Estrategia invasiva vs. conservadora

La estrategia invasiva (EI), aplicable a pacientes de riesgo moderado-alto, se caracteriza por la realización de una CNG precoz seguida de revascularización frente a la estrategia conservadora (EC) que postula un manejo médico inicial indicándose la CNG solo en caso de recurrencia de la isquemia de forma espontánea o inducida.

Independientemente del momento o la razón por la que se realice, la CNG permite confirmar el diagnóstico de enfermedad coronaria, determinar su extensión y gravedad, identificar pacientes con anatomía de alto riesgo, seleccionar

el tratamiento de revascularización más adecuado y realizar una angioplastia en los casos en los que esté indicada.

La EI en el manejo de los SCASEST empezó a utilizarse a principios de los años 90. Desde entonces varios estudios aleatorizados han comparado ambas estrategias. El primero de ellos fue el estudio TIMI IIIB¹⁴ que mostró una menor tasa de rehospitalización por angina recurrente sin observarse diferencias en los objetivos de muerte o infarto. Por el contrario, en el estudio FRISC II¹⁵ la tasa de mortalidad fue menor en los pacientes de la EI. En el estudio TACTICS TIMI 18¹⁶ la EI resultó en una reducción del objetivo muerte/infarto en los pacientes de riesgo medio- alto y en los que tenían marcadores positivos. El estudio RITA 3¹⁷ mostró reducción en el objetivo combinado de muerte o infarto en los pacientes tratados con EI.

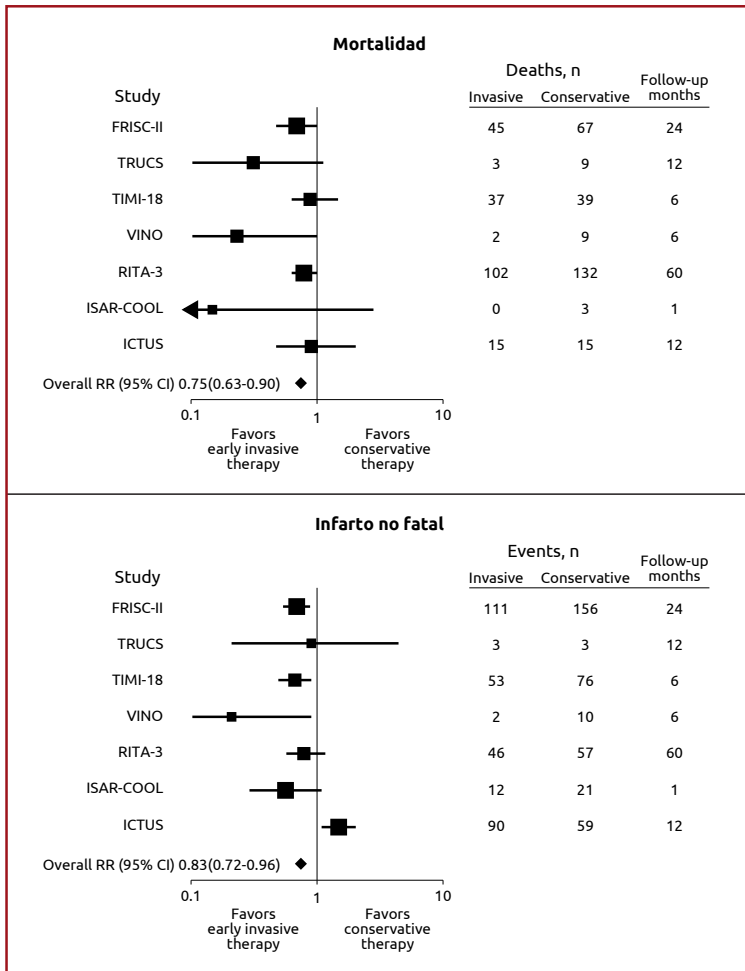
Por el contrario en el estudio ICTUS¹⁸ (1.200 pacientes) no hubo diferencias en el objetivo combinado muerte/infarto/rehospitalización al año. Considerando objetivos individuales en el grupo de EI hubo menos rehospitalizaciones pero más infartos periprocedimiento. La alta tasa de revascularización en la rama conservadora (47%), así como la estricta definición de infarto periprocedimiento (mínima elevación de la CKMB) son factores importantes a considerar en la interpretación de este estudio.

Al analizar los resultados de estos estudios hay que tener en cuenta varios factores que influyen en su resultado, incluyendo los criterios de inclusión (pacientes de mayor o menor riesgo), el tratamiento coadyuvante (diversos antiplaquetarios y antitrombóticos solos o en combinación), el momento de la realización de la coronariografía (de inmediata a 7 días), el porcentaje de pacientes de la rama conservadora que finalmente se revascularizan, el tipo de revascularización (angioplastia con balón, stent o cirugía) y el tratamiento farmacológico coadyuvante a la intervención. En general los estudios que incluyeron pacientes con mayor riesgo, con tasa baja de cruce de la EC a la EI, y con mayor diferencia en las tasas de revascularización entre grupos, son aquellos en los que la EI fue más favorable.

Un metaanálisis de 7 estudios¹⁹ (TIMI IIIB, MATE, VANQWISH, FRISC II, TACTICS-TIMI 18, VINO, RITA 3) que comparan la EI y la EC mostró una reducción significativa a medio plazo del objetivo combinado de muerte/infarto en los pacientes del grupo EI (11 vs. 7,4%, $p < 0,01$). Es de destacar que en 4 de estos estudios el uso de stents e inhibidores IIb/IIIa fue marginal. Otro metaanálisis²⁰ que también incluyó 7 estudios (FRISC II, TRUCS, TIMI 18, VINO, RITA 3, ISAR-COOL, ICTUS)

con un tratamiento más contemporáneo mostró una reducción de mortalidad e infarto a los 30 días (Figura 1). En el registro CRUSADE7 (18.000 pacientes) la EI se asoció a una menor mortalidad (4,7% vs. 8,9%) que la EC.

Figura 1. Metaanálisis comparando la estrategia invasiva con la conservadora en pacientes con SCASEST (Reproducida de referencia 20 con permiso). SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.



Con respecto al impacto de la EI a largo plazo²¹⁻²², un metaanálisis a nivel de paciente de los estudios FRISC II, ICTUS y RITA-3²² reveló una reducción del objetivo combinado de muerte o infarto a los 5 años en los pacientes de EI (19,9 vs. 24,5, $p=0,009$), teniendo un beneficio mayor los pacientes de alto riesgo (edad, diabetes, infarto previo, descenso del ST). En el análisis multivariado la EI fue un predictor independiente de muerte/infarto no fatal con una reducción absoluta del objetivo combinado del 2% en los pacientes de bajo riesgo, del 3,8% en los de riesgo intermedio y del 11% en los de alto riesgo.

En una revisión del grupo Cochrane²³ del año 2010 se concluye que la EI se asocia a corto plazo con una reducción del 33% en la incidencia de angina refractaria/re-hospitalización, aunque a expensas de un incremento del infarto peri-procedimiento, los sangrados y la elevación de biomarcadores. El informe concluye que con los datos disponibles la EI es útil y por tanto recomendable en pacientes con SCASEST de alto riesgo.

En la actualidad las guías recomiendan¹⁻³ (Tabla 2) tratamiento farmacológico inicial en todos los pacientes, seguido de una EC en pacientes de bajo riesgo y de una EI (CNG y revascularización si procede) en aquellos con riesgo moderado o alto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica (IRC) está presente el 30-40% de los pacientes con SCASEST y su presencia empeora el pronóstico, por lo que debe calcularse el filtrado glomerular en todos los pacientes. La IRC se asocia además a mayor riesgo de sangrado con los fármacos antitrombóticos, mayor riesgo de fracaso renal agudo, peor adherencia a las recomendaciones terapéuticas y mayor mortalidad²⁴.

Con respecto a la valoración de diversas estrategias de tratamiento, es importante reseñar que los pacientes con IRC y SCASEST han estado poco representados o excluidos en los ensayos clínicos por lo que la información disponible es limitada y procedente fundamentalmente de registros²⁵⁻²⁷.

En el estudio aleatorizado TACTICS TIMI 18²⁸, el beneficio de la EI se extendió también a los pacientes con IRC. Dos registros, uno sueco (SWEDEHEART)²⁵ y otro americano (ACTION)²⁷ han abordado el tema. El SWEDEHEART incluyó una cohorte de 23.262 pacientes <80 años con SCASEST, 24% de ellos con aclaramiento de creatinina <60 ml/min/1,73 m². La mortalidad de los pacientes con IRC revascularizados fue inferior a la de los que no lo fueron tanto en la serie global como en aquellos con IRC leve (mortalidad 2,4 vs. 10%, p=0,001) o moderada (7 vs. 22%, p<0,001). Por el contrario en los pacientes con IRC estadio 4 o 5 la mortalidad al año fue muy elevada y sin diferencias (41 vs. 53%, p=0,15 en los pacientes en diálisis) entre los revascularizados y no revascularizados.

En el registro ACTION²⁷ (40.074 pacientes, 31% con IRC moderada o severa) la mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes con IRC (RR de 2,0, 2,8 y 2,4 en pacientes con IRC en estadios 3, 4 y 5 en comparación con los pacientes con función renal normal). Es de destacar que la EI redujo la mortalidad ajustada (RR de 0,8, 0,5 y 0,3 respectivamente, p<0,0001) en comparación con la EC.

Un metaanálisis²⁹ de diversos estudios aleatorizados (TIMI IIIB, FRISCS II, TACTICS TIMI 18, VINO, ICTUS) ha comparado la EI con la EC en pacientes con IRC. La EI se acompañó de una reducción en la re-hospitalización al año (RR de 0,76, 95% IC 0,66-0,87, P<0,001), observándose además una tendencia a la reducción de la mortalidad e infarto no fatal.

Un aspecto a considerar en pacientes con IRC es el riesgo de nefropatía por contraste, sobre todo en pacientes en los que inciden otros factores como edad avanzada, deshidratación o diabetes. La preparación del paciente incluirá hidratación con suero salino isotónico, salino hipotónico o bicarbonato sódico durante 12 horas antes y 24 horas después de la administración de contraste. La administración de N-Acetil-cisteína ha dado resultados contradictorios por lo que hay dudas de su utilidad. Las guías no hacen recomendaciones específicas sobre el tipo de contraste³⁰ siempre que sea hipo o iso-osmolar. Lo más importante es limitar el uso de contraste al estrictamente necesario para el procedimiento y poner un límite a la cantidad que se va a utilizar³¹⁻³². Un volumen máximo de contraste < aclaramiento de creatinina x 3,7 resultó un buen punto de corte para prevenir el fracaso renal post intervencionismo en pacientes con IRC³².

Diabéticos

La diabetes es una característica asociada, en general, a mal pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria. Aunque no está recogida entre las variables de la escala de riesgo GRACE (Tabla 1), las guías europeas la incluyen como criterio secundario para indicar una EI³.

En el estudio FRISC II¹⁵ los pacientes diabéticos se beneficiaron de la EI (reducción del objetivo muerte/infarto, OR 0,61, 95% IC: 0,36-1,04) tanto como los no diabéticos (OR: 0,72; 95% IC: 0,54-0,95). Incluso para el objetivo mortalidad los pacientes diabéticos del grupo de EI tuvieron una mortalidad menor que los manejados conservadoramente (OR: 0,59; 95% IC: 0,27-1,27) de una forma similar a la que ocurrió con pacientes no diabéticos (OR: 0,50; 95% CI: 0,27-0,94). Igualmente la EI resultó beneficiosa en el subgrupo de diabéticos del estudio TACTICS TIMI 18²⁸.

Ancianos

El término anciano es arbitrario, y en medicina cardiovascular, el punto de corte se ha ido incrementando. En la actualidad se aplica a mayores de 75-80 años, edad en la que la patología propiamente senil se hace más prevalente. Con el envejecimiento de la población en Europa, alrededor del 30% de los SCASEST ocurren en pacientes >75 años. Sin embargo, esta población sigue siendo excluida de los ensayos clínicos y cuando lo está, incluye solo ancianos con escasa comorbilidad por lo que su aplicabilidad a la población general es cuestionable.

La presentación clínica del SCASEST en ancianos suele ser más atípica, la interpretación del ECG más difícil y el pronóstico peor. La mortalidad se duplica y aumentan las complicaciones (insuficiencia cardiaca, accidentes vasculares cerebrales, fracaso renal). Además son más frecuentes los efectos adversos de los fármacos en particular las complicaciones hemorrágicas³³⁻³⁴.

La EI se emplea con menos frecuencia en los pacientes mayores. Entre los estudios aleatorizados solo hay información referente a pacientes >65 años de los estudios FRISC II y TACTICS TIMI 18, que al igual que los más jóvenes se beneficiaron de la EI. Con respecto a pacientes >75 años el TACTICS TIMI 18²⁸ mostró con esta estrategia una reducción en el objetivo muerte/infarto a los 6 meses del 21,6% al 10,8% ($p=0,016$) aunque con incremento de las hemorragias (del 6,5% al 16,6%, $p=0,009$).

El tipo de revascularización recomendado suele ser predominantemente la angioplastia aunque si la anatomía coronaria no es apropiada para esta técnica, la cirugía coronaria puede realizarse con una mortalidad aceptable (4-8%).

Un documento de consenso de las sociedades americanas³⁵, así como las últimas guías americanas y europeas de manejo del SCASEST, no hacen una distinción específica con respecto a la utilización de la estrategia invasiva en pacientes ancianos por lo que todas las recomendaciones se hacen extensibles a esta población, que por otra parte y dado su alto riesgo es la que más se beneficia en términos absolutos. En pacientes muy ancianos, frágiles, con deterioro cognitivo o comorbilidades importantes, la decisión del tipo de tratamiento debe tomarse de forma individualizada tomando en cuenta la situación general del paciente, los riesgos isquémicos y hemorrágicos, los riesgos y beneficios de la revascularización y los deseos del paciente y la familia.

Mujeres

Las mujeres con SCASEST tienden a ser mayores que los varones, con más comorbilidades, síntomas más atípicos y una mayor frecuencia de arterias coronarias sin lesiones obstructivas. El abordaje terapéutico se caracteriza por una menor utilización de la EI³⁶⁻³⁹ y mayor tasa de sangrados.

La literatura aporta informaciones contradictorias sobre la utilidad de la EI en mujeres con SCASEST. Mientras que algunos registros han mostrado un beneficio de la estrategia invasiva en mujeres, en los estudios aleatorizados FRISC II¹⁵ y RITA-3¹⁷, así como en el metaanálisis de Bavry²⁰, las mujeres tratadas con EI no demostraron beneficio clínico (muerte/infarto a 30 días). Por el contrario en el TACTICS-TIMI 18³⁴ las mujeres del grupo de EI tuvieron una reducción del objetivo combinado de muerte/infarto/re-hospitalización a los 6 meses (OR 0,72, 95% IC, 0,47-1,1) con respecto a las tratadas con EC, concentrándose este beneficio en los grupos de riesgo intermedio-alto, mientras que en las de bajo riesgo la tasa de eventos fue incluso mayor (OR 1,5, 95% IC 0,69-3,67) que en el grupo de EC. Un metaanálisis⁴⁰ (estudios TIMI IIIB, MATE, VANQWISH, FRISC II, TACTICS, VINO, RITA 3 ICTUS) analizó la EI en mujeres, encontrando que solo las que tenían biomarcadores positivos mostraron una reducción significativa en los objetivos de muerte, infarto y re-hospitalización. El grupo Cochrane realizó un metaanálisis sobre el tema concluyendo que las mujeres tratadas con EI

tuvieron un beneficio clínico (muerte o infarto) a largo plazo (RR 0,73,95% CI: 0,59-0,91) aunque con una incidencia mayor de complicaciones inmediatas²⁴.

En resumen, las mujeres con diagnóstico clínico inicial de SCASET representan una mezcla mucho más heterogénea que la de los varones, incluyéndose bajo el mismo epígrafe pacientes con un riesgo muy bajo (ausencia de lesiones coronarias significativas, porcentaje que dobla al de los varones) y pacientes de muy alto riesgo (diabéticas con enfermedad coronaria muy agresiva, ancianas con mucha comorbilidad). En esta como en otras poblaciones la estratificación del riesgo es esencial. Dado que la sintomatología tiende a ser más atípica que en los varones, la valoración del ECG y los biomarcadores adquiere todavía más relevancia clínica, debiéndose indicar una EI en las mujeres con criterios de SCASEST de alto riesgo.

Pacientes sin lesiones obstructivas

En un 8-15% de los pacientes con SCASEST no se aprecian lesiones obstructivas³⁶ en la CNG. Esta población es muy heterogénea e incluye pacientes en los que debe descartarse el diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) y otros con necrosis miocárdica verdadera que deben ser etiquetados de isquémicos aunque su pronóstico es mejor que el de los pacientes con lesiones obstructivas.

Las posibles causas de necrosis miocárdica sin estenosis visibles en la CNG incluyen el espasmo coronario, la rotura de placa aterosclerótica con trombosis no obstructiva y/o microembolización distal, el embolismo coronario de origen cardioembólico, alteraciones en la fisiología microvascular (síndrome X), la disección coronaria espontánea y entidades de difícil clasificación como el síndrome de Tako-Tsubo. En casos seleccionados las técnicas de diagnóstico intracoronario ayudan a confirmar o descartar la arterioesclerosis coronaria subyacente.

En pacientes con cambios eléctricos transitorios claros la propia documentación de arterias coronarias sin obstrucciones apunta al diagnóstico de espasmo coronario⁴¹. En presencia de síntomas compatibles, condiciones que favorecen el espasmo (uso de cocaína) y una vez documentada la ausencia de lesiones angiográficas debe considerarse el espasmo coronario como mecanismo más probable del SCASEST y debe tratarse como tal. Las pruebas de provocación farmacológica (ergonovina, metilergonovina) están contraindicadas en el contexto de un SCASEST y su uso

está prácticamente limitado a la valoración de la efectividad del tratamiento en pacientes con angina vasoespástica grave.

De especial interés es el diagnóstico del síndrome de Tako-Tsubo, también llamado disquinesia apical transitoria y miocardiopatía adrenérgica, que cursa con trastornos segmentarios de la contractilidad (disquinesia) que no siguen el territorio de distribución de ningún vaso coronario. El cuadro puede cursar con elevación o descenso del ST, ocurre con mayor frecuencia en mujeres ancianas con antecedentes de estrés emocional, se acompaña de elevación generalmente discreta de biomarcadores y típicamente las alteraciones segmentarias de la contractilidad ventricular se recuperan en 1-2 semanas⁴². Una vez demostrada la ausencia de lesiones coronarias, la ventriculografía izquierda permite confirmar el diagnóstico.

Por tanto, la EI en pacientes que finalmente no tienen lesiones obstructivas permite hacer un diagnóstico temprano, confirmar el buen pronóstico y evitar las complicaciones derivadas de un tratamiento antiplaquetario o antitrombótico agresivo innecesario.

Momento de la coronariografía

Una vez decidida la EI e iniciado el tratamiento farmacológico (ver más adelante), el momento óptimo de realizar la CNG dependerá de la situación clínica (Tabla 3).

Tabla 3. Momento de la coronariografía y tratamiento antiplaquetario/antitrombótico previo en pacientes asignados a estrategia invasiva.

Coronariografía	Indicación	Tratamiento farmacológico previo a la coronariografía
Inmediata <120 min	Angina refractaria Angina recurrente Inestabilidad hemodinámica Inestabilidad eléctrica	AAS Inhibidores P2Y12 (Clop, Ticag, Prasugrel*) HNF, HBPM, bivalirudina, fondaparinux Inh IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide)
Urgente <24 horas	Alto riesgo inicial Grace score >140 Elevación marcadores Cambios ECG	AAS Inhibidores P2Y12 (Clop, Ticag, Prasugrel*) HNF, HBPM, bivalirudina, fondaparinux Inhibidores IIb/IIIa ?
Electiva temprana 24-72 horas	Alto riesgo inicial Grace score <140 Sin elevación marcadores Sin cambios ECG	AAS Inhibidores P2Y12 (Clop, Ticag) HNF, HBPM, bivalirudina, fondaparinux
Electiva Ingreso hospitalario	Bajo riesgo inicial Isquemia recurrente Isquemia inducible	AAS Inhibidores P2Y12 (Clop, Ticag) HNF, HBPM, fondaparinux
No indicada	Bajo riesgo inicial Sin isquemia espontánea Sin isquemia inducible	AAS Inhibidores P2Y12 (Clop, Ticag) HNF, HBPM, fondaparinux

AAS: ácido acetilsalicílico; Clop: clopidogrel; Ticag: ticagrelor; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; *una vez conocida la anatomía coronaria.

En pacientes con dolor persistente o alteraciones marcadas y difusas en el ST en las derivaciones precordiales, debe considerarse la posibilidad de infarto posterior y deben ser manejados igual que los que se presentan con elevación persistente del ST, con CNG inmediata y revascularización percutánea.

En los pacientes con indicación de EI pero respuesta adecuada al tratamiento inicial el momento óptimo para realizar la CNG no está bien definido aunque hay argumentos tanto realizarla de forma precoz (prevenir la recurrencia de eventos isquémicos) como para retrasarla (esperar a que los antitromboticos/ antiplaquetarios disminuyan el tamaño del trombo, se estabilice la placa complicada y la revascularización tenga menos complicaciones periprocedimiento). Varios estudios han tratado de dilucidar el momento óptimo para realizar la CNG en pacientes con SCASEST y buena respuesta inicial al tratamiento.

En el estudio ISAR-COOL⁴³, 410 pacientes con SCASEST de alto riesgo tratados con aspirina, clopidogrel, HNF y tirofiban se aleatorizaron a CNG precoz (mediana 2.4 horas) o a los 3-5 días (mediana 86 horas). A los 30 días el objetivo combinado de muerte/infarto grande (nuevas ondas Q, bloqueo de rama o CPKx5) ocurrió en el 11% de los pacientes con CNG tardía frente al 5,9% del grupo precoz ($p=0,04$). Las diferencias entre grupos se concentraron en eventos antes de la CNG sin diferencias en los post-intervención. El estudio concluye en que el enfriamiento durante 3-5 días no mejora el pronóstico y consume más recursos al alargar la hospitalización.

El estudio TIMACS⁴⁴ incluyó 3.031 pacientes con SCASEST y tratados con aspirina, clopidogrel (>80%), heparina o fondaparinux e inhibidores de la receptores IIb/IIIa (23%) que se aleatorizados a CNG temprana (mediana 14 horas) o tardía (mediana 50 horas). No se observaron diferencias en el objetivo primario (muerte/infarto/accidente cerebrovascular a 6 meses) entre los grupos precoz y tardío (9,6% vs. 11,3%, $p=0,15$) aunque el grupo tardío presentó con mayor frecuencia isquemia refractaria (3,3% vs. 1,0%, $P<0,001$). En el subgrupo de pacientes con puntuación GRACE >140 se redujo el objetivo primario (del 21,0% al 13,9%, HR 0,65; 95% IC 0,48-0,89, $p=0,006$) hecho que no ocurrió en los de bajo riesgo. Por tanto de acuerdo con los resultados del TIMACS la estrategia precoz reduce los episodios de isquemia refractaria y en pacientes de alto riesgo el objetivo combinado de muerte/infarto/accidente cerebrovascular.

El estudio ABOARD⁴⁵ aleatorizó 352 pacientes con SCASEST a CNG inmediata (mediana 70 minutos) o a las 24 horas (mediana 21 horas). Los pacientes se trataron con aspirina, clopidogrel y abciximab durante la angioplastia. No hubo diferencias entre ambos grupos ni en el objetivo primario (pico de troponina I, mediana 2,1 vs. 1,7 ng/mL) ni en el combinado de muerte/infarto/revascularización urgente a los 30 días (13,7% vs. 10,2%, $p=0,31$) entre los grupos de CNG inmediata y a las 24 horas.

Un metaanálisis⁴⁶ de los estudios ABOARD, ELISA⁴⁷, ISAR-COOL y TIMACS (4.013 pacientes) comparó la CNG precoz (<24 horas, mediana 1,16-14 horas) con la tardía (mediana 21-86 horas). Aunque no se observaron diferencias en los objetivos de muerte o infarto, la intervención temprana disminuyó la isquemia recurrente (RR 0,59, 95% IC 0,38-0,92, $p=0,02$) y la duración de la hospitalización en un 28% (95% ICI 22-35%, $P < 0,001$), además de reducir las complicaciones hemorrágicas (RR 0,78, 95% IC 0,57-1,07, $p=0,13$).

Un metaanálisis reciente de los estudios FRISC II, ICTUS y RITA-3 (n=2.721 pacientes) no encontró diferencias en la evolución a 5 años entre los pacientes a los que se realizó CNG en las primeras 48 horas frente a aquellos en los que se realizó a los 3-5 días.

El registro CRUSADE⁴⁸ aporta información adicional sobre el tema. En este registro de 56.352 pacientes, se compararon los pacientes que ingresaron en días laborables con los ingresados en fin de semana. Aunque en estos últimos la CNG fue más tardía (46,3 vs. 23,4 horas, P<0,0001) no se observaron diferencias entre grupos en mortalidad o infarto a 30 días. Un estudio reciente⁴⁹ tampoco apoya la CNG inmediata frente a la diferida 24-48 horas.

A la vista de todos estos estudios se puede concluir que en pacientes con SCASEST de alto riesgo tratados agresivamente con antiagregantes y antitrombóticos y buena respuesta clínica sin datos ECG ni clínicos de isquemia persistente, la CNG muy precoz no ofrece beneficios adicionales a la realizada en las primeras 24-48 horas. La CNG tardía no se asocia a una tasa mayor de muerte o infarto pero sí a más episodios de isquemia recurrente, mas sangrados y además alarga la hospitalización. Por tanto un periodo de 12-36 horas (el siguiente día laborable) combina razones clínicas, logísticas y económicas y parece ser el momento óptimo para realizar la CNG en pacientes de alto riesgo. La creación de redes asistenciales que faciliten la derivación de los pacientes inicialmente atendidos en hospitales sin hemodinámica se hace imprescindible para garantizar la CNG temprana.

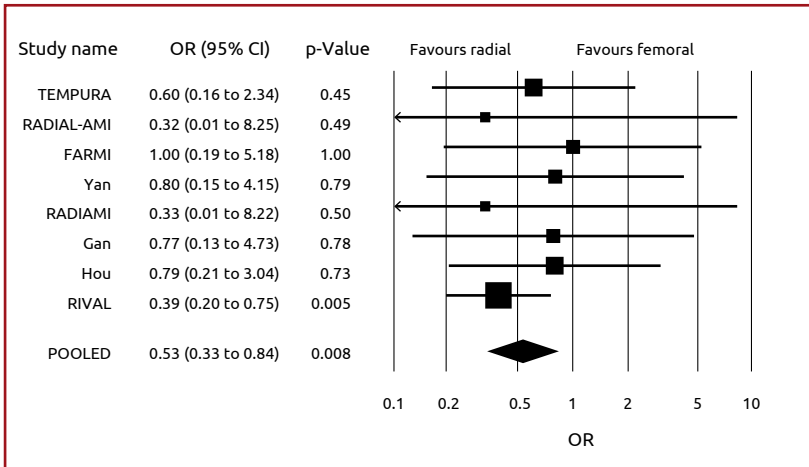
Vía de acceso

Desde su introducción como vía de acceso en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en cardiología intervencionista, la utilización de vía radial se ha incrementado considerablemente⁵⁰. De hecho en el año 2011, el 55% de los procedimientos en España se realizaron por esta vía⁵¹. Su ventaja con respecto a la vía femoral radica en que permite la movilización temprana del paciente, evita ingresos hospitalarios en los procedimientos y reduce las complicaciones vasculares⁵², tiempo de ingreso y costes. Dada la alta frecuencia de las complicaciones hemorrágicas, muchas de ellas en el acceso vascular, la utilización de esta vía se hace particularmente atractiva en el contexto de los SCASEST. Varios estudios multicéntricos, así como subestudios de ensayos clínicos y metaanálisis de los

anteriores han comparado ambas vías en los SCA, la mayoría en pacientes con SCACEST⁵³⁻⁶¹. De ellos cabe destacar 2 estudios aleatorizados y 2 metaanálisis recientemente publicados. El estudio aleatorizado RIVAL⁵⁷⁻⁵⁸ (7.021 pacientes con SCA, 158 centros) no demostró diferencias en el objetivo principal (muerte/infarto/accidente vascular cerebral/sangrado mayor no relacionado con la cirugía) aunque los pacientes del grupo femoral presentaron más hematomas grandes (HR 0,40, 95% IC 0,28-0,57, $p < 0,0001$) y pseudoaneurismas (HR 0,30, 95% IC 0,13-0,71, $p = 0,006$) que los del grupo radial. Hubo 2 subgrupos de pacientes que se beneficiaron del acceso radial en el objetivo principal y fueron los tratados en centros de alto volumen en acceso radial (HR 0,49, 95% IC 0,2-0,87, $p = 0,015$) y aquellos cuya presentación fue un SCACEST (HR 0,60, 95% IC 0,38-0,94, $p = 0,026$). El estudio concluye que la vía radial reduce las complicaciones vasculares, siendo particularmente útil en centros con experiencia y en pacientes con SCACEST. El estudio RIFLE STEACS⁵⁹ aleatorizó a vía radial o femoral a 1.001 pacientes con SCACEST de 4 centros italianos de alto volumen. Los pacientes asignados a vía radial no solo alcanzaron el objetivo primario (muerte/infarto/accidente cerebrovascular/ revascularización repetida/sangrado a 30 días) con menor frecuencia (13,6 vs. 21%, $p = 0,003$) que los asignados a vía femoral, sino que también tuvieron menor mortalidad (5,2% vs. 9,2%, $p = 0,020$), menos sangrados mayores (7,8% vs. 12,2%, $p = 0,026$) y una estancia hospitalaria más corta (mediana 5 vs. 6 días, $p = 0,03$).

El metaanálisis de Mamas⁶⁰ incluyó 2.977 pacientes de 9 estudios, observando que la vía radial redujo la mortalidad (OR 0,53, 95% IC 0,33-0,84, $p = 0,008$), los eventos cardiacos mayores (OR 0,62, 95% IC 0,43-0,90, $p = 0,012$), las hemorragias mayores (OR 0,63, 95% IC 0,35-1,12, $p = 0,12$) y las complicaciones vasculares (OR 0,30, 95% IC 0,19-0,48, $p < 0,0001$) en comparación con la vía femoral (Figura 2). El metaanálisis de Joyal⁶¹ (10 estudios, 3.347 pacientes) ratificó los resultados del previo resaltando además que la diferencia en los tiempos de procedimiento a favor de la vía femoral fue muy pequeña (diferencia media 1,76 minutos, 95% IC 0,59-2,92).

Figura 2. Metaanálisis comparando la vía femoral con la radial en pacientes con SCA (Reproducido de referencia 60 con permiso). SCA: síndrome coronario agudo.



Mamas M A et al. Heart 2012;98:303-311.

Todos estos estudios sugieren que en centros con experiencia la vía radial es particularmente útil en pacientes con SCA.

Hallazgos de la angiografía coronaria

- *Extensión de la enfermedad.* La Figura 3 muestra la extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con SCASEST⁶². Como puede observarse la mitad de los pacientes tenía enfermedad multivaso y un 15% de las mujeres y un 8% de los varones no tenían obstrucciones significativas.
- *Morfología de la lesión culpable.* La lesión típica del SCASET es una lesión irregular con defectos de repleción sugestivos de trombo (Figura 4). En la mayoría de los casos no existe problema de flujo aunque hay pacientes con vasos ocluidos y circulación colateral.

Figura 3. Hallazgos de la coronariografía en pacientes con SCASEST.

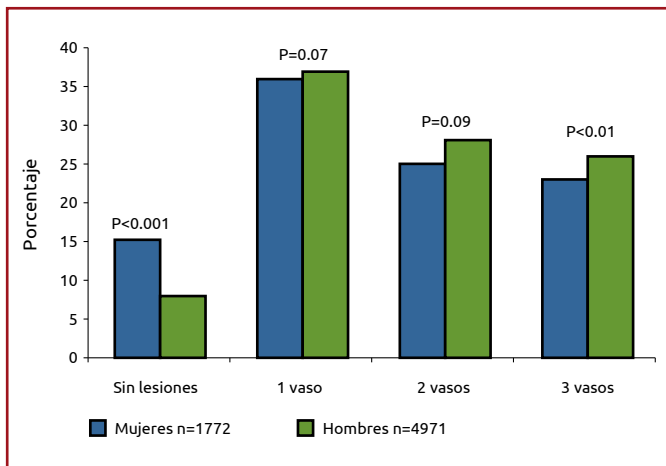
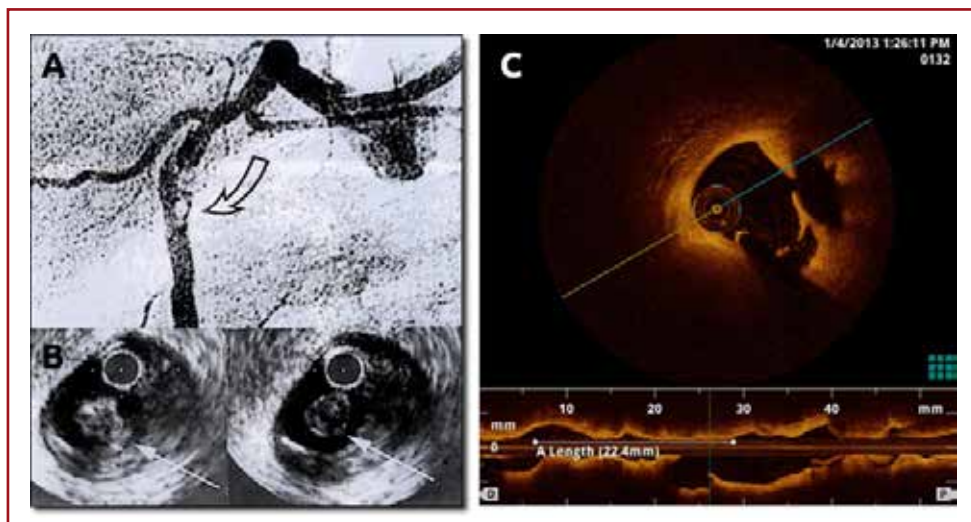


Figura 4. Lesión culpable con contenido trombótico de un paciente con SCASEST. A. Angiografía. La flecha grande; señala el defecto de repleción generado por el trombo. B. eco intravascular. Las flechas pequeñas señalan el trombo. C. Tomografía de coherencia óptica. Se observa una placa rota (flecha).



Un tipo particular de lesión, más frecuente en mujeres jóvenes, es la disección coronaria. El aspecto angiográfico se caracteriza por un estrechamiento uniforme de la luz del vaso con o sin compromiso de flujo. Aunque la sospecha puede ser angiográfica, solo la ecografía intravascular y sobre todo la tomografía de coherencia óptica permiten la confirmación del diagnóstico. Aunque infrecuente (0,27% de las CNG)⁶³, su diagnóstico tiene implicaciones terapéuticas, ya que la implantación de un stent puede extender la disección, por lo que es preferible el tratamiento conservador.

Selección del tipo de revascularización

Los pacientes sin lesiones coronarias obstructivas, con lesiones moderadas o con lesiones graves en vasos poco relevantes no precisan revascularización. En los pacientes con lesión única la angioplastia con implantación de stent es el tratamiento de elección. En pacientes con enfermedad multivaso estabilizados clínicamente la elección del tipo de revascularización debe ser similar a la de los pacientes con angina estable, valorándose por el equipo médico quirúrgico las ventajas e inconvenientes de la revascularización percutánea y la quirúrgica⁶⁴. No hay estudios aleatorizados que comparen la angioplastia y la cirugía específicamente en pacientes con SCASEST, aunque en un análisis de los pacientes del estudio ACUITY ajustados por propensity score no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad al año entre los 2 tratamientos si bien la revascularización repetida fue más frecuente en los pacientes tratados con angioplastia⁶⁵.

Revascularización percutánea

- *Identificación de la lesión culpable.* Aunque fácil en pacientes con enfermedad de 1 solo vaso, la identificación de la lesión culpable puede ser no ser tan evidente en pacientes con enfermedad multivaso. Las características anatómicas de la lesión, así como datos electrocardiográfico y de la contractilidad regional ayudan a identificar la lesión culpable en la mayor parte de los casos.
- *Tratamiento de las lesiones no culpables.* A diferencia de lo que ocurre en los SCACEST en los que está formalmente desaconsejado el tratamiento de las lesiones no culpables, en el SCASEST pueden tratarse otras lesiones graves.

El tratamiento de todas las lesiones no ha sido evaluado en ningún estudio de forma específica aunque datos precedentes de registros sugieren que no se asocia a mayor morbi-mortalidad⁶⁶. Debe evitarse el tratamiento de lesiones no significativas (no productoras de isquemia). En lesiones no culpables de significación dudosa el uso de la guía de presión permite valorar su severidad hemodinámica⁶⁷ y tomar decisiones terapéuticas adecuadas.

- *Uso de dispositivos de trombectomía.* No se ha estudiado la utilidad de estos dispositivos en el SCASEST, aunque su uso parece razonable en lesiones con gran carga trombótica.
- *Tipo de stent.* El aumento del uso de los stents liberadores de fármacos (DES) ha sido espectacular en los últimos años como demostraron los registros CRUSADE y ACTION⁶⁸. La seguridad de los DES no se ha testado de forma específica en esta población aunque aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en los estudios de DES son pacientes con SCASEST. En los estudios aleatorizados HORIZONS⁶⁹ y EXAMINATION⁷⁰ de DES vs. stent convencional (BMS) en pacientes con SCACEST, no se observaron más complicaciones trombóticas con los DES, pero sí la esperada reducción en las tasas de reestenosis y revascularización repetida.

Por tanto en los SCASEST se deben seguir los mismos patrones de utilización de DES que en los pacientes estables tomando en consideración el riesgo de reestenosis de la lesión/paciente a tratar y el que entraña la doble antiagregación prolongada. El mismo razonamiento es válido para los pacientes que precisan anticoagulación oral en los que debe considerarse la relación riesgo/beneficio del triple tratamiento vs. la reducción de reestenosis/revascularización repetida.

Revascularización quirúrgica

El porcentaje de pacientes candidatos a cirugía tras un SCASEST es del 10-15%. Al igual que en los pacientes estables, los puentes arteriales se asocian a un mejor pronóstico a largo plazo. El momento óptimo de la intervención en estos pacientes no está bien establecido y no hay estudios que hayan abordado específicamente si es mejor una intervención precoz o tardía aunque la mayor parte de los cirujanos prefieren esperar al menos 2-3 días. Datos precedentes de los

registros CRUSADE y ACTION⁶⁸ no han mostrado diferencias en los resultados entre una cirugía temprana o tardía.

Con los datos disponibles, el momento de la cirugía debe ser individualizado teniendo en cuenta la situación del paciente y la terapia antiplaquetaria recibida. En los pacientes con isquemia o inestabilidad hemodinámica o eléctrica la cirugía debe ser precoz incluso si el paciente ha recibido fármacos antiplaquetarios. La cirugía sin bomba y las trasfusiones de plaquetas reducen el riesgo de sangrado postquirúrgico. En los pacientes estables, un retraso de 4-6 días tras la suspensión de los inhibidores de los receptores P2Y¹², reduce el riesgo de sangrado peri-intervención.

Tratamiento farmacológico asociado a la estrategia invasiva

- *Antes de la coronariografía.* Como se ha detallado en otros capítulos y en la Tabla 3, todos los pacientes con el diagnóstico de SCASEST candidatos a EI han de ser tratados con aspirina, antitrombóticos⁷¹ (HNF, HBPM, fondaparinux o bivalirudina) e inhibidores de los receptores P2Y₁₂⁷²⁻⁸¹ (dosis de carga de clopidogrel, ticagrelor o prasugrel si se conoce la anatomía coronaria). En los pacientes diabéticos o tratados con inhibidores de la bomba de protones el tratamiento con ticagrelor o prasugrel (una vez conocida la anatomía coronaria) produce una inhibición plaquetaria más rápida, intensa y predecible. En los paciente de muy alto riesgo puede considerarse añadir al tratamiento inicial un inhibidor de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas (tirofiban o eptifibatide)⁸²⁻⁸⁵.
- *Durante el intervencionismo.* Los pacientes pre-tratados con heparina no fraccionada recibirán las dosis necesarias para mantener la ACT entre 250 y 300. Los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular y cuya última dosis ha sido administrada menos de 8 horas antes no precisan dosis adicionales. Entre 8-12 horas se administrará un bolo adicional (mitad de dosis) antes de la angioplastia. A las 12 horas de administrará la siguiente dosis completa. Los pacientes tratados con fondaparinux recibirán una dosis de HNF de 50 µg/kg⁵⁹ al principio del procedimiento para evitar la formación de trombos en los catéteres. Los tratados con bivalirudina la perfusión debe mantenerse durante el procedimiento. Salvo que tengan indicación por otro motivo, los antitrombóticos se suspenderán después de la angioplastia.

- En los pacientes no pretratados con inhibidores de los receptores P2Y₁₂ la administración de una dosis de carga de ticagrelor o de prasugrel⁷⁸⁻⁸⁰ (una vez que la anatomía coronaria descarta el tratamiento quirúrgico) es preferible a la administración de clopidogrel. En pacientes con alta carga trombótica puede considerarse la administración de abciximab⁸⁵.
- *Post-intervencionismo*. Se recomienda doble antiagregación durante 1 año a todos los pacientes independientemente del tipo de stent. No obstante en aquellos con alto riesgo de sangrado que han recibido un BMS la doble antiagregación puede suspenderse antes (al mes en los pacientes con riesgo hemorrágico alto). En pacientes que precisan crónicamente anticoagulación oral y han recibido un BMS la duración de la doble antiagregación puede acortarse a 1-3 meses.

Conclusiones

A diferencia de lo que ocurre con el SCACEST, la incidencia de pacientes con SCACEST ha aumentado en los últimos años, y si bien su pronóstico inicial es mejor, la mortalidad a los 6 meses es similar en ambos grupos de pacientes. Los avances en el diagnóstico y tratamiento han condicionado una mejor evolución clínica con reducción de las tasas de insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, infarto recurrente y mortalidad. La estratificación del riesgo es esencial. En pacientes de riesgo intermedio-alto es necesario un tratamiento agresivo antiplaquetario (doble antiagregación con aspirina + inhibidor de los receptores P2Y₁₂, en casos de muy alto riesgo puede asociarse un inhibidor de los receptores IIb/IIIa) y antitrombótico (HNF, HBPM, fondaparinux o bivalirudina). La estrategia invasiva incluye la realización de una CNG precoz que permite la confirmación del diagnóstico, determinar la severidad, localización el tipo y la extensión de la enfermedad coronaria así como seleccionar el tipo de revascularización más apropiada, percutánea o quirúrgica. La estrategia fármaco-invasiva aplicada a pacientes de riesgo intermedio-alto ha demostrado reducir los eventos isquémicos y la mortalidad en pacientes con SCACEST.

Bibliografía

- ¹ Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1920-1959.
- ² Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012; 126(7):875-910.
- ³ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-30544.
- ⁴ Fernandez Ortiz A, Pan M, Alfonso F, Aros F, Barrabés JA, Bodi V et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:125-30.
- ⁵ Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-842.
- ⁶ Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:10917.
- ⁷ Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. 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* 2009; 119: 1873-1882.

- ⁸ P Zia MI, Goodman SG, Peterson ED, Mulgund J, Chen AY, Langer A et al. Paradoxical use of invasive cardiac procedures for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: an international perspective from the CRUSADE Initiative and the Canadian ACS Registries I and II. *Can J Cardiol* 2007; 23(13):1073-9.
- ⁹ Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. en representación de los investigadores del estudio DESCARTES. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:244-52.10.
- ¹⁰ 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* 2008; 61:803-16.
- ¹¹ Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart* 2006; 92:1571-6.
- ¹² Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An assessment by propensity score. *Am Heart J*. 2008; 156:946-53.
- ¹³ Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Fernández F, Möller I, Abán S, et al. Impacto del tipo de hospital en el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:390-9.
- ¹⁴ Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, Thompson B, Willerson JT, Braunwald E. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1643-50.
- ¹⁵ Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *FRISC II Investigators. Lancet*. 2000; 356(9223):9-116.
- ¹⁶ Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. *N Eng J Med* 2001; 344:1879-87.17.

- 17 Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360: 743-75.
- 18 De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1095-110.
- 19 Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
- 20 Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1319-1325.
- 21 Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
- 22 Damman P, van Geloven N, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Clayton T et al. Timing of angiography with a routine invasive strategy and long-term outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC, ICTUS, and RITA-3 Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(2):191-9.
- 23 Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane summaries*, publicado online, 17 marzo 2010.
- 24 Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010 ;24;170(10):888-95.
- 25 Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120:851-858.
- 26 Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myo-

- cardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(9):1002-8.
- ²⁷ Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP et al. Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. 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* 2010 ;121(3):357-65.
- ²⁸ Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndrome (the TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246-1249.
- ²⁹ Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1032-1043.
- ³⁰ Krumholtz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2008; 118:2596-2648.
- ³¹ Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90: 1068-1073.
- ³² Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584-590.
- ³³ Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141:186-195.
- ³⁴ Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A et al. Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2873-8.
- ³⁵ Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of

- Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115(19):2549-69.
- ³⁶ Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 302:874-882.
- ³⁷ Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007;93: 1357-1362.
- ³⁸ Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK et al. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur Heart J* 2010; 31:684-690.
- ³⁹ Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:3124-3129.
- ⁴⁰ O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71-80.
- ⁴¹ Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011; 124(16):1774-82.
- ⁴² Neil CJ, Nguyen TH, Sverdlov AL, Chirkov YY, Chong CR, Stansborough J et al. Can we make sense of takotsubo cardiomyopathy? An update on pathogenesis, diagnosis and natural history. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(2):215-21.
- ⁴³ Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593-1599.
- ⁴⁴ Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-2175.
- ⁴⁵ Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302: 947-954.

- ⁴⁶ Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;32:32-40.
- ⁴⁷ van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. *Eur Heart J* 2003;24: 1401-1405.
- ⁴⁸ Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, Roe MT, Ohman EM, Cannon CP et al. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE Registry. *Circulation* 2005 15; 112:3049-57.
- ⁴⁹ Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM et al. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009; 95:807-812.
- ⁵⁰ Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Analysis from the NCDR (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol* 2013; Epub.
- ⁵¹ Díaz JF, de La Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. XXI Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista (1990-2011). *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:1106-16.
- ⁵² Vink MA, Amoroso G, Dirksen MT, van der Schaaf RJ, Patterson MS, Tijssen JG et al. Routine use of the transradial approach in primary percutaneous coronary intervention: procedural aspects and outcomes in 2209 patients treated in a single high-volume centre, *Heart* 2011; 97:1938-1942.
- ⁵³ Jolly S.S, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta S.R. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009; 157: 132-140.
- ⁵⁴ Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, Rao SV, Jolly SS, Meerkin D et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis, *Am Heart J* 2012;163:632-648.
- ⁵⁵ Généreux P, Mehran R., Palmerini T, Caixeta A, Kirtane AJ, Lansky AJ et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Radial access in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention* 2011; 7: 905-916.

- ⁵⁶ Hamon M, Rasmussen LH, Manoukian SV, Cequier A, Lincoff MA, Rupprecht HJ et al. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUITY trial. *EuroIntervention* 2009;5:115-20.
- ⁵⁷ Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P et al. RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409-20.
- ⁵⁸ Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Rao SV, Cheema AN et al. RIVAL Investigators. Effects of Radial Versus Femoral Artery Access in Patients With Acute Coronary Syndromes With or Without ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24):2490-9.
- ⁵⁹ Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: The RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24):2481-2489.
- ⁶⁰ Mamas MA, Ratib K, Routledge H, Fath-Ordoubadi F, Neyses L, Louvard Y et al. Influence of access site selection on PCI-related adverse events in patients with STEMI: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012; 98: 303-311.
- ⁶¹ Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, Shimony A, Eisenberg MJ. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012 ;109(6):813-8.
- ⁶² Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302(8):874-82.
- ⁶³ Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70.
- ⁶⁴ Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 60(10):961-72.
- ⁶⁵ Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes

- undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(24):2389-97
- ⁶⁶ Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008; 155:140-146.
- ⁶⁷ López-Palop R, Carrillo R Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toro M, et al. Utilidad de la reserva fraccional de flujo obtenida mediante guía intracoronaria de presión en la valoración de lesiones angiográficamente moderadas en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:686-94.
- ⁶⁸ Roe MT, Chen AY, Cannon CP, Rao S, Rumsfeld J, Magid DJ et al. CRUSADE and ACTION-GWTG Registry Participants. Temporal changes in the use of drug-eluting stents for patients with non-ST-Segment-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention from 2006 to 2008: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) and acute coronary treatment and intervention outcomes network-get with the guidelines (ACTION-GWTG) registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:414-20.
- ⁶⁹ Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, Kirtane A, Guagliumi G, Peruga JZ et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1597-604.
- ⁷⁰ Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90
- ⁷¹ The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux. *JAMA*. 2010;304: 1339-1349.
- ⁷² Mehta SR, Tanquay JF, Elkelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010; 376:1233-1243.
- ⁷³ Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al for the CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363: 930-942.

- ⁷⁴ Mega KL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119: 2553-2560.
- ⁷⁵ Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30: 1744-1752.
- ⁷⁶ Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363: 1909-1917.
- ⁷⁷ Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- ⁷⁸ Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-2033.
- ⁷⁹ O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A et al. The efficacy and safety of Prasugrel with and without a glycoprotein IIB/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 18 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 678-685.
- ⁸⁰ Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 23;375(9711):283-93.
- ⁸¹ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
- ⁸² Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS et al. EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360: 2176-2190.
- ⁸³ Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIB/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
- ⁸⁴ Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and

percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2010;31:35-49.

- ⁸⁵ Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H et al. For the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. JAMA 2006; 295:1531-1538.

Abreviaturas

- CNG: coronariografía
- SCA: síndrome coronario agudo
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
- SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST
- EI: estrategia invasiva
- EC: estrategia conservadora
- HNF: heparina no fraccionada
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- IRC: insuficiencia renal crónica
- DES: stent farmacoactivo
- BMS: stent convencional

Ensayos clínicos

- ABOARD: Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes
- ACTION: National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry
- ACUITY: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
- YCRU-SADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
- DESCARTES: Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español

- EARLY ACS: Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
- ELISA: Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA)
- FRISC II: FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease
- HORIZONS: Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
- ICTUS : Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes
- ISAR-COOL: Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off
- TACTICS TIMI 18: Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18.
- ISAR REACT 2: Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2
- MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado
- PLATO: PLATelet inhibition and patient Outcomes
- RIFLE STEACS: Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome
- RITA 3: Randomized Intervention Trial of unstable angina
- RIVAL: radial versus femoral access for coronary intervention
- SWEDEHEART: Swedish Web-System for Enhancement and Development of EvidenceBased Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies
- TIMI IIIB: Thrombolysis in Myocardial Infarction IIIB
- TIMACS: Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes
- TRITON-TIMI 38: TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction

CAPÍTULO 4

NUEVOS ANTITROMBÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SCA (Dr. Juan Miguel Ruiz-Nodar)

NUEVOS ANTIPLAQUETARIOS ORALES

Dr. Antonio Tello-Montoliu

*Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
(Murcia)*

Introducción

La doble terapia consistente en la asociación de aspirina a clopidogrel, inhibidor del P2Y₁₂, ha sido el pilar básico del tratamiento antiagregante del síndrome coronario agudo (SCA) particularmente cuando un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent coronario en los últimos años^{1,2}. Sin embargo, la ocurrencia de nuevos eventos trombóticos pese al correcto tratamiento y cumplimiento de este régimen terapéutico, ha promovido la búsqueda de nuevas opciones en la inhibición del receptor P2Y₁₂, principalmente, así como la búsqueda de nuevas posibles alternativas a esta diana terapéutica^{3,4}. Fruto de esta exploración ha sido el reciente desarrollo y puesta en el mercado de dos nuevos agentes inhibidores del receptor P2Y₁₂, prasugrel y ticagrelor^{5,6}. De hecho, las actuales guías de manejo del SCA en cualquiera de sus entidades ya definen el uso de estos dos nuevos agentes como primera opción, relegando al clopidogrel a alternativa a estos agentes cuando no sea posible su uso^{7,8,9,10}. Sin embargo, esta nueva indicación no ha sido trasladada a la práctica clínica de una manera inmediata. El objetivo del presente capítulo es la estructuración de las características de estos nuevos antiplaquetarios desde un punto de vista práctico como ayuda a la introducción en la práctica clínica diaria, centrado principalmente en estos ya disponibles para su uso cotidiano.

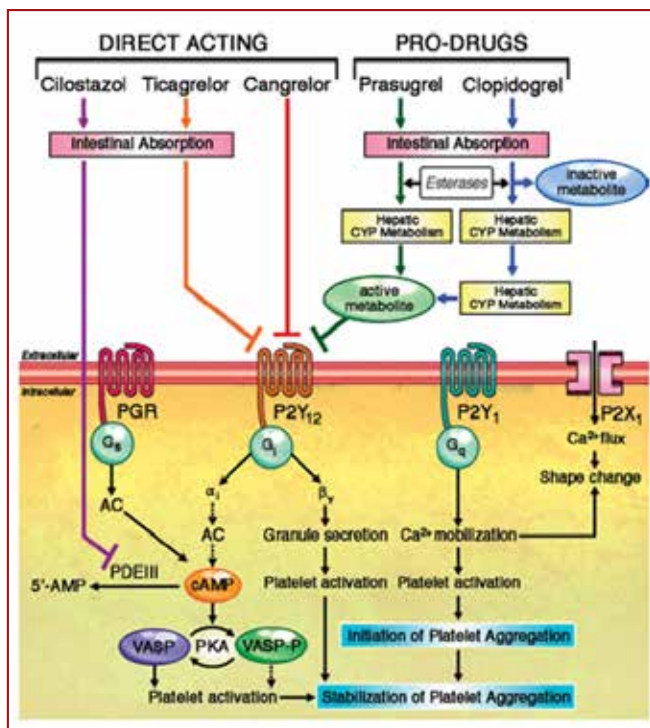
Prasugrel

Mecanismo de acción

Prasugrel es una tienopiridina de tercera generación, y como todas ellas, presenta una inhibición selectiva e irreversible del receptor $P2Y_{12}$ ¹¹. Al igual que los otros miembros de la familia (ticlopidina y clopidogrel), se administra oral en forma de pro-fármaco por lo cual requiere de transformación hepática por el citocromo P450 para la obtención de su metabolito activo (R-138727), el cual se une de manera irreversible y específica al receptor $P2Y_{12}$ ejerciendo su efecto inhibitorio¹² (Figura 1).

Sin embargo, comparado con clopidogrel, prasugrel presenta una transformación mucho más efectiva y rápida en su metabolito activo. Esta incluye una hidrólisis inicial en la carboxiesterasas del intestino, realizando posteriormente un solo paso hepático por el sistema citocromo P450, el cual requiere únicamente las isoformas CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19^{12,13}. Esta es la principal diferencia con respecto a su antecesor clopidogrel, el cual requería de dos pasos incluyendo un número mayor de isoformas enzimáticas. Este perfil farmacocinético más favorable del prasugrel, se ha traducido en un mejor perfil farmacodinámico, presentando una mayor potencia de acción, con un inicio de esta más rápido y presentando una menor variabilidad de su respuesta plaquetaria^{11,14}. Teniendo en cuenta que se ha descrito que los metabolitos tanto del clopidogrel como del prasugrel son equipotentes, esta más favorable generación de metabolito activo en el caso de prasugrel induce una inhibición mayor y más completa de los receptores $P2Y_{12}$ ^{11,14}. En los primeros estudios farmacodinámicos en humanos, una dosis de 60 mg de prasugrel alcanzó el 50% de inhibición plaquetaria a los 30 minutos, siendo del 80-90% en 1-2 horas de la toma¹⁵ (Tabla 1).

Figura 1. Opciones terapéuticas en el bloqueo del receptor P2Y₁₂. En la figura se observan las diferencias entre los pro-fármacos (tienopiridinas), los cuales requieren de metabolismo previo para obtener el metabolito activo. Es este metabolito activo quien ejerce la función de bloqueo del receptor. Los fármacos de acción directa ejercen su función sin necesidad de metabolismo como diferencia a los anteriores. Nótese que en la figura se detalla el cangrelor que es de administración parenteral y el cilostazol que es de administración oral pero no está aprobado su uso en síndrome coronario agudo en Europa. Las flechas sólidas indican activación, las flechas discontinuas indican inhibición.



AC: adenilciclasa; ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato de adenosina *cíclico*; PDE-III: fosfodiesterasa III; PGE1: prostaglandina E1; PKA: protein quinasa; VASP-P: fosfoproteína estimulada por vasodilatación fosforilada. Con permiso de Angiolillo & Ueno. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 411-14.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inhibidores del receptor P2Y12 actualmente disponibles.

Compuesto	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Familia	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentiltriazolopirimidinas
Acción	Irreversible	Irreversible	Reversible
Metabolismo	-Hidrólisis por esterasas intestinales -Héptico: CYP450 mediante 2 pasos (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP1A2 isoformas en uno de los pasos; CYP2B6 y CYP2C19 en ambos)	-Hidrólisis por esterasas intestinales -Héptico: CYP450 mediante 1 paso (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19)	-No requiere
Excreción	50% se excreta por la orina y 46% por vía fecal	68% se excreta por la orina y 27% por vía fecal	Metabolismo hepático 58% se excreta por la orina y 26% por vía fecal
Vida media	8 horas	7 (2-15) horas	7-12 horas
Final de acción	5 días	7 días	5 días
IAP%	2h: 62%	2-4h: 80%	2h: 88%
Interacciones	<i>Inhibidores CYP2C19:</i> omeprazol, esomeprazol <i>Inductores CYP3A4:</i> atorvastatina, sinvastatina Antifúngicos azólicos, Inhibidores proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino, zumo de pomelo	Ketokonazol (descenso de la Cmax sin efectos en la farmacodiáma). No descrito otras interacciones farmacodinámicas	<i>Inhibidores potentes de CYP3A4:</i> Ketokonazol, itraconazol, claritromicina incrementa la exposición. <i>Inhibidores moderados CYP3A4:</i> ejmp. Diltiazem no presentan efecto <i>Inductores CYP3A4</i> como rifampicina reducen los niveles.

Cmax: concentración máxima. IAP: inhibición de la agregación plaquetaria.

Evidencia de uso

Hasta la fecha, se han completado y comunicado dos grandes ensayos clínicos de fase III en el desarrollo de prasugrel: TRITON-TIMI 38 y TRILOGY ACS (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados en los nuevos antiagregantes orales.

Estudio	Población	Régimen terapéutico	Objetivo primario	Tasa de eventos	Resumen objetivos secundarios	Tasa de evento en seguridad	Observaciones
TRITON-TIMI 38 ¹⁶	13608 SCA (10074 SCASEST con ICP; 3534 SCACEST)	Prasugrel DC 60 mg, DM 10 mg/día Clopidogrel DC 300 mg/DM 75 mg/día Hasta 15 meses (mediana 14,5)	Muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal	9,9% prasugrel vs. 12,1% clopidogrel (reducción del RR 19%; p < 0,001)	52% reducción relativa en trombotosis del stent definitivo/probable (1,13% vs. 2,35%; p < 0,0001)	Hemorragia mayor TIMI no-CRC 2,4% vs. 1,8%; p=0,03 Hemorragias fatales 1,4% vs. 0,9%; p=0,01	-Beneficio clínico neto a favor de prasugrel (12,2% vs. 13,9%, p=0,004) -Perjuicio clínico en pacientes con ACV/TIA (RR 1,54; p = 0,04) -No beneficio clínico neto en pacientes > 75 años (RR 0,99; p = 0,92), y con peso < 60-kg (RR 1,03; p = 0,89)
TRILOGY-ACS ¹⁷	7243 SCASEST con manejo médico	Prasugrel DC 30 mg, DM 10 mg/día (DM 5 mg en >75 años o peso < 60 kg) Clopidogrel DC 300 mg/DM 75 mg/día Hasta 30 meses (mediana 14,8)	Muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal en pacientes < 75 años	13,9% prasugrel vs. 16,0% de clopidogrel (p=0,21)	En población global: 13,3% prasugrel vs. 13,9% de clopidogrel (p=0,45) Reducción del objetivo pre-especificado de reducción de eventos recurrentes (RR 0,85, p=0,04).	Hemorragia mayor GUSTO 0,4% vs. 0,4%; p=0,87 Hemorragias fatales 1,4% vs. 1,0%; p=0,06 Hemorragia mayor TIMI 1,1% vs. 0,8%; p=0,27 Hemorragias fatales 0,4% vs. 0,5%; p=0,28	-Resultados en seguridad similares en la población global (ajuste de dosis) -Incidencia de eventos adversos no hemorrágicos balanceada en ambos grupos a excepción de una mayor incidencia de IC en clopidogrel.

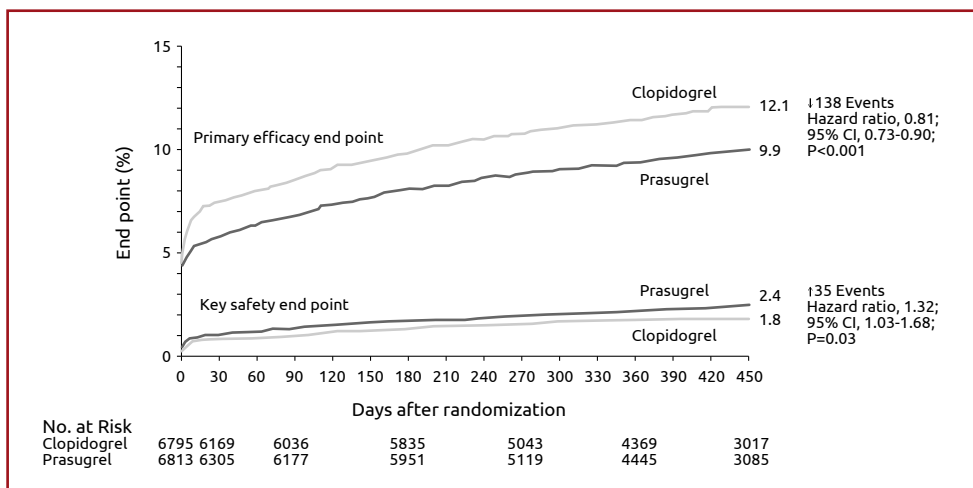
PLATO ²⁴	18624 SCA (11067 SCASEST; 7026 SCACEST; 531 otros DX	Ticagrelor DC 180 mg, DM 90 mg/12 horas Clopidogrel DC 300-600 mg/ DM 75 mg/día Hasta 12 meses (mediana 277 días)	Muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal	9,8% ticagrelor vs. 11,7% clopidogrel (reducción del RR 16%; p<0, 001)	25% reducción relativa en trombosis del stent definitiva/ probable (2,2% vs. 2,9%; p = 0,02) [§] 22% reducción de muerte por cualquier causa (4,5% vs. 5,9; p < 0,001)	Hemorragia mayor** 11,6 vs. 11,2; p=0,43 Hemorragiamayor no- CRC** 4,5 vs. 3,8; p=0,03 Hemorragia intracranial fatal 0,1 vs. 0,01; p=0,02	Mayor tasa de eventos adversos no hemorrágicos con ticagrelor: disnea (3,8% vs. 7,8%; p<0,001), síncope (1,1% vs. 0,8%; p = 0,08), pausas ventriculares \geq s en la 1ª semana (5,8% vs. 3,6%; p = 0,01), incremento de creatinina y ácido úrico (p<0,001 para ambos). Mayor tasa de interrupción del tratamiento (7,4% vs. 6,0%; p <0,001) Interacción regional (p=0,05) [§]
TRACER ²⁹	12944 SCASEST	Vorapaxar DC40 mg, 2,5 mg/día Placebo Mínimo 12 meses (mediana 502 días) La población recibía aspirina (96%) y tienopiridina (87%)	Muerte cardiovascular, IAM, ictus, isquemia recurrente con reingreso, revascularización urgente	15,9% vorapaxar vs. 17,0% de placebo (p=0,07)	Objetivo secundario: muerte cardiovascular, IAM, ictus, isquemia 12,7% vorapaxar vs. 14,1% de placebo (p=0,02)	Hemorragia mayor GUSTO 6,1% vs. 4,5%; p<0,001 Hemorragia mayor TIMI 3,2% vs. 2,1%; p<0,001 Hemorragias intracraniales 0,6% vs. 0,2%; p<0,001	

+ en los pacientes que recibieron stent en este ensayo clínico (aprox. 60%) ++ Según la definición específica de eventos hemorrágicos para el ensayo clínico. § Esta interacción está detallada en el texto.

SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; CRC: cirugía de revascularización coronaria; Dx: diagnósticos; RR: riesgo relativo.

El *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON)-TIMI 38*¹⁶ ha sido el primer gran ensayo clínico a gran escala diseñado para comparar la eficacia clínica de prasugrel en comparación a clopidogrel en pacientes con SCA. Este ensayo clínico fase III incluyó pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) de moderado a alto riesgo en los que un ICP iba a ser realizado. Estos pacientes se aleatorizaron a recibir prasugrel o clopidogrel después de conocer la anatomía coronaria en la sala de hemodinámica. A esto hubo una particularidad con los pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCA-SEST) en los que un ICP primario fue planificado, siendo posible aleatorizar al paciente antes de conocer su anatomía coronaria. El objetivo primario de eficacia fue registrado en el 9,9% de los pacientes que recibieron prasugrel en comparación con el 12,1% de aquellos que recibieron clopidogrel ($p < 0,001$), principalmente a costa de una reducción de la ocurrencia de infarto de miocardio no fatal (Figura 2).

Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan para los objetivos primarios del ensayo clínico TRITON-TIMI 38: objetivo primario de eficacia (muerte de causa cardiovascular, infarto no fatal, e ictus no fatal) arriba y el objetivo de seguridad (hemorragia mayor TIMI no relacionada con cirugía de revascularización coronaria) debajo. Con permiso de Wiviott et al.¹⁶

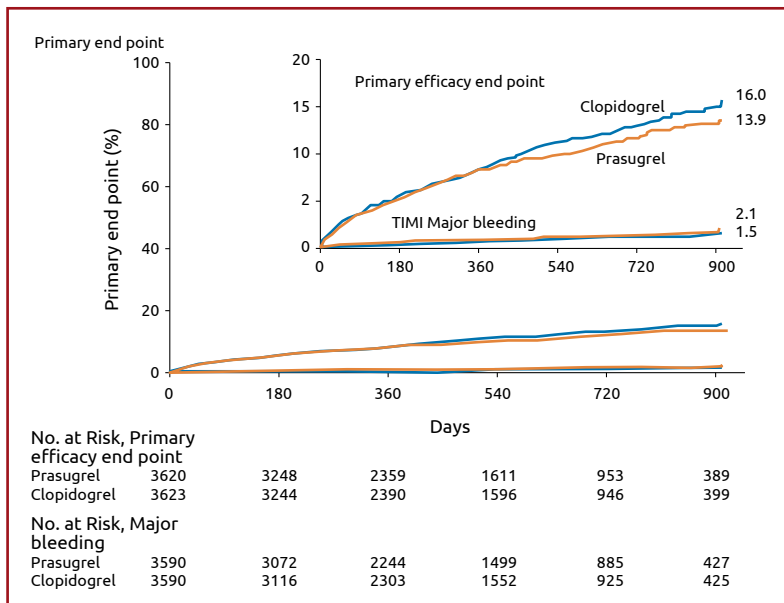


También se registró una reducción relativa de trombosis del stent definitiva o probable del 52%. Sin embargo, el uso de prasugrel se asoció con un incremento

del riesgo de hemorragia mayor según la clasificación de TIMI no relacionada con la cirugía de revascularización coronaria (CRC), así como con un aumento de las hemorragias fatales en comparación con clopidogrel. No obstante, el análisis pre especificado de beneficio clínico neto (definido como el compuesto como muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y hemorragia mayor según la clasificación TIMI) favoreció al uso de prasugrel sobre el clopidogrel en la población general del ensayo clínico (12,2% vs. 13,9%, $p=0,004$). Un análisis por subgrupos identificó que los pacientes que habían presentado un ictus o un accidente isquémico transitorio presentaban un perjuicio clínico con el uso de prasugrel, mientras que no se observó beneficio neto en pacientes mayores de 75 años o con peso menor a 60 kg.

El *A Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects with Unstable Angina/Non- ST- Elevation Myocardial Infarction Who Are Medically Managed* (TRILOGY ACS)¹⁷, ha sido el otro gran ensayo clínico fase III del desarrollo de prasugrel. Este ensayo clínico fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con prasugrel en pacientes con SCASEST en los cuales se decidió seguir una actitud no invasiva con manejo médico. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir prasugrel o clopidogrel en un diseño doble ciego. Además, se incluyeron pacientes mayores de 75 años en los cuales se evaluó a recibir 5 mg de prasugrel o 75 de clopidogrel con fin de evaluar la eficacia y seguridad de esta dosis en este grupo especial de pacientes. El objetivo primario ocurrió en el 13,9% de los pacientes que recibieron prasugrel y en el 16,0% de los pacientes bajo tratamiento con clopidogrel ($p=0,21$) en pacientes menores de 75 años, con similares resultados en la población general (Figura 3).

Figura 3. Curvas de supervivencia Kaplan-para los objetivos primarios del ensayo clínico TRILOGY-ACS: objetivo primario de eficacia (muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal en pacientes < 75 años) arriba y el objetivo de seguridad (hemorragia mayor TIMI no relacionada con cirugía de revascularización coronaria) debajo. Con permiso de Roe et al.¹⁷



Desde el punto de vista de seguridad, no existió diferencias en las tasas de sangrado severo no relacionado con la CRC o hemorragia intracraneal. A pesar de este resultado neutro, prasugrel demostró una reducción de los eventos recurrentes en pacientes menores de 75 años. Además, no hubo exceso de hemorragias en el subgrupo de pacientes que recibieron ajuste de dosis de 5 mg de prasugrel, demostrando así la seguridad de este régimen.

Dosis, efectos secundarios y contraindicaciones

Tabla 3. Dosis, efectos secundarios y contraindicaciones de los nuevos antiagregantes orales disponibles actualmente.

Fármaco	Indicación (Guías)	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Efectos secundarios/ contraindicaciones	Nivel de evidencia
Prasugrel	SCA con ICP planificado (particularmente SCACEST)	60 mg	10 mg al día durante 12 meses (Hasta 15 meses).	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias. Contraindicado en ACV/AIT previo. - No beneficio en > 75 años o < 60Kg de peso - Aumenta el riesgo de hemorragias relacionadas con CRC. Suspensión de 7 días previos a CRC 	IB
Ticagrelor	SCA (todo espectro)	180 mg	90 mg cada 12 horas Hasta 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias (contraindicado en pacientes con Hx pervia de hemorragia intracraneal). - Disnea⁺, síncope, pausas ventriculares ≥3 s (contraindicado en bradicardia o SNS), incrementos en creatinina sérica y ácido úrico 	IB

⁺ la disnea desapareció en aproximadamente 7 días en gran porcentaje de pacientes
 SCA: síndrome coronario agudo; ICP: intervencionismo coronario percutáneo;
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio cerebral; SNS: síndrome del nodo sinusal; CRC: cirugía de revascularización coronaria; Hx: historia; ⁺ la disnea desapareció en aproximadamente 7 días en gran porcentaje de pacientes.

Prasugrel está indicado en aquellos pacientes con SCA de alto moderado-alto riesgo (incluyendo pacientes con SCACEST) sin tratamiento con otro inhibidor del receptor P2Y12 previo^{7-10,16}. En todos los casos debe haber sido planificada una ICP, a excepción de aquellos pacientes que se planifique una ICP primaria.

Las dosis consisten en 60 mg como dosis de carga, siguiendo después de 10 mg al día con una duración de al menos 12 meses según las guías de actuación, siendo posible mantenerla hasta 15 meses.

El principal efecto secundario del uso de prasugrel es el incremento del riesgo de hemorragias, incluyendo las hemorragias fatales. Este riesgo fue mayor en subgrupos de pacientes. En aquellos con antecedentes de ictus o accidentes cerebrovasculares transitorios este riesgo es tan alto que el uso de prasugrel está contraindicado. En pacientes mayores de 75 años y en aquellos con peso menor a 60 kg no existió beneficio clínico neto por un aumento del riesgo de sangrado¹⁶. En estos subgrupos la dosis reducida de 5 mg demostró ser segura en el ensayo clínico TRILOGY ACS¹⁷ siendo sugerida como alternativa a la dosis plena en estos pacientes, aunque no existe de momento recomendación para su uso en las guías de actuación. En caso de CRC el prasugrel se debe suspender 7 días antes de esta si fuese posible¹⁸.

Ticagrelor

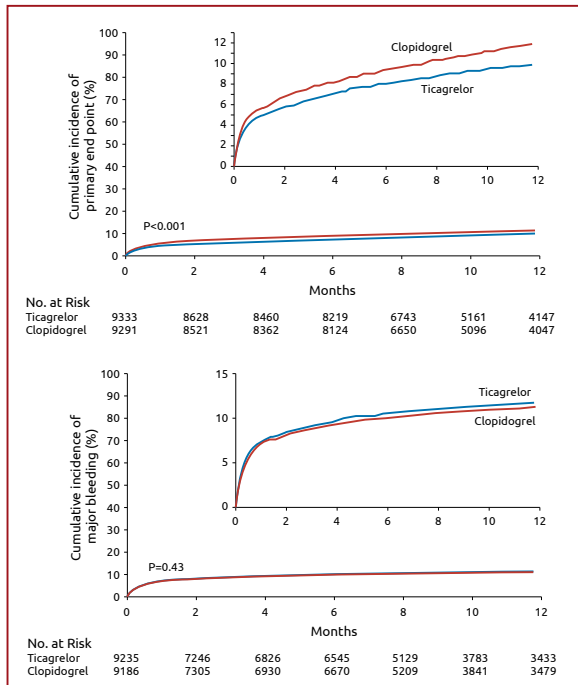
Mecanismo de acción

Ticagrelor es un compuesto no tienopiridínico perteneciente a una nueva clase de inhibidores del receptor P2Y₁₂ llamado ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP)¹⁹. Es un compuesto de administración oral cuya principal diferencia con las tienopiridinas es que realiza su acción de manera directa, sin necesidad de recibir una transformación previa, y de forma reversible en el receptor P2Y₁₂²⁰ (Figura 1). En comparación con clopidogrel, ticagrelor alcanza una inhibición plaquetaria de forma más rápida, de mayor intensidad mostrando una menor variabilidad interindividual de sus efectos. Esto es debido a que no requiere metabolismo previo, presentando una inhibición plaquetaria del 88% 2 horas después de una dosis de carga, siendo muy rápidamente absorbido ($t_{1/2}$ max 1,5 horas)^{21,22}. Además, presenta una reducción rápida de sus efectos inhibitorios. La vida media del ticagrelor es de 7 a 12 horas, por lo cual se administra dos veces al día. Aunque presenta una reducción rápida de sus efectos inhibitorios, se requieren al menos 5 días hasta que la función plaquetaria retorna a sus niveles basales^{21,22,23} (Tabla 1).

Evidencia de uso

Ticagrelor ha completado un ensayo clínico fase III en eficacia y seguridad, el *Platelet Inhibition and Outcomes* (PLATO) (Tabla 2)²⁴. En este ensayo clínico se incluyeron pacientes con SCASEST de moderado-alto riesgo con intención de realizar un intervencionismo o manejo médico (62%); así como pacientes con SCASEST con intención de realizar ICP primaria (38%). Estos pacientes se aleatorizaron a recibir en combinación con aspirina, ticagrelor o clopidogrel, independientemente de haber recibido tratamiento previo con clopidogrel. Después de 12 meses de tratamiento, el objetivo primario ocurrió en el 9,8% de los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con el 11,7% de aquellos que recibieron clopidogrel ($p<0,001$) (Figura 4).

Figura 4. Curvas de supervivencia Kaplan- para los objetivos primarios del ensayo clínico PLATO: objetivo primario de eficacia (muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal) arriba y el objetivo de seguridad (hemorragia mayor según la definición propia del ensayo) debajo. Con permiso de Wallentin et al.²⁴



Es interesante destacar la reducción de la mortalidad total registrada con ticagrelor, así como la reducción de la incidencia de trombosis del stent. Ticagrelor no mostró un incremento de la incidencia de hemorragias según la definición de eventos hemorrágicos definida para el estudio, sin embargo el uso de ticagrelor se asoció a un incremento de las hemorragias mayores no relacionadas con CRC, así como de hemorragias intracraneales. Las tasas de efectos adversos fueron mayores en pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con clopidogrel, siendo el porcentaje de abandono terapéutico debido a efectos adversos mayor en estos pacientes. De forma interesante, el tratamiento con ticagrelor fue asociado con menos eventos adversos en todas las regiones excepto en Norteamérica ($p=0,045$), lo que motivó la realización de un análisis específico²⁵. En dos análisis independientes se observó que el menor riesgo de eventos adversos se asociaba a las dosis más bajas de aspirina (≤ 100 mg), mientras más de la mitad de las dosis reportadas desde Norteamérica (53,6%) fueron de más de 300 mg al día, atribuyéndose así la potencial explicación a este hallazgo. Por ello, la recomendación actual de la guías de actuación es la utilización de dosis bajas de aspirina, aunque recientes estudios farmacodinámicos no confirman ninguna interacción directa entre ambos compuestos^{25, 26}.

Actualmente, se está completando el ensayo clínico fase III *Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin* (PEGASUS) (NCT01225562) en pacientes con cardiopatía isquémica estable, actualmente en fase de inclusión de sujetos.

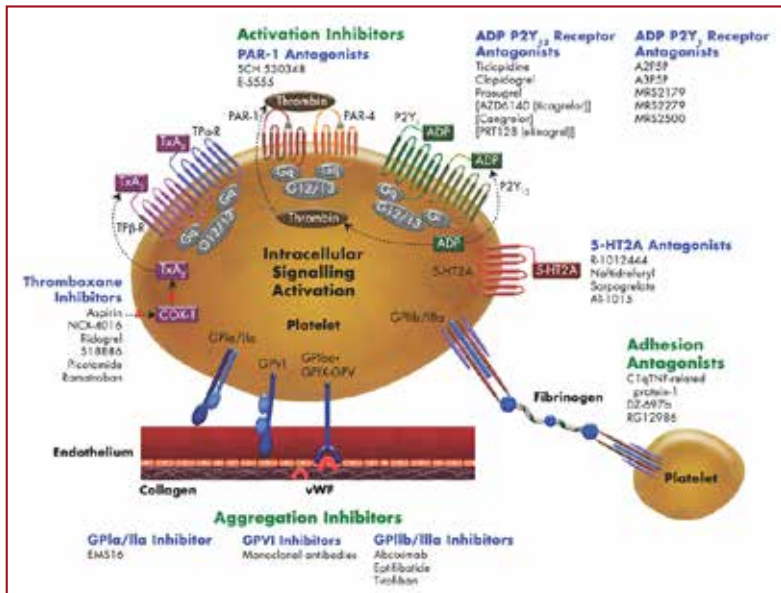
Dosis, efectos secundarios y contraindicaciones

Ticagrelor está indicado para pacientes con SCA en todo su espectro (SCASEST y SCACEST) incluyendo pacientes con manejo médico, ICP o incluso con vistas a ser sometidos a CRC^{7-10, 16}. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 180 mg, siendo continuada con 90 mg cada 12 horas, con duración total hasta 12 meses. En caso de olvidar tomar una dosis, se recomienda continuar con la siguiente dosis. Aunque en el estudio PLATO, no hubo diferencias en cuanto a sangrados en comparación con clopidogrel, las tasas de hemorragias mayores no relacionadas con CRC fueron mayores por lo que se recomienda evitar su uso en pacientes con alto riesgo de sangrado. Otros eventos adversos relacionados con ticagrelor están detallados en las Tablas 2 y 3. En caso de CRC se debe suspender el tratamiento con ticagrelor 5 días antes²³.

Otros antiagregantes orales

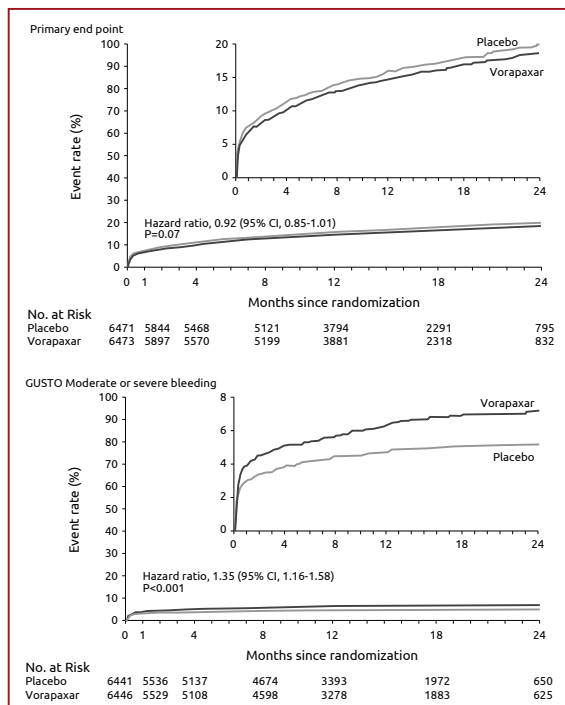
Numerosos nuevos fármacos antiplaquetarios se encuentran en diversas fases de desarrollo, ya sea como inhibidores del receptor P2Y₁₂ como de otros receptores o de otras vías de activación-agregación (Figura 5)²⁷.

Figura 5. Fármacos antiplaquetarios actualmente disponibles y en fase de desarrollo. La activación plaquetaria ocurre mediante un complejo de sistema de señalización intracelular causado por múltiples agonistas. Los más importantes son el tromboxano A₂ (TxA₂), Adenosin difosfato (ADP) y la producción local de trombina. Estos agonistas se unen a sus respectivos receptores, los cuales están ligados a proteínas G, mediando la activación plaquetaria de forma autocrina y paracrina. La integrina plaquetaria GPIIb/IIIa media el paso final de la activación plaquetaria produciendo un cambio conformacional y uniendo fibrinógeno y factor vonWillebran (vWF) produciendo la agregación plaquetaria. En la figura se detallan los agentes antiplaquetarios en actual uso y aquellos en fase de desarrollo, ordenados en función de la diana terapéutica. Los fármacos entre corchetes son los de acción reversible. Con permiso de Angiolillo et al. Eur Heart J 2010;31:17-28.



La mayoría de ellos continúan en fases tempranas de desarrollo, con excepción de los inhibidores de los receptores PAR-1 de la trombina. Vorapaxar (SCH530348) y atopaxar (E5555), dos compuestos inhibidores de los receptores PAR-1 plaquetarios de administración oral de la trombina finalizaron recientemente las fases II de desarrollo con buenas expectativas dado a los buenos perfiles de seguridad derivados de su mecanismo de acción²⁸. Aunque la vía de la trombina es la más importante en la activación plaquetaria, la inhibición de los receptores PAR parece no afectar a la primera capa de trombo rico en plaquetas que se supone crucial en la hemostasia normal, por lo tanto sin aumentar el riesgo de sangrado²⁷. Vorapaxar alcanzó la fase III de su desarrollo en el ensayo clínico *Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome* (TRACER)²⁹ (Tabla 2). Sin embargo, la adición de vorapaxar a la actual doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel no representó una reducción en los eventos isquémicos a costa de un aumento de los fenómenos hemorrágicos con una alta tasa de hemorragia intracraneal (Figura 6).

Figura 6. Curvas de supervivencia Kaplan para los objetivos primarios del ensayo clínico TRACER: objetivo primario de eficacia (muerte cardiovascular, IAM, ictus, isquemia recurrente con reingreso, revascularización urgente) arriba y el objetivo de seguridad (hemorragia mayor GUSTO) debajo. Con permiso de Tricoci et al.²⁹



El ensayo clínico *Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2P)-TIMI 50*, llevado a cabo en pacientes estables confirmó la mayor incidencia de hemorragias relacionada con el uso de vorapaxar³⁰. En la actualidad, el desarrollo de esta familia de antiagregantes se encuentra detenida.

Perspectiva personal

El continuo avance en el entendimiento de la complicada fisiopatología de la agregación plaquetaria está permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos antiagregantes para el mejor manejo de los pacientes afectados de SCA en cualquiera

de sur formas. Los recién llegados al mercado prasugrel y ticagrelor en combinación con aspirina presentan un perfil de eficacia superior al clopidogrel en el tratamiento del SCA de moderado-alto riesgo. No obstante, fármacos más potentes conllevan mayores riesgos de sangrado³¹. Por ello, y siendo conscientes de la evaluación de las indicaciones y del riesgo de sangrado, son fármacos con perfiles óptimos para convertirse en primeras alternativas en la prevención de eventos trombóticos, tal y como proponen las actuales guías de actuación⁷⁻¹⁰. Finalmente, y gracias a este continuo desarrollo de este emergente campo, en los próximos años esperamos disponer de datos referentes a otras nuevas alternativas en el tratamiento del SCA, ya sea con nuevos fármacos, nuevas dianas o eventualmente con posibilidad de individualizar la terapia antiagregante para cada paciente.

Bibliografía

- ¹ Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- ² Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al., for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
- ³ Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost.* 2009 Jul;102(1):7-14.
- ⁴ Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 2;103(3 Suppl):40A-51A.
- ⁵ [FDA Prasugrel label package](#)
- ⁶ [FDA Ticagrelor label package](#)
- ⁷ 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, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute

- myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ⁸ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. 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*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- ⁹ O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 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*. 2013 Jan 29;61(4):e78-e140.
- ¹⁰ Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 14;60(7):645-81.
- ¹¹ Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Jan;20(1):119-33.

- ¹² Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 126-42.
- ¹³ Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2553-60.
- ¹⁴ Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007 Dec 18;116(25):2923-32.
- ¹⁵ Matsushima N, Jakubowski JA, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, Freestone S, Winters KJ: Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a multiple-dose study in healthy humans. *Platelets* 2006;17:218-226.
- ¹⁶ Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- ¹⁷ Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cintezf  M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1297-309.
- ¹⁸ Price MJ, Walder JS, Baker BA, Heiselman DE, Jakubowski JA, Logan DK, Winters KJ, Li W, Angiolillo DJ. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 19;59(25):2338-43.

- 19 Capodanno D, Dharmashankar D, Angiolillo D. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):151-158.
- 20 JJ Vang, Nilsson L, Berntsson P, et al. Ticagrelor binds to human P2Y₁₂ independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2009;7(9):1556-1565.
- 21 Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1844-1851.
- 22 Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19): 1852-1856.
- 23 Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
- 24 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorson M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 25 Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011 Aug 2;124(5):544-54.
- 26 Teng R, Maya J, Butler K. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor co-administered with aspirin in healthy volunteers. *Platelets.* 2012 Dec 18. [Epub ahead of print].
- 27 Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, Valdes M, Angiolillo DJ, Marin F. New perspectives in antiplatelet therapy. *Curr Med Chem.* 2012;19(3):406-27.
- 28 Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;72(4):658-71.

- ²⁹ Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):20-33.
- ³⁰ Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA; TRA 2P, ÅTIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1404-13.
- ³¹ de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2919-21.

ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN EN EL INTERVENCIONISMO CORONARIO

Dr. José F. Díaz

Dr. Carlos Sánchez González

*Unidad de Gestión de Cardiología y Cirugía Vascular.
Complejo Hospitalario de Huelva*

Antiagregantes en pacientes con SCA sometidos a intervención coronaria percutánea

Los síndromes coronarios agudos (SCA) incluyen un rango amplio de eventos coronarios que van desde la erosión de una placa aterosclerótica a grados diversos de trombosis y embolización distal¹.

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la aterosclerosis y en el SCA a través de la formación del trombo, por lo que la inhibición de su actividad es esencial en dichos pacientes con SCA, especialmente si van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP)²⁻⁵; por otra parte, la agregación plaquetaria es el paso final en la formación de dicho trombo⁶.

En los últimos años, el avance en el conocimiento de la trombosis mediada por las plaquetas desde el descubrimiento del mecanismo de acción de la aspirina ha hecho posible la identificación de estrategias de tratamiento para los SCA actuando sobre mediadores de la activación y la agregación plaquetaria. En esta revisión, trataremos de hacer un resumen de la evolución de la terapia antiplaquetaria, comenzando con la aspirina, continuando con las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel), y, dentro de los inhibidores directos del receptor P2Y₁₂, el ticagrelor, para finalizar con un breve resumen de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Aspirina

La aspirina fue el primer antiagregante con uso clínico⁷, siendo recomendada hoy en día en todos los pacientes con SCA²⁻⁵. Es un inhibidor irreversible, por acetilación, de la enzima COX-1 en la vía del ácido araquidónico. Esta inhibición impide

la conversión de ácido araquidónico en prostaglandina G₂/H₂ y la subsecuente metabolización por la tromboxano-sintetasa en tromboxano A₂ (TXA₂)⁸⁻⁹.

El primer estudio que mostró el beneficio clínico de la aspirina fue el ISIS-2, en el que más de 17.000 pacientes con infarto de miocardio (IAM) fueron randomizados a aspirina, estreptoquinasa, ambos o placebo, encontrándose un beneficio del 23% en mortalidad vascular de la aspirina frente al placebo sin incremento de la hemorragia cerebral o de sangrado con necesidad de transfusión¹⁰. En un metaanálisis de más de 200.000 pacientes incluidos en estudios aleatorizados, se encontró que el tratamiento antiplaquetario, incluyendo aspirina, reducía el riesgo de padecer un evento vascular en un 25%¹¹. Finalmente, en el estudio CURRENT OASIS-7 de pacientes con SCA remitidos para estrategia invasiva, los pacientes con dosis más alta de aspirina (300-325 mg/día) se compararon con aquellos con una dosis inferior (75-100 mg/día) dentro de un diseño factorial 2x2 en el que se comparó también la dosis habitual de clopidogrel frente a dosis doble¹². La dosis baja demostró ser al menos tan eficaz como la alta en el objetivo combinado de muerte, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) a treinta días (4,2% vs. 4,4%, p=0,61).

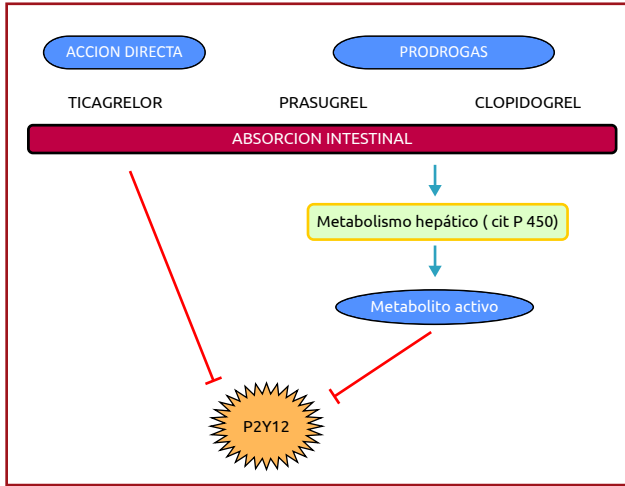
La aspirina podría ser administrada indefinidamente en pacientes sometidos a ICP. Debido a una eficacia similar y mayor riesgo de sangrado con dosis altas, bajas dosis de aspirina (usualmente 81-100 mg diariamente) son preferidas y recomendadas con una indicación clase IIA según las guía clínicas de ICP³.

La principal limitación para el uso de aspirina es su toxicidad gastrointestinal, ya que, incluso a dosis bajas, se asocia con un incremento de entre 2 y 4 veces de la probabilidad de úlcera péptica, que se agrava en presencia de *Helicobacter pylori* y que puede ser reducida con esomeprazol¹³.

Tienopiridinas

- **Ticlopidina y clopidogrel.** Ticlopidina y clopidogrel se consideran las tienopiridinas de primera y segunda generación, respectivamente. Ambos son drogas que requieren conversión a un metabolito activo a través del citocromo P450 (Figura 1). Este metabolito se une de forma irreversible al receptor P2Y₁₂.

Figura 1. Mecanismo de acción de los diferentes inhibidores P2Y12



La ticlopidina ha sido estudiada profundamente en la angioplastia con implante de stent, encontrándose que la combinación de aspirina y ticlopidina (250 mg/12 horas) es mucho más eficaz que aspirina y anticoagulantes en la reducción de eventos¹⁴⁻¹⁷. Su más temido efecto adverso es la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), que puede llegar a ser letal¹⁸. En una revisión de 2.346 pacientes, aquellos con ticlopidina y aspirina tuvieron un riesgo mayor de padecer neutropenia y trombocitopenia que los randomizados a tratamiento anticoagulante¹⁹.

Por lo que respecta a clopidogrel, su eficacia en pacientes con SCA ha sido demostrada en varios estudios. En el CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), más de 12.000 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCA-EST) fueron randomizados a clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg diarios) o placebo en presencia de aspirina durante 9 meses²⁰. El objetivo combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV se redujo un 20% con clopidogrel (11,4% vs. 9,3%, $p < 0,001$), a costa de un mayor porcentaje de sangrado mayor. Dentro del estudio, el grupo de pacientes sometido a ICP se analizó separadamente en el llamado PCI-CURE²¹, en el que los pacientes eran pretratados con clopidogrel o placebo antes de la ICP una media de 6 días, a continuación todos recibían clopidogrel 4 semanas y tras ello volvían a la droga del estudio durante 8 meses. En el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IAM o cualquier revascularización en 30

días hubo una reducción del 30% en el grupo de clopidogrel, con un beneficio substancial del pretratamiento, sin que hubiera diferencias entre ambos grupos en sangrado mayor.

En el CREDO (*Clopidogrel for Reduction of Events During Observation*), se comparó el beneficio del pretratamiento (300 mg) y el tratamiento a largo plazo (12 meses) de clopidogrel frente a placebo en 2.116 pacientes con ICP no urgente, encontrándose una reducción al año de un 26% en el riesgo de muerte, IAM o ACV sin incremento significativo del sangrado mayor en el grupo de clopidogrel²². El pretratamiento con clopidogrel no mostró beneficio, aunque sí lo hizo cuando dicho pretratamiento se administró al menos 6 horas antes de la intervención.

En pacientes con SCA con elevación de ST (SCACEST), la adición de clopidogrel a aspirina ha sido estudiada en el estudio COMMIT (*ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial*), donde clopidogrel consiguió una reducción significativa del 9% del objetivo combinado de muerte, IAM o ACV²³ y en el CLARITY (*ClOpidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy*)²⁴, en el que 3.491 pacientes se randomizaron a clopidogrel o placebo en adición a aspirina y trombolisis. Clopidogrel redujo la incidencia del combinado de muerte, IAM antes de la angiografía (que se realizó entre 48 y 192 horas) y vaso cerrado en la angiografía en un 36%. En el PCI-CLARITY²⁵, subestudio del anterior, se analizaron los 1.863 pacientes que fueron a ICP, encontrándose también un beneficio en el objetivo primario similar al del grupo total (7,5% vs. 12%, $p=0,008$).

En todos estos estudios, la dosis de clopidogrel había sido 300 mg de carga y 75 mg/día de mantenimiento. El único gran ensayo randomizado en que se intentó una dosificación diferente fue el CURRENT-OASIS 7 (*ClOpidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)²⁶. Incluyó 25.086 pacientes con SCA enviados a estrategia invasiva, aleatorizando los pacientes a 600 mg de carga de clopidogrel y una semana con 150 mg/día (tras ello volvían a la dosis habitual de 75 mg/día) o 300 mg de carga y 75 mg/día de mantenimiento. No se encontraron diferencias entre ambas estrategias en el objetivo combinado de muerte, IAM o ACV a 30 días (4,2% vs. 4,4%), con un incremento en el riesgo de sangrado en el brazo de dosis alta (2,5% vs. 2,0%, $p<0,01$). Cuando se analizó el grupo que finalmente fue a ICP (más de 17.000 pacientes), sí que hubo un beneficio en el objetivo principal en la rama de dosis alta (3,9% vs. 4,5%, $p=0,039$).

A pesar de ser uno de los antiagregantes más y mejor estudiados, uno de los grandes problemas de clopidogrel es la variabilidad en su respuesta antiagregante. Una baja respuesta incrementa el riesgo de trombosis de stent y una respuesta alta incrementa el sangrado²⁷. Esta variabilidad, junto con una absorción impredecible, un inicio de acción lento incluso con dosis altas y su unión irreversible a las plaquetas acentuaron el interés en encontrar nuevos inhibidores P2Y₁₂ (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre los inhibidores P2Y₁₂.

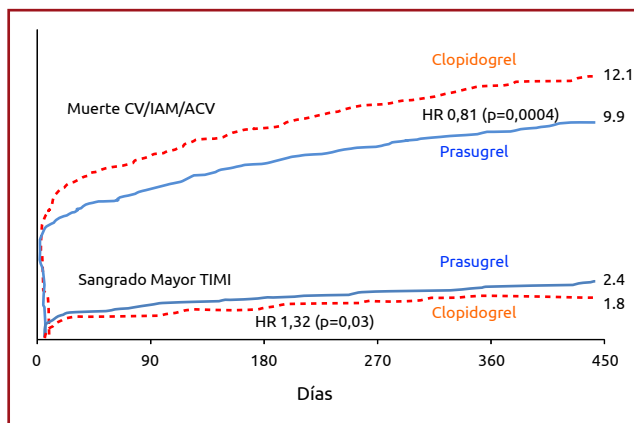
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Tiazolpirimidina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Prodroga limitada por metabolización	Prodroga no limitada por metabolización	Droga activa
Inicio de acción	2-4 horas	30 minutos	30 minutos
Duración efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días
Retirada (cirugía)	5 días	7 días	5 días

- **Prasugrel.** El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación que también requiere conversión en su metabolito activo (Figura 1) y, como ocurre con clopidogrel, se une de forma irreversible al receptor P2Y₁₂. La inhibición de la actividad plaquetaria con prasugrel es más intensa y más rápida que con clopidogrel²⁸.

El ensayo más importante hasta la fecha con prasugrel es el TRITON TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*), en el que 13.608 pacientes con SCA de riesgo moderado o alto e ICP programada fueron randomizados a prasugrel (60 mg de carga y 10 mg al día de mantenimiento) o clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg al día de mantenimiento), durante al menos 12 meses. Un tercio de los pacientes tenían un SCACEST y el resto SCASEST. Solo en los primeros (SCACEST) se permitió randomizar antes de conocer la anatomía coronaria, aunque finalmente menos de un tercio de los pacientes con SCACEST (unos 1.000 pacientes) recibieron finalmente el pretratamiento. El objetivo principal fue un combinado de muerte cardiovascular, IAM y ACV, consiguiéndose una

reducción del mismo del 19% en el grupo del prasugrel (9,9% vs. 12,1%, $p<0,001$), así como una reducción en la incidencia de trombosis del stent, a pesar de un incremento en el sangrado TIMI mayor y fatal con prasugrel (2,4% vs. 1,8%, $p<0,03$)²⁹. La mayor parte del beneficio se consiguió a expensas de una reducción de infarto no fatal (7,3% vs. 9,5%, $p<0,001$), sin que hubiera diferencia en la muerte cardiovascular o el ACV. A resaltar que la mayor eficacia de prasugrel se aprecia mucho más en el primer mes, reduciéndose progresivamente en el tiempo, mientras que el sangrado mayor experimenta una tendencia exactamente opuesta, y se va incrementando con el paso de los meses (Figura 2)³⁰.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de los objetivos primarios de eficacia (muerte, infarto o accidente vascular cerebral) y de seguridad (sangrado mayor TIMI excluyendo pacientes derivados a cirugía coronaria) en el estudio TRITON.

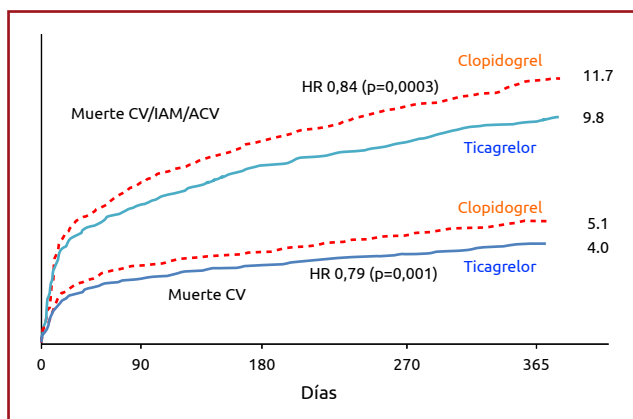


En un análisis post-hoc se encontró que los pacientes mayores de 75 años, con accidente isquémico transitorio previo o peso menor de 60 kg no tienen beneficio clínico neto con prasugrel; los que tuvieron ACV previo no solo no tienen beneficio sino que mostraron mayor tendencia a la hemorragia mayor, incluyendo la intracraneal²⁹. Otros análisis han mostrado un mayor beneficio del prasugrel en pacientes con diabetes (incidencia del objetivo primario del 12,2% vs. 17%, $p<0,001$)³¹ y en aquellos que se presentaron con SCAEST (10% vs. 12,4%, $p=0,04$), sin incremento en el sangrado mayor en ninguno de los dos subgrupos³².

Inhibidores directos del receptor P2Y12: ticagrelor

Ticagrelor es un inhibidor oral, directo y reversible del receptor P2Y12 que posee una acción más rápida, potente y consistente que clopidogrel³³. La eficacia clínica de ticagrelor fue probada en el estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), mega-ensayo de 18.624 pacientes con SCA de riesgo moderado o alto que fueron randomizados a ticagrelor (180 mg de dosis de carga y 90 mg/12 horas como mantenimiento) o clopidogrel (300-600 mg de carga y 75 mg/día de mantenimiento), con una duración media de tratamiento de 277 días³⁴. A los 12 meses, el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV fue significativamente menor en el grupo de ticagrelor (9,8% vs. 11,7%, 16% de reducción, $p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de los objetivos primarios de eficacia (muerte, infarto o accidente vascular cerebral) y de mortalidad cardiovascular en el estudio PLATO.



Además de reducir la incidencia de IAM (5,8% vs. 6,9%, $p = 0,001$), hubo una reducción significativa de la muerte cardiovascular (4% vs. 5,1%, $p = 0,001$) (Figura 3) y de la mortalidad total (4,5% vs. 5,9%, $p < 0,01$), cosa que no ocurría con prasugrel en el estudio TRITON (las principales diferencias entre los dos estudios pueden verse en la tabla II). La incidencia de sangrado mayor (incluyendo los pacientes remitidos a cirugía coronaria) no fue diferente entre los grupos, aunque sí fue mayor en el grupo de ticagrelor cuando se excluyeron dichos pacientes remitidos a cirugía (4,5% vs. 3,8%, $p = 0,03$). Hubo, por otra parte, gran

consistencia en los resultados en los 30 subgrupos analizados, salvo en tres en que la eficacia fue menor: pacientes con bajo peso, aquellos que no tomaban hipolipemiantes a la randomización y los pacientes incluidos en Norteamérica³⁵, pudiendo ser la causa de este último grupo una mayor dosis de mantenimiento de aspirina, aunque no puede descartarse que fuera debida al azar. Por el contrario, subgrupos en los que ticagrelor se mostró especialmente eficaz fueron los pacientes remitidos a cirugía coronaria (reducción de la mortalidad total, 4,7% vs. 9,7%, $p<=0,01$)³⁶, los que tenían disfunción renal (reducciones significativas tanto del objetivo primario (21%) como de la mortalidad total (28%)³⁷, y aquellos que habían padecido un accidente cerebral transitorio o ACV isquémico previos (mortalidad total, 7,9% vs. 13%, $p<0,01$)³⁸. El fármaco se mostró eficaz en los pacientes que siguieron una estrategia invasiva (objetivo primario 9% vs. 10,7%, $p=0,0025$ y mortalidad total 3,9% vs. 5%, $p=0,01$)³⁹ pero aún más en los que siguieron una estrategia conservadora (objetivo primario 12% vs. 14,3%, $p=0,04$, mortalidad total 6,1% vs. 8,2%)⁴⁰. En el caso de los diabéticos⁴¹ y los pacientes con SCACEST⁴², hubo una fuerte tendencia a la superioridad de ticagrelor pero sin alcanzar significación estadística³⁶.

Tabla 2. Principales diferencias entre los estudios TRITON y PLATO.

	TRITON	PLATO
n	13.608	18.624
Población	SCA (incluyendo SCACEST) con PCI programada Síntomas en las 72h previas	Amplia población de SCA (incluyendo SCACEST) Síntomas en las 24h previas
Clopidogrel previo	Excluido	Aceptado
% IAM	26% (18% ICP primaria)	40,5% (todo primarias)
Momento randomización	Tardío. Tras angiografía	Temprano. Antes angiografía
Randomización	Prasugrel: carga 60 mg y 10 mg/día frente a clopidogrel, carga 300 mg y 75 mg/día	Ticagrelor: carga 180 mg y 90 mg/12 horas frente a clopidogrel, carga 300 mg y 75 mg/día
Administración del fármaco	En el intervalo entra la randomización y una hora antes después de la ICP	Inmediatamente tras la randomización
Objetivo primario eficacia	Muerte cardiovascular/IAM/ACV	Muerte cardiovascular/IAM/ACV
Objetivo primario seguridad	Sangrado mayor TIMI excluida cirugía coronaria	Sangrado mayor PLATO

ICP	99% (todos en la randomización)	61% (49% en las 24 h tras la randomización)
Cirugía coronaria	3,2% (0,35% en el ingreso primario)	10,2% (4,5% en el ingreso primario)
Tratamiento médico (no revascularización)	1,1%	34%
Uso GP IIb/IIIa	54%	27%
Seguimiento	Hasta 15 meses	Hasta 12 meses

A modo de conclusión sobre los inhibidores del P2Y12, es importante destacar los cambios en la Guía de Práctica Clínica de SCA de la Sociedad Europea de Cardiología, motivados por la irrupción de los nuevos antiagregantes. Donde tanto prasugrel como ticagrelor en combinación con aspirina, alcanzan una indicación IB. Prasugrel en pacientes con anatomía coronaria conocida, que no hayan sido pretratados con clopidogrel y ticagrelor en cualquier caso de SCA de riesgo moderado o alto, incluidos aquellos que pudieran estar pretratados con clopidogrel; siempre y cuando exista bajo riesgo de sangrado. Mientras que clopidogrel, mantiene su recomendación solo para los casos en que prasugrel o ticagrelor no puedan ser administrados^{43,54}.

Duración del Tratamiento de la doble terapia antiagregante en pacientes con SCA

De acuerdo a los resultados de los ensayos CURE, CREDO, TRITON-TIMI 38 y PLATO, la duración del tratamiento de los inhibidores del receptor P2Y12 recomendada, es de 12 meses para pacientes con SCA sometidos a ICP e implante de stent. Con un mínimo de 1 mes para quienes hayan recibido stents convencionales y de 6 meses para stents farmacoactivos; según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁵⁴. Sin embargo, algunos casos de trombosis muy tardía (>1 año) con los stents farmacoactivos, han generado cierta controversia sobre la duración del tratamiento. Estudios que intentan evaluar los beneficios de la doble terapia antiagregante, durante menos o más de 12 meses de duración, están en curso^{68,69}.

A la fecha, se recomienda individualizar la duración del tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de trombosis del stent, como los pacientes diabéticos, renales y con función ventricular izquierda deprimida; o en pacien-

tes en quienes la trombosis del stent puede conducir a resultados devastadores, como los pacientes con stent en tronco coronario izquierdo, arteria descendente anterior proximal, puentes coronarios con vena safena o stent en múltiples vasos⁷⁰. La duración del tratamiento no solo dependerá del perfil único de cada paciente sino del tipo de stent utilizado. El desarrollo de nuevos dispositivos como los stents biodegradables, también permitirá reducir el tiempo de duración del tratamiento.

Algo muy importante a destacar, es la necesidad de informar a los pacientes y sus médicos tratantes sobre la necesidad de evitar la discontinuidad prematura de la doble terapia antiagregante, la cual siempre debe realizarse bajo la supervisión del cardiólogo tratante.

Inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIa

Los fármacos pertenecientes a este grupo (tirofibán, eptifibatida y abciximab) se consideran los inhibidores más potentes de la agregación plaquetaria⁴⁴. Como queda patente en el clásico metaanálisis de Roffi⁴⁵, en pacientes con SCASEST programados para ICP y tratados con aspirina y heparina, el beneficio de los inhibidores del receptor IIB/IIIa era evidente incluso para un combinado tan importante como muerte e infarto a los 30 días (10,7% vs. 11,5%; $p = 0,037$), especialmente en los pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico (9,3% vs. 11,3%; $RR = 0,82$) y con ICP (11,8% vs. 14,5%; $RR = 0,77$).

Actualmente, cuando la mayoría de los pacientes con SCASEST recibe pretratamiento con aspirina y un inhibidor P2Y₁₂, el beneficio de los GP IIB/IIIa antes de la intervención coronaria es más controvertido. Así, en el estudio ACUITY-Timing⁴⁶ se comparó una estrategia de triple terapia en todos los pacientes, incluyendo un inhibidor IIB/IIIa (dos tercios de los pacientes con eptifibatida y un tercio con tirofibán) antes de la ICP, frente a una estrategia de uso selectivo del GP IIB/IIIa en la sala de hemodinámica (fundamentalmente eptifibatida o abciximab), sin que se encontraran diferencias en muerte, infarto o revascularización a los 30 días (7,1 vs. 7,9%; $p = 0,13$). En el EARLY-ACS⁴⁷, el uso de eptifibatida de manera sistemática y al menos 12 horas antes de la ICP, en comparación con su uso selectivo en la sala de hemodinámica en pacientes con SCASEST, tampoco se demostró beneficioso en el combinado de muerte, infarto, isquemia recurrente o complicación trombótica durante la ICP a 96 horas (11,2 vs. 12,3%; $p = 0,08$). En el ISAR-REACT-2, 2.022 pacientes con SCA

de alto riesgo pretratados con aspirina y 600 mg de clopidogrel fueron randomizados a abciximab o placebo durante la ICP, encontrándose una menor incidencia de muerte, IAM o revascularización a 30 días con abciximab (8,9% vs. 11,9%, $p=0,03$).

Otro aspecto controvertido del uso de inhibidores IIb/IIIa es su combinación con aspirina y uno de los nuevos inhibidores P2Y₁₂. En el estudio TRITON²⁹ un 55% de los pacientes recibió anti IIb/IIIa, teniendo estos pacientes un riesgo superior de sangrado mayor, aunque el uso de los anti IIb/IIIa no incrementó el riesgo de sangrado del grupo de prasugrel respecto a clopidogrel. La adición de anti IIb/IIIa no influyó tampoco en la reducción de la incidencia de muerte, IAM o ACV con prasugrel respecto a clopidogrel⁴⁸. En el PLATO, un 27% recibieron anti IIb/IIIa, y tampoco su adición influyó en la reducción de eventos de ticagrelor respecto a clopidogrel³⁴.

Con todo lo anterior, los fármacos anti IIb/IIIa quedan reflejados en las guías europeas de SCASEST con una indicación IB en caso de PCI compleja (elevación de troponina o trombo visible)⁴³, mientras que en las de SCACEST la indicación es IIa en caso de trombo significativo, enlentecimiento del flujo o complicación trombótica⁵⁰.

Nuevos anticoagulantes en pacientes con SCA sometidos a intervención coronaria percutánea

El tratamiento anticoagulante constituye un pilar fundamental en el manejo del SCA sobre todo cuando se realiza ICP. El avance producido en el desarrollo de estos fármacos se ha traducido en un incremento de su eficacia aunque también en algunos casos ha supuesto un detrimento de seguridad a costa de una mayor frecuencia de hemorragias. De un adecuado balance entre el riesgo y el beneficio dependerá en última instancia el uso apropiado de la anticoagulación en el SCA.

El presente apartado incluye un repaso actualizado de los nuevos anticoagulantes empleados en SCA comenzando por bivalirudina y fondaparinux, dos fármacos de aparición prácticamente coetánea tanto en su desarrollo científico como en su comercialización (aprobados por la EMA en los años 2008 y 2007, respec-

tivamente). Seguidamente se mencionan los datos más relevantes sobre los nuevos inhibidores del factor Xa, rivaroxaban y apixaban, agentes con amplia evidencia en otras áreas de la patología cardiovascular (tratamiento del tromboembolismo pulmonar o prevención de ictus en fibrilación auricular) pero que también cuentan con evidencia reciente en el campo del SCA.

Bivalirudina

Bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina, más estable que la heparina no fraccionada (HNF) por no unirse a proteínas plasmáticas ni ser susceptible de inactivación por agentes externos. Además tiene un cierto efecto antiagregante al inhibir la interacción entre la trombina y las plaquetas.

En el escenario del SCASEST bivalirudina tiene como principal evidencia la aportada por el ensayo clínico ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*). Dicho estudio demostró que la bivalirudina sola en pacientes con SCASEST que se someten a ICP es tan eficaz como un régimen combinado de heparina o bivalirudina más un inhibidor IIb IIIa (frecuencia de eventos con bivalirudina 7,8% vs. 7,3% con heparina + anti IIb IIIa, pNS) aportando además una reducción significativa del sangrado mayor (3,0% vs. 5,7%, $p<0,0001$) que finalmente resulta en un beneficio clínico neto superior en comparación con el tratamiento combinado (10,1% vs. 11,7%, $p=0,014$)⁵¹. Esa es la razón por la que las guías europeas para el manejo del SCASEST recomiendan el uso de bivalirudina como anticoagulante de elección en el SCASEST en que se va a realizar ICP cuando el paciente presenta alto riesgo de sangrado (mujeres, mayores de 75 años, insuficiencia renal o antecedente de hemorragia)⁴³. La Tabla 3 muestra un resumen de los grados de recomendación según las guías europea y americana para los distintos tratamientos anticoagulantes en el SCASEST.

Tabla 3. Estrategia de anticoagulación en SCACEST según las guías de práctica clínica americana (ACC/AHA) y europea (ESC). En la guía europea el anticoagulante de elección es fondaparinux, sobre todo cuando se adopta una estrategia conservadora y/o el riesgo de sangrado es elevado; bivalirudina también se recomienda si el riesgo de sangrado es elevado y no se contempla su administración fuera del escenario invasivo. Las sociedades americanas recomiendan anticoagular con heparina prefiriendo en general enoxaparina salvo en casos en los que se prevea cirugía de revascularización coronaria decantándose entonces por la HNF.

	ESTRATEGIA INVASIVA		ESTRATEG. CONSERVADORA	
	ESC	AHA/ACC	ESC	AHA/ACC
HNF	I-C	(I-A)	I-C	(I-A)
ENOXAPARINA	I-B	I-A	I-B	I-A
FONDAPARINUX	I-A (HNF si ICP)	I-B (HNF si ICP)	I-A	I-B
BIVALIRUDINA	I-B (riesgo sangrado)	I-B	NO	NO

En el terreno del SCACEST, el perfil de eficacia y seguridad de la bivalirudina viene establecido por el estudio HORIZONS-AMI que comparó bivalirudina frente a un régimen combinado de HNF y anti IIb/IIIa en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primario. En este estudio bivalirudina se mostró superior a HNF más anti IIb/IIIa a través de una reducción en la frecuencia de sangrado que se tradujo en un descenso de la mortalidad total tanto a los 30 días (2,1% vs. 3,1%, $p=0,047$) como en el seguimiento a 3 años (5,9% vs. 7,7%, $p=0,03$)⁵²⁻⁵³. Sobre esta evidencia se sientan las bases para recomendar bivalirudina como anticoagulante en el SCACEST tratado con ICP primario con un grado de recomendación IB, por encima de la HNF (recomendación IC) y de la enoxaparina (recomendación IIbB)⁵⁴.

A pesar de la evidencia disponible la utilización de bivalirudina en nuestro país es baja situándose en torno al 25% de todos los procedimientos de ICP según datos del último registro español de actividad de cardiología intervencionista⁵⁵. Una de las principales razones que subyacen a esta supuesta infrautilización del fármaco podría ser el mayor porcentaje de trombosis intrastent observada en el estudio HORIZONS-AMI (0,8% con bivalirudina vs. 0,4% con HNF más anti IIb/IIIa). Este hallazgo se atribuyó a la corta vida media del fármaco (alrededor de 25 minutos), una circunstancia que podría determinar el cese precoz del efecto anticoagulante una vez que finaliza el ICP primario, cuando todavía no ha transcurrido tiempo suficiente como para que el tratamiento antiagregante ejerza un

efecto antitrombótico adecuado capaz de proteger eficazmente de la trombosis intrastent. Por esta razón, últimamente se ha enfatizado en la conveniencia de administrar alguno de los nuevos antiagregantes (prasugrel o ticagrelor) cuando se indica bivalirudina como anticoagulante en el escenario del ICP primario ya que son fármacos con mayor potencia antiagregante y un mecanismo de acción más rápido. Esta idea queda reflejada en el reciente trabajo comunicado por Sousa y cols. en el que se observa como efectivamente, la administración de bivalirudina más prasugrel en el ICP primario reduce la frecuencia de trombosis intrastent aguda y subaguda en comparación con bivalirudina más clopidogrel (0% vs. 4,3% respectivamente, $p=0,08$)⁵⁶.

Determinadas características de la población del estudio HORIZONS-AMI también pueden ayudar a entender la baja utilización de bivalirudina en nuestro medio. Por ejemplo el uso mayoritario de la vía femoral entre los sujetos participantes del estudio que podría influir sobre la diferencia observada en la frecuencia de sangrado en el sentido de magnificarla. Se trata de un argumento simple con una consideración aplicativa clara, si la utilización de la vía radial ha demostrado reducir la frecuencia de complicaciones vasculares incluyendo el sangrado, parece razonable que el uso mayoritario de la vía radial en la población del estudio HORIZONS-AMI pudiera tener un impacto sobre la frecuencia de sangrados equivalente o al menos cercano al que supone la utilización de bivalirudina o dicho de otra forma, de usarse la vía radial de forma mayoritaria sería cuestionable que bivalirudina siguiera aportando beneficio sobre la reducción de sangrado mayor.

Finalmente debe considerarse también el criterio económico pues la incorporación de bivalirudina en el arsenal terapéutico farmacológico del SCA supone de entrada un ligero incremento de precio con respecto al tratamiento previo consistente en HNF y anti IIbIIIa. Sin embargo, tras tener en cuenta la incorporación del beneficio clínico aportado por bivalirudina en el SCA, la intervención se convierte en coste-efectiva situándose en estos términos por encima del tratamiento estándar con HNF y anti IIbIIIa tal y como se pone de manifiesto en el estudio recientemente publicado por Schwenkglens y cols⁵⁷.

Fondaparinux

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa que actúa de una forma indirecta a través de la activación selectiva de la antitrombina III potenciando

la neutralización del factor Xa. A las dosis habituales en su uso clínico (2,5 mg cada 24 h) presenta un efecto anticoagulante algo menor que el tratamiento con HNF o enoxaparina tal y como se desprende de los resultados obtenidos en estudios *in vitro*⁵⁸. Esta propiedad parece traducirse en una reducción del riesgo de sangrado sin menoscabo de la eficacia resultando por ello en última instancia en un aumento del beneficio clínico neto.

En SCASEST fondaparinux ha demostrado ser no inferior a enoxaparina en términos de frecuencia de muerte, infarto de miocardio o isquemia recurrente (5,8% con fondaparinux vs. 5,7% con enoxaparina, pNS) observándose además una menor frecuencia de sangrado mayor (2,2% vs. 4,1%, $p<0,001$) conducente a una reducción de la mortalidad en el seguimiento (5,8% vs. 6,5%, $p=0,05$)⁵⁹. Como contrapartida, los pacientes tratados con fondaparinux experimentaron una mayor frecuencia de trombosis del catéter (0,9% vs. 0,4%), cuestión que posteriormente se ha analizado en el estudio OASIS 8 en el que se establece que dicha complicación podría evitarse mediante la administración de un bolo adicional de HNF en el momento del ICP⁶⁰.

Con la evidencia disponible, fondaparinux se sitúa como anticoagulante de primera línea en el tratamiento del SCASEST siendo recomendación IA (tratamiento anticoagulante de elección) según las guías europeas y IB según las directrices marcadas por las sociedades americanas ACC y AHA en las que todavía se sigue dando prioridad a enoxaparina o HNF como tratamiento anticoagulante de elección en el SCASEST (recomendación IA)⁶¹ (ver Tabla 3).

Fondaparinux también se ha evaluado en el SCACEST. El estudio OASIS 6 demostró que fondaparinux aportaba un beneficio estadísticamente significativo en la frecuencia de muerte o reinfarto frente al régimen de HNF, sin embargo este beneficio solo se observó en pacientes manejados de forma conservadora en los que no se realizó ICP primario, a diferencia de los pacientes tratados mediante ICP primario donde fondaparinux se relacionó con un exceso de complicaciones durante el procedimiento consistentes en una mayor frecuencia de trombosis del catéter⁶². Por este motivo, la recomendación de fondaparinux en el SCACEST queda restringida a la estrategia conservadora desaconsejándose formalmente su uso como tratamiento anticoagulante en el SCACEST con ICP primario (recomendación IIIB).

Inhibidores del factor Xa

- **Rivaroxaban.** Rivaroxaban es otro inhibidor selectivo del factor Xa al igual que fondaparinux, aunque a diferencia de este ejerce su efecto de forma directa sobre el factor de coagulación Xa, tanto libre como unido al coágulo. Cuenta con una amplia evidencia en diversas áreas de la medicina cardiovascular como son la prevención de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o del ictus en la fibrilación auricular no valvular.

En el contexto del SCA, rivaroxaban surge como una nueva opción terapéutica añadida a la doble terapia antitrombótica estándar. No directamente relacionado con el escenario del ICP sino como prevención secundaria de eventos recurrentes en pacientes quienes han sufrido un SCA. Su perfil de eficacia y seguridad, ha sido analizado en dos grandes ensayos clínicos. Donde rivaroxaban a bajas dosis, en combinación con solo ácido acetilsalicílico o con ácido acetilsalicílico y una tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel), ha demostrado reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes y mortalidad.

El primero de estos estudios es el ATLAS ACS TIMI 46, en el que se observó como la administración de rivaroxaban en pacientes que habían sufrido un SCA aportaba una reducción significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares aunque con exceso de sangrado en comparación con placebo⁶³. Un aspecto interesante de este trabajo es el análisis preciso que se hace de las distintas posologías de rivaroxaban encontrándose como a partir de la dosis de 5 mg dos veces al día el exceso de sangrado anula el beneficio clínico neto. El segundo estudio, el ATLAS 2 ACS TIMI 51, valoró nuevamente el perfil del fármaco con las posologías consideradas más seguras, 2,5 y 5 mg dos veces al día. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad y de los eventos isquémicos (8,9% vs. 10,7%) que incluía además una reducción relativa del 35% en la frecuencia de trombosis intrastent (2,3% vs. 2,9%, $p=0,02$), y aunque todavía seguía observándose un exceso de hemorragias mayores (2,1% vs. 0,6%, $p<0,001$) e intracraneales (0,6% vs. 0,2%, $p=0,009$) no se encontraron diferencias en la frecuencia de muerte por hemorragia (0,3% vs. 0,2%, $p=0,66$)⁶⁴. La administración de rivaroxaban se iniciaba cuando se interrumpía la terapia anticoagulante por vía parenteral. La posología con mejor relación riesgo-beneficio fue la de 2,5 mg dos veces al día. Ambos estudios fueron realizados solo con ácido acetilsalicílico y/o tienopiridinas, por lo cual su uso concomitante con los nuevos antiagregantes orales como prasugrel o ticagrelor no se recomienda.

Con fecha 21 de marzo de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aprueba la indicación de rivaroxaban 2,5 mg, dos veces al día para pacientes con SCA, estableciéndose como triple terapia antitrombótica a largo plazo en pacientes con bajo riesgo de sangrado. Sin embargo, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aún evalúa la indicación en este contexto ⁶⁵. Su incorporación en las guías de práctica clínica se prevé para un futuro cercano no solo como prevención secundaria tras un SCA sino también como medida encaminada a reducir el riesgo de trombosis intrastent.

- **Apixaban.** Apixaban es un nuevo anticoagulante oral que también actúa mediante la inhibición directa del factor Xa. El estudio APRAISE evaluó la adición de distintas posologías de apixaban al tratamiento antiagregante convencional en pacientes con SCA observándose globalmente una tendencia hacia menor frecuencia de eventos isquémicos en el grupo de apixaban con la contrapartida del exceso en la frecuencia de sangrados⁶⁶. Con la información preliminar del APRAISE se puso en marcha el APRAISE 2, diseñado para demostrar superioridad de apixaban frente a placebo. El ensayo fue interrumpido precozmente debido a un aumento de eventos de sangrado mayor con apixaban incluyendo el sangrado intracraneal y el mortal (1,3% con apixaban vs. 0,5% con placebo, $p=0,001$) sin observarse por otro lado una clara reducción de los eventos isquémicos recurrentes (7,5% con apixaban vs. 7,9% con placebo, $p=0,51$)⁶⁷.

Estos resultados inicialmente desfavorables para apixaban en SCA impedirán muy probablemente su aprobación con la indicación de prevención secundaria tras un SCA. Sin embargo, debe reconocerse que podrían estar influenciados por una inapropiada definición de la posología del fármaco para esta indicación ya que mientras que la dosis de rivaroxaban en prevención secundaria tras un SCA equivale a la cuarta parte de la utilizada para prevención de ictus en fibrilación auricular, la posología de apixaban es exactamente la misma para las dos indicaciones (5 mg cada 12 horas) siendo por ello esperable y lógica una mayor frecuencia de sangrados en la indicación de SCA pues a un mismo nivel de anticoagulación se le añade además el tratamiento antiagregante. A pesar de ello, el hecho de no ver compensado el exceso de sangrado por una mayor reducción de los eventos isquémicos invita a suponer la existencia de ciertas diferencias ya sea en el efecto anticoagulante de apixaban en comparación con otros inhibidores del factor Xa o en el perfil de riesgo de los pacientes con SCA frente a otros escenarios de la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

- ¹ Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991 Sep 3; 68 (7): B28-35.
- ² Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 2022-603.
- ³ Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/ AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e44-1224.
- ⁴ Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-455.
- ⁵ Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e426-579.
- ⁶ Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of hemostasis. En: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, editores. *Hemostasis and thrombosis*. 4.a ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 3-16.
- ⁷ Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; 290: 495-7.
- ⁸ Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
- ⁹ Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I. Acetylation of a particulate protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624-32.
- ¹⁰ ISIS-2 Trial Investigators. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60

- ¹¹ Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [published erratum appears in *BMJ* 2002 Jan 19; 324 (7330): 141]. *BMJ* 2002 Jan 12; 324(7329): 71-86.
- ¹² CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
- ¹³ Vachhani R, Bouhaidar D, Zfass A, et al. Critical appraisal of a fixed combination of esomeprazole and low dose aspirin in risk reduction. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 287-92.
- ¹⁴ Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
- ¹⁵ Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98 (16): 1597-603.
- ¹⁶ Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71
- ¹⁷ Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
- ¹⁸ Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999; 281: 806-10.
- ¹⁹ Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002133.
- ²⁰ Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
- ²¹ Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.

- 22 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
- 23 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-1621.
- 24 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
- 25 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224-1232.
- 26 Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-1243.
- 27 Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Platelet adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 60-76.
- 28 Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007; 153:66e9-16.
- 29 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
- 30 Kaul S, Shah PK, Diamond GA. Abstract 4014: timing of benefit with prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: reanalysis of TRITON-TIMI 38 results. *Circulation* 2008; 118 (Suppl):S818-S819.
- 31 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.

- ³² Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
- ³³ Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1852-1856.
- ³⁴ Wallentin L, Becker RC, Budai A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- ³⁵ Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124: 544-54.
- ³⁶ Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672-84.
- ³⁷ James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056-67.
- ³⁸ James SK, Storey RF, Khurmi N, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes with prior history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914-21.
- ³⁹ Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
- ⁴⁰ James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011 Jun 17; 342: d3527.
- ⁴¹ James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31: 3006-16.
- ⁴² Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131-41.

- 43 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
- 44 Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet*. 1999;353:227-31.
- 45 Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-8.
- 46 Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. The ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
- 47 Giugliano R, White J, Bode C, Armstrong P, Montalescot G, Lewis B, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
- 48 Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531-1538.
- 49 O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678-685.
- 50 Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
- 51 Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
- 52 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
- 53 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. [Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting](#)

- stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2193-204.
- ⁵⁴ Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ⁵⁵ Diaz FJ, de la Torre JM, Sabaté M, et al. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2011) *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65 :1106-16 - Vol. 65 Núm.12.
- ⁵⁶ Rangel Sousa D, Parejo Matos J, Cabeza Letrán L, et al. Estudio comparativo entre bivalirudina más clopidogrel y bivalirudina más prasugrel en pacientes con intervencionismo coronario percutáneo primario mediante “matched propensity score”. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 3:48.
- ⁵⁷ Schwenkglens M, Toward TJ, Plent S, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012 Apr;98(7):544-51.
- ⁵⁸ Ben-Had-Khalifa S, Hezard N, almawi WY, et al. Differential coagulation inhibitory effect of fondaparinux, enoxaparin and unfractionated heparin in cell models of thrombin generation. 2011 Jul;22(5): 69-73.
- ⁵⁹ Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
- ⁶⁰ Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339-1349.
- ⁶¹ Jneid H, Anderson JL, Wright R. S, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875-910.
- ⁶² Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.

- ⁶³ Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):29-38.
- ⁶⁴ Mega J.L, Braunwald E, Wiviott S.D, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012 January 5; 366:9-19.
- ⁶⁵ Krantz MJ, Kaul S. ATLAS ACS-TIMI 51 and Missing Data. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 6. doi:pii: S0735-1097(13)02164-5. 10.1016/j.jacc.2013.05.024. [Epub ahead of print].
- ⁶⁶ Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2877-85.
- ⁶⁷ Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708.
- ⁶⁸ Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, Iijima R, Massberg S, Neumann FJ, ten Berg JM, Schömig A, Kastrati A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Investigators. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):620-4.e2.
- ⁶⁹ Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Bangalore S, Cutlip DE, Pencina M, Massaro JM. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1035-41
- ⁷⁰ Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. *JAMA*. 2013 Jul 10;310(2):189-98.

MANEJO DE LOS ANTITROMBÓTICOS EN POBLACIONES ESPECIALES

Dr. Francisco Marín

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

NOTA: El presente capítulo se ha basado fundamentalmente en las Guías Europeas del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (versión 2011)¹ y con elevación del segmento ST (versión 2012)². Así como en el capítulo *Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome*, de Sinnaeve PR, Van de Wer FJ. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford University Press 2011³.

En la arteriosclerosis se ha demostrado una activación de las plaquetas y un estado protrombótico, los cuales contribuyen a la progresión de la enfermedad e incrementan el riesgo de desarrollo de un síndrome coronario agudo (SCA)¹⁻⁴. En la fisiología del SCA, es fundamental la formación de un trombo, que interfiere en el flujo sanguíneo coronario tras la ruptura o erosión de una placa arteriosclerótica. Los fármacos antitrombóticos han mostrado una mejoría en el pronóstico. La medicación antitrombótica puede actuar por tres mecanismos fundamentales:

- Inhibiendo el funcionalismo plaquetario (agentes antiagregantes plaquetarios).
- Inhibiendo la formación de fibrina (agentes anticoagulantes).
- Acelerando la lisis del trombo ya formado (medicación trombolítica).

No se debe olvidar que todo tratamiento antitrombótico condiciona un riesgo hemorrágico asociado, que conlleva un incremento de la morbimortalidad⁵. En los últimos años se ha reconocido la mejoría del pronóstico con la indicación de intervencionismo coronario a un mayor número de pacientes^{1,2}. Sin embargo, muchos de ellos presentan gran comorbilidad, lo que incrementa el riesgo de hemorragia. Por todo ello, se debe indicar el mejor tratamiento antitrombótico para cada paciente y situación. Se muestran a continuación una serie de factores que podrían influir en la elección del fármaco antitrombótico.

Pacientes ancianos

Los pacientes ancianos, que arbitrariamente podrían ser considerados aquellos mayores de 75 años, representan un porcentaje importante en las diferentes series, llegando por lo general a más del 30%. Desafortunadamente, suelen estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos, por lo que los resultados obtenidos en la práctica clínica diaria no siempre son los esperados⁶. Los pacientes ancianos muestran una alta prevalencia de comorbilidades, en particular daño hepático, insuficiencia renal, anemia o bajo peso, lo que condiciona una gran fragilidad. La edad se asocia a un mayor riesgo y a un peor pronóstico. Además se asocia a un incremento del riesgo de sangrado con el uso de los diferentes fármacos antitrombóticos, y de una forma claramente relacionada con el deterioro de la función renal que hace que muchas veces los fármacos estén sobredosificados.

No existen muchas publicaciones donde se analicen los fármacos específicamente en población anciana. Entre ellas, hemos de destacar, como prasugrel 5 mg al día conseguía una mayor inhibición plaquetaria que clopidogrel 150 mg al día⁷. El ensayo TRILOGY, sin embargo, no ha demostrado una reducción de eventos tromboticos en pacientes en los que inicialmente se planteó un tratamiento no invasivo. Sin embargo, en este estudio, usó dosis menores de prasugrel en los de edad avanzada o bajo peso, la tasa de sangrado severo e intracraneal no difirió al compararlo con clopidogrel⁸. Tampoco se encontraron diferencias relativas a la edad en el ensayo PLATO, al comparar ticagrelor con clopidogrel, ni en eficacia ni en el objetivo de seguridad⁹. Mientras que en otro ensayo no se demostró beneficio clínico con el uso del Abciximab, un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, al contrario que en población más joven¹⁰.

Por otra parte, un subestudio del ensayo ACUITY, mostró como la bivalirudina se asoció con una reducción de la tasa de sangrado mayor y menor, independientemente de la edad de los pacientes¹¹.

Sin embargo, la mayoría de los estudios, o bien no muestran un análisis específico en pacientes ancianos, o bien, no tienen potencia suficiente para demostrar un posible efecto beneficioso en esta población.

Diabetes mellitus

Más del 20% de los pacientes con un SCA padece diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos suelen ser mayores, con mayor frecuencia mujeres y muestran mayor comorbilidad, como peor función renal, factores todos ellos que se asocian todos ellos a un peor pronóstico. Además, La diabetes es un predictor independiente de mortalidad¹² y de reestenosis y trombosis del stent¹³. Dado que la diabetes condiciona un mayor riesgo, se recomienda una terapia farmacológica más agresiva, así como un manejo usualmente invasivo¹. Sin embargo, diferentes registros han mostrado que los pacientes diabéticos son tratados de una forma menos adecuada que los no diabéticos, siendo revascularizados y recibiendo la medicación antirombótica recomendada con menor frecuencia. Los datos en la literatura sobre el beneficio del control metabólico estricto durante el episodio agudo¹⁴, aunque si se ha observado una reducción en la hiperreactividad plaquetaria¹⁵.

Aunque no hay recomendación de que el régimen de fármacos antitrombótico sea diferente en diabéticos, sin embargo, los resultados de los algunos ensayos sugieren que el efecto de alguno de los fármacos es diferente en la población diabética. El estudio OPTIMUS evaluó el efecto del incremento de dosis con clopidogrel (150 mg) versus la dosis estándar en pacientes diabéticos¹⁶. Demostró una mayor inhibición plaquetaria con 150 mg. Sin embargo, en el ensayo CURRENT/OASIS-7, el incremento de dosis del clopidogrel no mostró una reducción de eventos tromboticos con respecto a la dosis estándar¹⁷.

Por otra parte, el ensayo TRITON, comprando prasugrel con clopidogrel, mostró un mayor beneficio en la reducción del objetivo primario en diabéticos (12,2 vs. 17%; HR 0,70, $p < 0,001$) que en población no diabética (9,2 vs. 10,6%, HR 0,86, $p = 0,02$). El beneficio se observó tanto en los pacientes diabéticos con terapia con insulina (HR 0,63, $p = 0,009$), como sin ella (HR 0,74, $p = 0,009$)¹⁸. De forma importante, no se encontró una mayor incidencia de sangrado (2,6 vs. 2,5%) entre prasugrel y clopidogrel en pacientes diabéticos. Adicionalmente, se redujo de forma muy marcada la incidencia de trombosis del stent, tanto en los pacientes diabéticos globalmente (2,0 vs. 3,6%, HR 0,52, $p = 0,007$), como en los tratados con insulina (1,8 vs. 5,7%, HR 0,31, $p = 0,008$).

En un subestudio del ensayo clínico PLATO, ticagrelor mostró una reducción en el objetivo primario en los pacientes con elevación de la hemoglobina glicosilada

al compararlo con clopidogrel (8,5 vs. 11,4%, HR 0,75 p= 0,004)¹⁹. En la población global de diabéticos se observó una tendencia a mostrar una reducción en el evento primario al comparar ticagrelor con clopidogrel (HR 0,88), sin mostrar diferencias con respecto a la población no diabética. Además se encontró una reducción en el objetivo primario en aquellos que tenían una elevación en la hemoglobina glicosilada con ticagrelor vs. clopidogrel.

Un metaanálisis sobre 6 ensayos clínicos han evaluado el beneficio del uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el SCA, objetivando una reducción de la mortalidad a los 30 días del 22% en pacientes diabéticos (4,6% vs. 6,2%; p= 0,007), mientras que no se observaron diferencias en la supervivencia en los no diabéticos²⁰. Sin embargo, existen dudas sobre su vigencia actual, dado que actualmente se recomienda el uso de regímenes más potentes con fármacos antiplaquetarios orales. De hecho, un ensayo más reciente, ISAR-SWEET, no mostró reducción de la mortalidad al año al comparar abciximab vs. placebo en diabéticos, tras el tratamiento con dosis de carga de 600 mg de clopidogrel al menos 2 horas antes del cateterismo cardiaco²¹. Mientras, el ensayo ISAR-REACT 2 mostró una reducción de eventos adversos con abciximab vs. placebo en pacientes con SCA de alto riesgo en pacientes pretratados con dosis de 600 mg de carga de clopidogrel²². Sin embargo, solo en aquellos con elevación de troponinas, incluyendo los pacientes diabéticos. Por todo ello, el uso de inhibidores de la Gp no parece indicado de forma rutinaria antes de la coronariografía en diabéticos desde el uso de antiplaquetarios orales a mayores dosis o más potentes, sino solo en los pacientes de alto riesgo^{1,23}.

Deterioro de la función renal

El deterioro de la función renal es muy prevalente entre los pacientes con un SCA. Se estima que más del 30% de los pacientes presentan insuficiencia renal. A pesar que este tipo de pacientes está infrarrepresentado en los ensayos, deberíamos seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se debe prestar especial atención al mayor riesgo de sangrado, relacionado en muchas ocasiones con la sobredosificación, fundamentalmente en relación a los anticoagulantes y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En muchos fármacos deberemos ajustar las dosis, o incluso en ocasiones están contraindicados, como se representa en la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones de uso de los fármacos antitrombóticos en la insuficiencia renal.

Fármaco	Recomendación
Clopidogrel	No hay datos en pacientes con insuficiencia renal
Prasugrel	No necesita ajuste de dosis, incluso en los pacientes con insuficiencia renal avanzada
Ticagrelor	No necesita ajuste de dosis. No hay datos en pacientes en diálisis.
Enoxaparina	Reducir dosis a 1 mg/kg una vez al día en caso de insuficiencia renal avanzada (aclaramiento <30 ml/min). Considerar monitorizar la actividad anti-Xa
Fondaparinux	Contraindicado en insuficiencia renal avanzada (aclaramiento <20 ml/min). Es el fármaco de elección en insuficiencia renal moderada (30-60 ml/min)
Bivalirudina	En insuficiencia renal moderada (30-60 ml/min) se debería pautar una perfusión de 1,75 mg/kg/h. Si el aclaramiento es <30 ml/min, reducir la infusión a 1 mg/kg/h. No es necesario reducir el bolo. Si el paciente está en hemodiálisis se deberá reducir a 0,35 mg/kg/h
Abciximab	No hay recomendaciones específicas. Se deberá valorar el riesgo hemorrágico cuidadosamente
Eptifibatide	Se deberá reducir la infusión a 1 mcg/kg/min si el aclaramiento es <50 ml/min. Se contraindica su uso si el aclaramiento es < 30 ml/min
Tirofiban	Se requiere reducir el bolo y la perfusión un 50% si el aclaramiento es < 30 ml/min

Tomado de las guías europeas sobre SCA sin elevación del segmento ST¹.

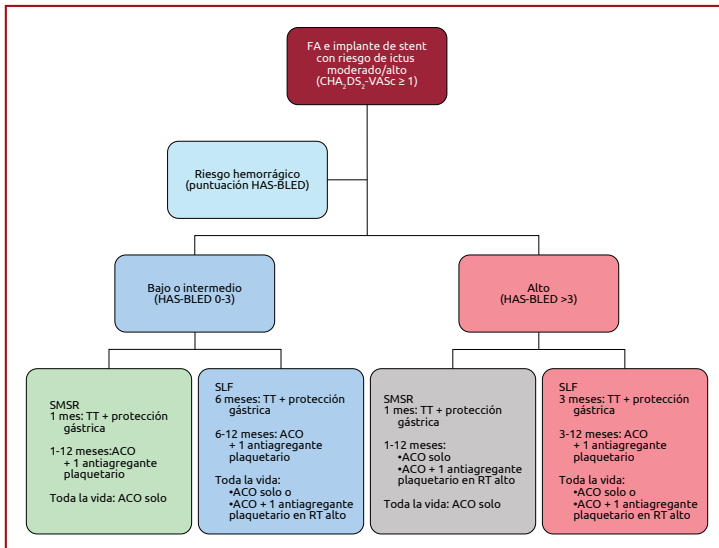
iv: intravenosa; mg: miligramos; mcg: microgramos; kg: kilogramo; min: minuto; h: hora; ml: mililitro

Efectivamente la elección del mejor fármaco a la dosis idónea, podría llevar consigo una reducción del elevado riesgo hemorrágico observado²⁴. Así en la insuficiencia renal severa se podría recomendar el uso de la heparina no fraccionada, ya que ofrece ciertas ventajas teóricas, puede ser fácilmente monitorizada gracias al aPTT y su efecto puede ser rápidamente neutralizado en caso de sangrado. Fondaparinux tiene un perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal mayor que enoxaparina, como se mostró en el ensayo OASIS 5²⁵. Mientras que bivalirudina en monoterapia, redujo el riesgo de sangrado mayor en pacientes con SCA y deterioro de la función renal de alto riesgo²⁶. Clopidogrel demostró el beneficio de la doble antiagregación tras un SCA²⁷. Por otra parte, ticagrelor mostró en este tipo de pacientes una reducción de eventos sin incremento significativo del riesgo hemorrágico²⁸.

Fibrilación auricular

Aproximadamente un 10% de los pacientes que sufren un SCA tienen indicación de tratamiento anticoagulante a largo plazo, fundamentalmente por fibrilación auricular con alto riesgo embólico. Esta población tiene un alto riesgo trombótico y hemorrágico²⁹. Aunque no hay estudios aleatorizados, diferentes estudios observacionales han demostrado consistentemente el beneficio del uso del tratamiento anticoagulante en estos pacientes, incluso con una reducción de la mortalidad. Si bien la triple terapia, con doble antiagregación más anticoagulación oral se asocia a un incremento del riesgo hemorrágico, se han publicado dos documentos de consenso que recomiendan acortar el máximo tiempo posible la triple terapia, reduciendo el tiempo con doble antiagregación^{30,31}. Además dichos consensos dan diferentes recomendaciones para reducir el riesgo hemorrágico. Entre ellas se debe destacar utilizar el acceso radial en la coronariografía, evitar el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, evitar el uso de stent recubierto o establecer el objetivo del INR en el rango bajo. En este sentido un reciente artículo revisa las mejores opciones terapéuticas en este tipo de pacientes, que se muestran en resumen en la Figura 1³².

Figura 1. Recomendaciones sobre el uso de fármacos antitrombóticos en los pacientes con fibrilación auricular sometidos a intervencionismo coronario (Ruiz-Nodar JM et al. Rev Esp Cardiol 2013; 66: 12-18).



Sangrado mayor

El sangrado es una complicación extremadamente importante en los pacientes con SCA, que se asocia a un incremento de la mortalidad³³. Un problema muy importante ha sido la falta de una definición universal de sangrado, con la dificultad a la hora de poder comparar la incidencia de sangrado entre los diferentes estudios. Los predictores de sangrado más consistentes son la edad, el sexo femenino, los antecedentes de sangrado, la hemoglobina basal, la diabetes, la insuficiencia renal y el uso concomitante de varios fármacos antitrombóticos³⁴. Diferentes medidas han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de sangrado, como la elección de fármacos con mejor perfil de seguridad, la idoneidad de la dosis, la reducción de la duración del tratamiento, el uso adecuado de cada fármaco antitrombótico y el acceso radial en el cateterismo³⁵. Dado que casi la mitad del sangrado espontáneo es de origen gastrointestinal, se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones en todos los pacientes con SCA. Muchos tipos de sangrado no precisan modificación del tratamiento antitrombótico, como los sangrados menores o los que se pueden controlar con medidas locales. Por el contrario, otros sí que precisan su discontinuación o incluso la reversión del efecto del fármaco¹. La protamina puede revertir el efecto de la heparina no fraccionada, y en menor medida el de las heparinas de bajo peso molecular. Bivalirudina, al tener una media muy corta, no suele ser necesario revertir su efecto, mientras que en el caso de fondaparinux se puede hacer mediante factor VIIa. No hay antídotos para los fármacos antiplaquetarios, y la infusión de concentrados de plaquetas es la mejor opción. Ticagrelor, entre los antiplaquetarios orales, y tirofiban y eptifibatide, entre los antiplaquetarios intravenosos, son los fármacos que muestran un mejor perfil en el caso de alto riesgo hemorrágico, dado su menor vida media. Los fármacos antitrombóticos no deberían reintroducirse hasta pasadas al menos 24 horas del control de una hemorragia mayor o amenazante para la vida¹. Se ha demostrado que la transfusión en caso de sangrado puede llevar efectos deletéreos. De ahí que se recomiende ser restrictivo a la hora de indicar una transfusión. Así, de forma general, deberemos mantener una actitud conservadora en aquellos pacientes con valores de hemoglobina superiores a 7 g/dL y estabilidad hemodinámica, con un valor de hemoglobina objetivo de 9-10 g/dL¹. No se aplican estas restricciones a los pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico³⁶.

Trombocitopenia inducida

Se define como trombocitopenia inducida al descenso del recuento plaquetario por debajo de 100.000/microL o a una caída >50% sobre las cifras basales¹. Se considera severa cuando el recuento baja de 20.000/microL. Dos tipos de fármacos son los causantes con mayor frecuencia, la heparina y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Aparece hasta en el 15% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada, mientras que es excepcional en las de bajo peso molecular. La unión de la heparina no fraccionada al factor 4 plaquetario puede desencadenar trombocitopenia inducida, una complicación de gran morbimortalidad por su alto riesgo trombótico y hemorrágico³. El inicio de este cuadro suele acaecer en los días 5-14 del inicio del tratamiento, y si no se lleva a cabo una retirada temprana de la heparina y anticoagulación con otros fármacos (inhibidores directos de la trombina), aparecen episodios trombóticos en 30-50% de pacientes. No se deben administrar concentrados de plaquetas por el riesgo de desencadenar una trombosis. Se han desarrollado diferentes técnicas antigénicas y funcionales para detectar la presencia de anticuerpos responsables de la trombocitopenia asociada a la heparina³⁷. En la Tabla 2 se recomiendan las medidas a realizar ante la aparición de trombocitopenia.

Tabla 2. Recomendaciones ante la aparición de trombocitopenia. Tomado de las guías europeas de SCA con elevación del segmento ST².

Recomendaciones	Clase	Nivel
Interrupción inmediata del inhibidor de la Gp y/o heparina (HNF o HBPM) en el caso de trombocitopenia significativa (<100.000/mcL o caída >50% en el recuento plaquetario) durante el tratamiento	I	C
Se recomienda transfusión de concentrados de plaquetas (con o sin suplemento de fibrinógeno con plasma fresco o crioconcentrados) en el caso de sangrado y trombocitopenia severa (<10.000/mcL) inducida por inhibidores de la Gp	I	C
Se indica la interrupción de heparina (HNF o HBPM) en el caso de que se documente o sospeche trombocitopenia inducida por heparina. Debería ser reemplazada por un inhibidor directo de la trombina en el caso de complicaciones trombóticas	I	C
Se recomienda el uso de anticoagulantes con bajo o mínimo riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (fondaparinux o bivalirudina) o la administración breve de heparina (HNF o HBPM) para evitar la aparición de esta complicación	I	C

HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular, Gp: inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa; mcL: microlitro

La trombocitopenia inducida por los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa ocurre entre el 0,5 y el 5,6% de los pacientes. Suele cursar de forma asintomática. Si el recuento baja de 10.000/microL se recomienda la suspensión del fármaco, así como de otros potencialmente relacionados, como las heparinas. Las transfusiones de plaquetas o de plasma fresco congelado, o incluso concentrados de fibrinógeno, son las posibles opciones terapéuticas¹.

Conclusiones

Disponemos de diversos fármacos antitrombóticos, y debemos conocer sus características, sus ventajas e inconvenientes para tratar a cada paciente con la mejor opción. La incidencia de sangrado se está reduciendo, a pesar del uso de fármacos antitrombóticos más potentes, lo que indica el mayor cuidado que se está haciendo para prevenir esta complicación. Hemos de destacar que muchos de los pacientes que vemos en la práctica clínica apenas fueron incluidos en los grandes ensayos clínicos de los nuevos fármacos antitrombóticos. Por todo ello, el sentido común es fundamental en el tratamiento de los pacientes con importantes comorbilidades.

Bibliografía

- ¹ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. 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 per-

- sistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999-3054.
- ² Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, Van't Hof A, Widimsky P, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Hasdai D, Astin F, Aström-Olsson K, Budaj A, Clemmensen P, Collet JP, Fox KA, Fuat A, Gustiene O, Hamm CW, Kala P, Lancellotti P, Maggioni AP, Merkely B, Neumann FJ, Piepoli MF, Van de Werf F, Verheugt F, Wallentin L. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-2619.
 - ³ Sinnaeve PR, Van de Werf FJ. Fibrinolytic, antithrombotic, and antiplatelet drugs in acute coronary syndrome. En Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckxx P, Zahger D. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford University Press 2011.
 - ⁴ Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-2494.
 - ⁵ Erdem G, Fletcher M. Evaluación del riesgo de hemorragia en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 4-6.
 - ⁶ Dauerman HL, Bhatt DL, Gretler DD, French PA, Smyth SS, Becker RC. Bridging the gap between clinical trials of antiplatelet therapies and applications among elderly patients. *Am Heart J*. 2010; 159: 508-517.
 - ⁷ Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Plakomyti TE, Theodoropoulos KC, Mavronasiou E, Damelou A, Hahalis G, Davlouros P. Pharmacodynamic effect of prasugrel 5 mg vs clopidogrel 150 mg in elderly patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. *Am Heart J*. 2013; 165: 73-79.
 - ⁸ Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cintează M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY

- ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1297-1309.
- ⁹ Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L; PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 680-688.
 - ¹⁰ Ndrepepa G, Kastrati A, Mehili J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006;m 114: 2040-2046.
 - ¹¹ Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, Feit F, White HD, Pollack CV Jr, Hoekstra J, Gersh BJ, Stone GW, Ohman EM. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1021-1030.
 - ¹² Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765-775.
 - ¹³ Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 2748-2757.
 - ¹⁴ De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010; 31: 1557-1564.
 - ¹⁵ Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle-Pascual A, Núñez-Gil I, Macaya C, Fernández-Ortiz A. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study ('Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo'). *Heart*. 2011; 97: 803-809.
 - ¹⁶ Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, Zenni MM, Guzman LA, Bass TA, Costa MA. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115 :708-716.
 - ¹⁷ Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel

- and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-1243.
- ¹⁸ Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-1636.
- ¹⁹ James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006-3016.
- ²⁰ Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 2767-2771.
- ²¹ Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004; 110: 3627-3635.
- ²² Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295: 1531-1538.
- ²³ Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-813.
- ²⁴ Spinler SA, Mahaffey KW, Gallup D, Levine GN, Ferguson JJ, Rao SV, Gallo R, Ducas J, Goodman SG, Antman E, White HD, Biasucci L, Becker RC, Col JJ, Cohen M, Harrington RA, Califf RM; SYNERGY Trial Investigators. *Int J Cardiol* 2010; 144: 36-41.

- ²⁵ Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464-1476.
- ²⁶ Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane AJ, Kim YH, Feit F, Manoukian S, Moses JW, Ebrahimi R, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, Dangas GD, Stone GW. Impact of chronic kidney disease on early (30-day) and late (1-year) outcomes of patients with acute coronary syndromes treated with alternative antithrombotic treatment strategies: an ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 748-757.
- ²⁷ Keltai M, Tonelli M, Mann JF, Sitkei E, Lewis BS, Hawken S, Mehta SR, Yusuf S; CURE Trial Investigators. Renal Function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 312-318.
- ²⁸ James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010; 122: 1056-1067.
- ²⁹ Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdés M, Lip GY. 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* 2008; 51: 818-825.
- ³⁰ Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 13-28.
- ³¹ Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 572-584.
- ³² Ruiz-Nodar JM, Marín F, Lip GY. Antithrombotic management and type of stent in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 12-18.

- ³³ Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-782.
- ³⁴ Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB, Ohman EM, Stone GW. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1362-1368.
- ³⁵ Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 1960-1970.
- ³⁶ Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002042.
- ³⁷ Hess CN, Becker RC, Alexander JH, Lopes RD. Antithrombotic therapy in heparin-induced thrombocytopenia: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34: 552-561.

CAPÍTULO 5

PAPEL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SCA

(Dr. José Alberto San Román)

ECOCARDIOGRAFÍA BASAL

Dr. Roman J. Arnold

*Responsable del Área Imagen Cardíaca del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Coordinador ICICORELAB
Hospital Clínico Universitario (Valladolid)*

Introducción. Ecocardiografía en el manejo del dolor torácico

Para la valoración del paciente con dolor torácico agudo, el ecocardiograma transtorácico (ETT) se ha mostrado de gran utilidad y su uso en los servicios de cardiología y en los de urgencias ha crecido de forma importante en los últimos años. En caso de un electrocardiograma no diagnóstico o con cambios inespecíficos, el ETT ofrece la posibilidad de la valoración del paciente con dolor torácico agudo y permite aclarar el diagnóstico diferencial de forma rápida y eficaz a pie de cama del paciente.

Debido a la evolución técnica de los ecógrafos y con ella el reducido tamaño de los aparatos, con todas las herramientas de la ecocardiografía moderna disponibles, el manejo de estos aparatos hoy día resulta ser una herramienta diagnóstica que muestra alta sensibilidad y eficacia en manos del ecografista experto.

En los últimos años hay ecógrafos disponibles del tamaño de un teléfono móvil (ecógrafo de bolsillo) que hacen el uso todavía más fácil y rápido. Estos dispositivos hay que utilizarlos con cautela y no sobreestimar las posibilidades diagnósticas de esta técnica, ya que se recomienda su uso solo como complemento al examen físico y como cribaje en el entorno de urgencias¹, sin poder sustituir un estudio ecocardiográfico completo.

El ecocardiograma en el diagnóstico diferencial del dolor torácico agudo

En el diagnóstico diferencial del dolor torácico agudo el ecocardiograma da información importante en varias patologías graves y facilita así el rápido y correcto diagnóstico y con ello el tratamiento adecuado.

Trombembolismo pulmonar

En el tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, el dolor torácico brusco, junto con la disnea es uno de los síntomas más frecuentes. El electrocardiograma puede mostrar alteraciones que simulen isquemia miocárdica mientras el ETT nos permite diferenciar en muchas ocasiones el origen de los síntomas. Los signos ecocardiográficos más frecuentes en el TEP son una dilatación del ventrículo derecho, una disfunción sistólica del ventrículo derecho y una elevación no severa de la presión sistólica pulmonar calculada con un espectro doppler. De hecho, un hallazgo ecocardiográfico muy específico de TEP es el signo 60/60 donde se observa una presión sistólica pulmonar inferior a 60 mmHg con un tiempo de aceleración pulmonar también inferior a 60 mseg. Hay que admitir que en manifestaciones menos graves del TEP el ecocardiograma puede que no sea lo suficientemente sensible para detectar alteraciones muy discretas o que estas alteraciones ni siquiera estén presentes, lo que hace necesario otras técnicas de imagen para el diagnóstico definitivo.

Síndrome aórtico agudo

El síndrome aórtico agudo (SAA) es una patología muy grave que requiere el diagnóstico definitivo en la mayor brevedad posible ². El síntoma habitual es un dolor torácico intenso y de inicio brusco, un dolor que característicamente se localiza en la región interescapular. La disección tipo A, que afecta a la aorta ascendente se puede diagnosticar frecuentemente por un ETT en una ventana paraesternal o supraesternal.

Además, las complicaciones más frecuentes (insuficiencia aórtica y derrame pericárdico con o sin taponamiento), se suelen observar también con una alta sensibilidad desde la ventana acústica transtorácica.

En caso de dudas, sospecha de un hematoma intramural aórtico o indicación de cirugía urgente la ecocardiografía transesofágica permite el diagnóstico con una

sensibilidad que ronda al 100%. En los últimos años se ha confirmado, que el uso del contraste ecocardiográfico permite mejorar el rendimiento de la técnica sobre todo en la determinación de detalles de la disección como la puerta de entrada y datos del flujo sanguíneo, mejorando así el manejo adecuado de estos pacientes.³

Sin embargo, no hay que olvidar que el *gold standard* para el diagnóstico de síndrome aórtico agudo es la angiotomografía computarizada.

Pericarditis y miocarditis

Las enfermedades inflamatorias del pericardio y miocardio son causas frecuentes del dolor torácico agudo. En caso de la pericarditis clásica hay signos relativamente específicos en el ECG que en ocasiones pueden confundirse con un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Aunque en caso de duda el ETT puede aumentar la seguridad diagnóstica, siguen existiendo pacientes que requieren la realización de un cateterismo emergente o como alternativa un TAC coronario para no malinterpretar los síntomas y así privar a un paciente de la reperusión coronaria en caso de un SCACEST.

En la miocarditis aguda el ETT nos permite valorar la función sistólica global y regional, valorar el pronóstico a corto plazo según estos hallazgos y tomar las decisiones terapéuticas adecuadas.

Ambas patologías pueden mostrar un derrame pericárdico cuya valoración por ETT es muy importante en caso de un compromiso hemodinámico. El uso del ETT permite en caso de un taponamiento cardiaco además planificar la mejor estrategia para la técnica de la pericardiocentesis. Aquí la aplicación del ETT para guiar la punción pericárdica por vía paraesternal modificado o apical modificado con aplicación de suero agitado en el espacio pericárdico para confirmar el correcto posicionamiento de la aguja se establece como una muy buena alternativa a la pericardiocentesis clásica por vía subxifoidea.⁴

Disfunción ventricular transitoria

Una entidad menos frecuente de pacientes con dolor torácico agudo es la disfunción ventricular transitoria o síndrome de Tako-Tsubo donde el ecocardiograma nos muestra habitualmente una disfunción regional del ventrículo izquierdo importante (localizada en la gran mayoría anteroapical) aunque no

permite diferenciar en la mayoría de casos de una oclusión coronaria aguda. Por eso requiere descartar esta oclusión coronaria por cateterismo cardiaco o realizando como alternativa un TAC multidetector en caso de alta probabilidad de encontrar un flujo coronario normal.

El ecocardiograma en el paciente con un síndrome coronario agudo

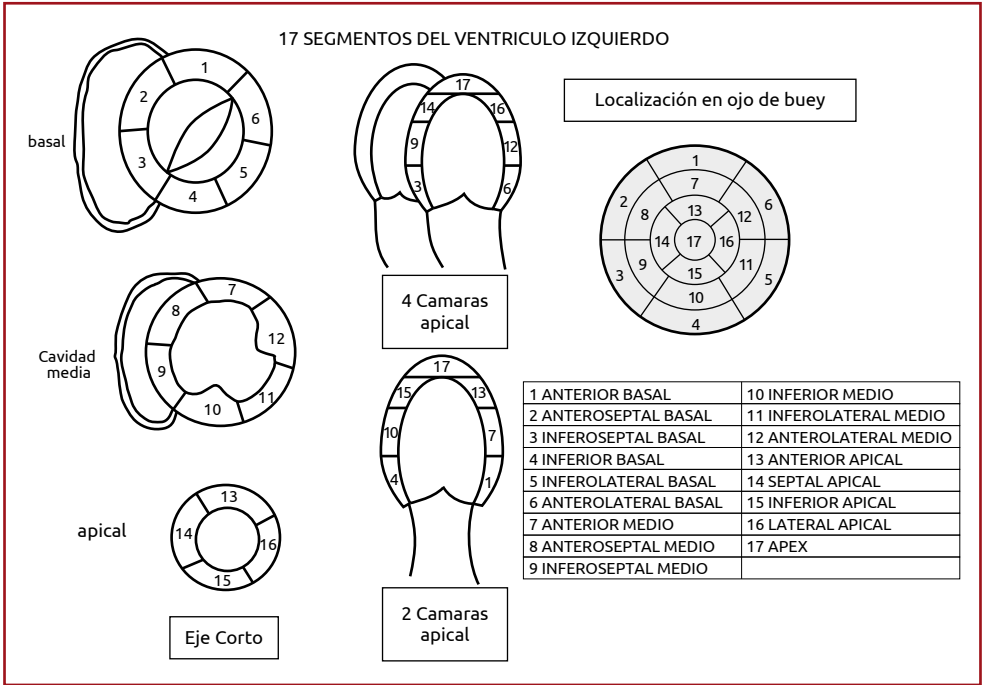
En la oclusión coronaria aguda aparecen una serie de alteraciones bioquímicas y funcionales a nivel del miocardio que se describen como cascada isquémica. Su resultado es la alteración de la función sistólica regional del ventrículo izquierdo, seguida de alteraciones en el ECG y luego la aparición de la angina de pecho. En caso de una afectación de un territorio importante del miocardio se produce una disfunción de la función sistólica global.

Para valorar las alteraciones regionales del ventrículo izquierdo se ha establecido la división en 17 segmentos que ha sido consensuada por varias sociedades científicas y que se usa de esta forma desde el año 2002⁵.

Este sistema divide el ventrículo izquierdo en 6 segmentos basales y 6 a nivel medio, 4 segmentos apicales y como último y el segmento número 17 el ápex. La valoración ecocardiográfica transtorácica de estos 17 segmentos con un equipo moderno resulta factible en la gran mayoría de los pacientes con un SCA, aunque un porcentaje pequeño de pacientes no tiene una ventana acústica de suficiente calidad para valorar todos los segmentos con claridad y puede que haga necesaria otra técnica de imagen para evaluar todos los segmentos.

Otra información importante ecocardiográfica, a parte de detectar otras cardiopatías, es la valoración del volumen de ambos ventrículos y al mismo tiempo el cálculo de la función sistólica del ventrículo izquierdo global igual que del ventrículo derecho. La afectación del ventrículo derecho en el SCA ocurre en un porcentaje pequeño de los infartos de miocardio (síntomas clínicos en alrededor de 15% de los infartos inferiores), pero es importante reconocer está patología y tratarla de forma adecuada.

Figura 1. Esquema de 17 segmentos del ventrículo izquierdo.



Cálculo del índice de motilidad regional

Cada uno de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo es puntuado según su motilidad (1= normal o hipercinético, 2= hipocinético, 3= acinético, 4= discinético o aneurismático). El índice de motilidad regional (*wall motion score index*) se calcula mediante la suma de la puntuación de todos los segmentos visualizados dividida por el número de segmentos visualizados. Es, por tanto, independiente del número de segmentos que hayan podido ser estudiados. Un índice de 1 es normal. Cuanto mayor es el índice peor es la función regional y peor el pronóstico.⁷

La valoración de la contractilidad regional del ventrículo izquierdo nos sirve para poder localizar el territorio coronario afectado en caso de las ramas principales y afectación proximal por la dependencia del riego miocardio de las distintas ramas coronarias. Aunque, debido al gran abanico de posibles variantes

de la distribución coronaria tampoco se puede localizar una coronaria responsable del SCA con alta fiabilidad si se trata de una rama secundaria.

Uso del ecocontraste en el SCA

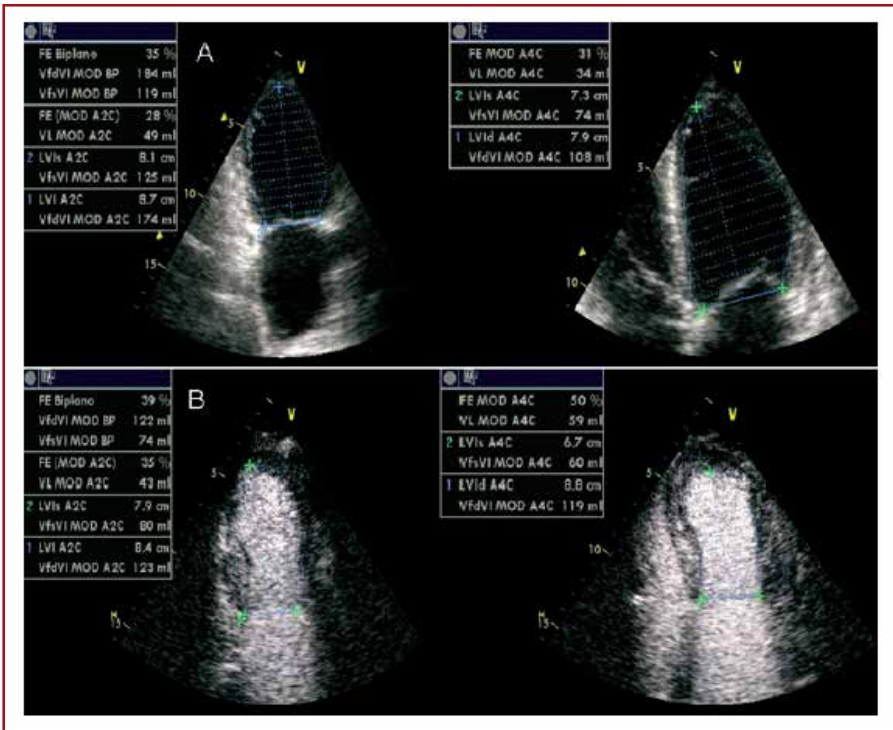
El contraste ecocardiográfico permite mejorar la visualización de las estructuras cardíacas y aumenta la seguridad diagnóstica en caso de mala ventana acústica⁸.

Los problemas de seguridad del uso de contraste ecocardiográfico en la fase aguda del infarto parecen estar superadas aunque se mantiene oficialmente en España la contraindicación del uso de un ecocontraste específico (Sonovue[®]) en la fase aguda del infarto (primeros 7 días después de un evento coronario agudo).

A parte de mejorar la visibilidad del endocardio del ventrículo izquierdo y así ofrecer la posibilidad de un diagnóstico más exacto de la función sistólica global y regional en caso de una ventana acústica deficiente existe la posibilidad de valorar la perfusión regional del miocardio del ventrículo izquierdo.

En la última década se daba poco valor al uso del contraste para valorar la perfusión miocárdica. Hoy día el ecocardiograma con contraste ecocardiográfico puede usarse como método de primera elección para la evaluación de la viabilidad en el SCA, según recomendaciones de la Asociación Europea de Ecocardiografía⁸, aunque la mayoría de los servicios de cardiología a nivel nacional e internacional no parecen basar sus decisiones terapéuticas en esta evaluación, posiblemente por una dependencia importante de la interpretación de las imágenes según las habilidades del ecografista.

Figura 2. Estudio de la función sistólica del ventrículo izquierdo sin y con contraste ecocardiográfico.



Uso del ecocardiograma transesofágico (ETE) en el SCA

El ETE no es la técnica ecocardiográfica de primera elección para la valoración del paciente con SCA pero tiene indicación como alternativa al uso del contraste en caso de mala ventana acústica que no permite un diagnóstico correcto en el ETT. Sobre todo en la valoración del paciente crítico, muchas veces intubado, el ETE permite poder tomar las decisiones terapéuticas correctas por la excelente calidad de la imagen. En el paciente con una insuficiencia mitral isquémica aguda severa que requiere intervención quirúrgica urgente es una técnica diagnóstica muy valiosa y en estos casos el ETE 3D en tiempo real es una técnica relativamente nueva muy valorada en los servicios de cirugía cardíaca para guiar una posible reparación de la válvula mitral en el quirófano.

Utilidad de nuevas técnicas ecocardiográficas (ecocardiografía 3D, técnicas de evaluación de la deformación miocárdica)

Las múltiples técnicas de la valoración cuantitativa de la deformación miocárdica (2D strain, 3D strain, speckle-tracking, entre otras) están actualmente disponible en la gran mayoría de los ecógrafos modernos de gama alta y existe un gran número de publicaciones científicas sobre la utilidad de su uso en diferentes cardiopatías. Por ejemplo, se han descrito ventajas en la valoración de la mejora de la función regional tras un SCA⁹, sin embargo existe un uso muy reducido en la mayoría de los servicios de cardiología en la rutina diaria, probablemente por la complejidad elevada de las técnicas y el buen rendimiento diagnóstico del ecocardiograma convencional en el paciente con un SCA.

El ecocardiograma en la valoración de las complicaciones del síndrome coronario agudo

La ecocardiografía es la técnica de imagen ideal para la valoración de complicaciones tras un SCA por su disponibilidad, rapidez a pie de cama del paciente y su alta fiabilidad. La mayoría de las complicaciones mecánicas del SCA y sobre todo del infarto de miocardio, requieren una actuación rápida y un diagnóstico exacto para tomar las decisiones terapéuticas adecuadas (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones más frecuentes en el SCA.

Insuficiencia mitral isquémica aguda
Rotura de la pared libre ventricular
Rotura del septo interventricular
Aneurisma/Pseudoaneurisma
Derrame pericárdico/Taponamiento cardiaco
Trombo intraventricular
Infarto del ventrículo derecho

Insuficiencia mitral aguda isquémica

Tras un SCA, sobre todo en la isquemia miocárdica de localización inferior o infero-lateral se pueden observar insuficiencias mitrales agudas de diferentes etiologías.

Tabla 2. Insuficiencias mitrales agudas en el SCA de diferentes etiologías.

Insuficiencia mitral (IM) aguda por rotura del músculo papilar y/o por rotura de cuerdas tendinosas
IM agudo por disfunción isquémica del músculo papilar
IM aguda o subaguda por dilatación del ventrículo izquierdo y alteración de la geometría y función del aparato subvalvular

La aparición de una insuficiencia mitral aguda en el SCA es un evento grave y puede contribuir de forma importante al peor pronóstico del paciente. Los síntomas son variables y dependen de la severidad y de la fisiopatología de la IM. En caso de insuficiencias ligeras o moderadas los síntomas suelen ser leves, las insuficiencias mitrales agudas severas implican un rápido empeoramiento de la situación clínica y resultan en un edema agudo de pulmón y/o shock cardiogénico. Con el ETT se puede evaluar en una gran mayoría de los casos el mecanismo de la IM aguda con suficiente exactitud, en caso de dudas es necesaria la realización de un ETE para aclarar detalles de la morfología y de la severidad de la disfunción mitral.

Insuficiencia mitral aguda por rotura del músculo papilar o por rotura de cuerdas tendinosas

Suele ocurrir en infartos de localización inferior y afecta frecuentemente al músculo papilar posteromedial que suele ser irrigado por la rama interventricular posterior como única arteria. Menos frecuente vemos una afectación del músculo anterolateral que suele tener doble irrigación coronaria. La rotura del músculo papilar y/o de varias cuerdas tendinosas implica una insuficiencia mitral muy severa y un fulminante empeoramiento clínico del paciente. En el ecocardiograma se puede observar una hipercontractilidad del ventrículo izquierdo en los segmentos no afectados por el infarto y un prolapso severo de partes importantes del velo mitral afectado, con chorro excéntrico hacia la pared contralateral de la

aurícula izquierda. Igual que la afectación de un solo velo pueden afectarse ambos velos, ya que de ambos músculos papilares insertan las cuerdas hacia ambos velos. El músculo papilar roto suele observarse como una masa móvil que puede prolapsar a la aurícula izquierda en sístole en caso de afectación grave.

Figura 3. ETE con imagen de una rotura del músculo papilar posteromedial.



Figura 4. ETE con IM severa por rotura de cuerdas tendinosas y prolapso severo (flail) del velo anterior mitral.



Figura 5. ETE con IM severa por rotura de cuerdas tendinosas y prolapso severo (flail) del velo anterior mitral con doppler color.



Insuficiencia mitral aguda por disfunción del músculo papilar

La disfunción del músculo papilar en el SCA que puede empeorar el cierre de la válvula mitral se considera una afectación potencialmente reversible. La isquemia del mismo músculo papilar como el tejido alrededor de este que causa la IM puede mejorar su cinética tras la reperfusión de la arteria responsable del infarto y así resultar solo en una insuficiencia valvular transitoria. Estos cambios se pueden determinar con ETT seriados en el contexto de un SCA. En

el caso de que se trate de una isquemia o un aturdimiento subagudo, la revascularización en este territorio también puede mejorar el grado de una IM de estas características.

Insuficiencia mitral aguda o subaguda por dilatación del ventrículo izquierdo y alteración de la geometría y función del aparato subvalvular

La dilatación del ventrículo izquierdo en el contexto de un SCA puede resultar en una reducción de tejido de los velos mitrales que puedan coaptar correctamente y producir así una IM isquémica. La alteración de la geometría del aparato subvalvular que impide un movimiento normal de los velos mitrales en sístole resulta en un cierre anómalo fuera del plano valvular, más hacia la cavidad del ventrículo izquierdo. Esta alteración del plano de coaptación se denomina *tenting* en inglés, alteración muy bien valorable con el ETT o un ETE.

Rotura de la pared libre ventricular

La rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo y en raras ocasiones del ventrículo derecho es una complicación poco frecuente hoy día en el SCA, pero se mantiene con una mortalidad muy elevada por las escasas posibilidades terapéuticas. El diagnóstico en un paciente en shock brusco o con una parada cardiaca en los primeros días tras un infarto de miocardio se realiza en escasos minutos con un ETT que demuestra un derrame pericárdico severo, en ocasiones con imagen de un derrame organizado con trombo, que normalmente produce un taponamiento cardiaco.

Rotura del septo interventricular

Igual que la rotura de la pared libre es actualmente una complicación rara en el SCA con una incidencia de alrededor de 1% de los infartos tratados en los hospitales españoles. En caso de un empeoramiento clínico brusco y un nuevo soplo sistólico-diastólico en los primeros días tras el SCA existe alta probabilidad de una rotura del septo con la aparición de una comunicación interventricular con su cortocircuito izquierdo-derecho agudo. El diagnóstico se suele realizar con un ETT o ETE para así poder valorar las opciones terapéuticas. El ecocardiograma permite valorar el tamaño y la morfología del defecto, igual que las alteraciones de la contractilidad regional del VI y además el tamaño y la función sistólica del ventrículo derecho. Si la situación clínica del paciente lo

permite se intenta una reparación quirúrgica emergente. En ocasiones existe como alternativa la posibilidad de un cierre percutáneo en la sala de hemodinámica guiado por escopia y por ecocardiografía en la fase aguda o subaguda como tratamiento puente o como terapia definitiva del cortocircuito a nivel del septo interventricular.

Figura 6. Rotura del septo interventricular marcado con asterisco a nivel medio en un plano subcostal.

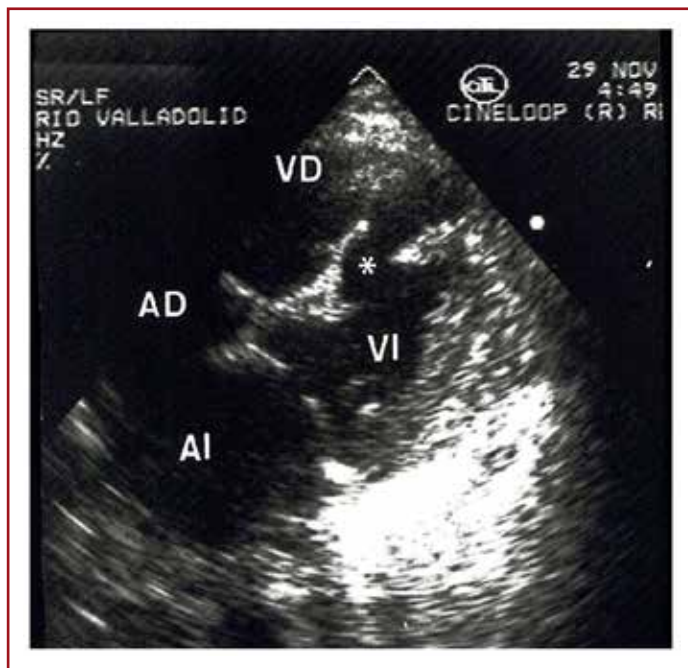


Figura 7. Rotura del septo interventricular marcado con asterisco a nivel medio en un plano subcostal.

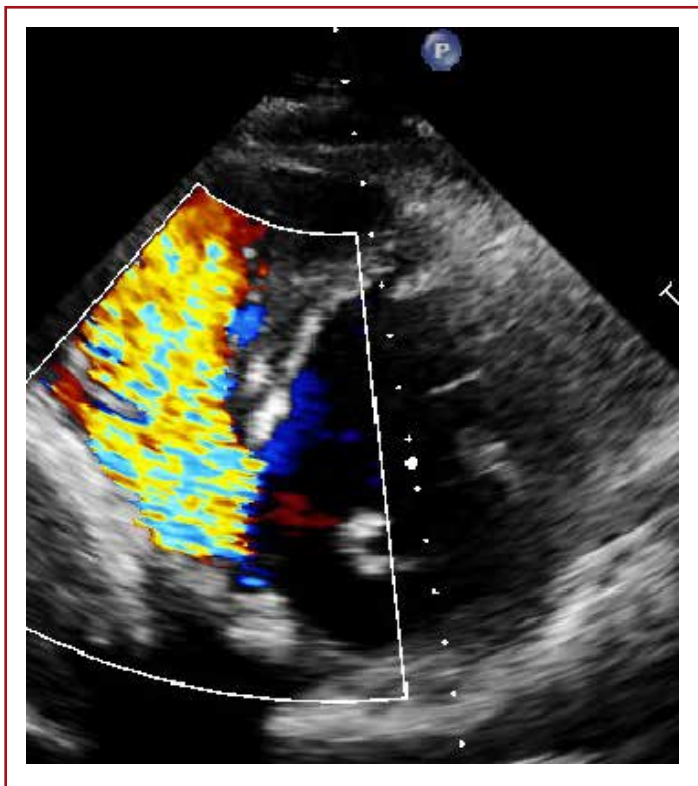
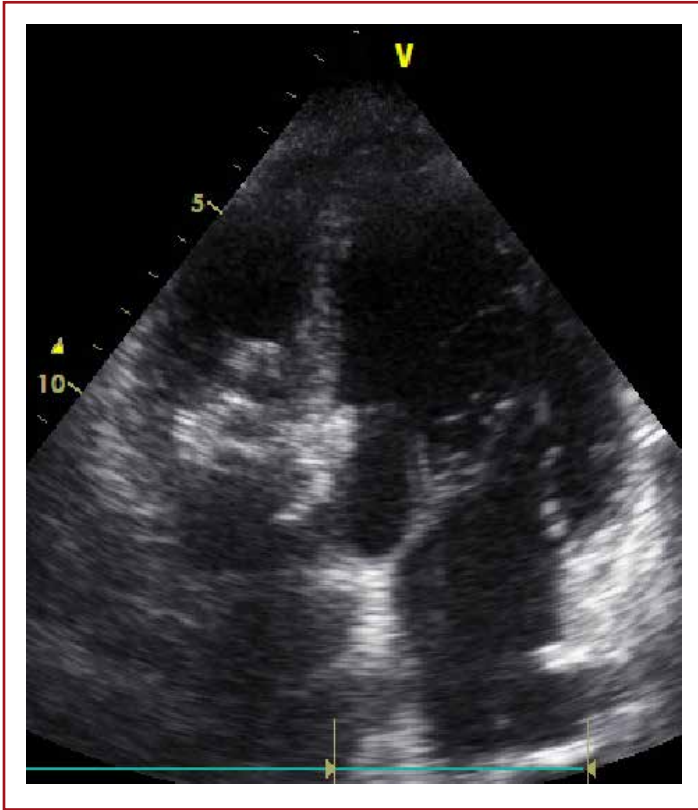


Figura 8. Septo interventricular tras cierre percutáneo con un dispositivo en un plano apical 4 cámaras.



Aneurisma y pseudoaneurisma

El aneurisma ventricular es habitualmente una complicación del infarto de miocardio con elevación del ST grande y se suele desarrollar en las primeras semanas tras el SCA. En el ecocardiograma se puede observar una zona discinética que contiene todas las capas de la pared del ventrículo izquierdo y que presenta un cuello ancho.

El pseudoaneurisma del ventrículo aparece en el SCA como una rotura cardiaca contenida, normalmente por el pericardio y un hematoma y el ecocardiograma

permite en la mayoría de los casos un diagnóstico diferencial exacto. En caso de dudas puede ser útil el uso de contraste ecocardiográfico para delimitar con más exactitud las capas cardiacas y el flujo sanguíneo en la zona afectada por el pseudoaneurisma.

Figura 9. Aneurisma apical tras infarto anteroapical en un plano apical 4 cámaras.



Figura 10. Rotura contenida (pseudoaneurisma) del mismo paciente con aneurisma apical tras infarto en un plano apical .



Derrame pericárdico/taponamiento cardiaco

Tras un SCA se observa un derrame pericárdico con una frecuencia alrededor de 15-30%, especialmente tras infartos anteriores extensos. El derrame pericárdico ligero (separación de hojas pericárdicas menor de 10 mm en diástole) no suele causar síntomas importantes y requiere en muchos casos solamente un segui-

miento ecocardiográfico. Hablamos de un derrame pericárdico severo cuando la separación de hojas pericárdicas supera 20 mm en diástole. La mejor ventana ecocardiográfica para la valoración del derrame pericárdico suele ser la ventana acústica subxifoidea donde se suele ver el derrame en toda su extensión.

Figura 11. Derrame pericárdico severo con colapso parcial de cavidades derechas en un plano apical.

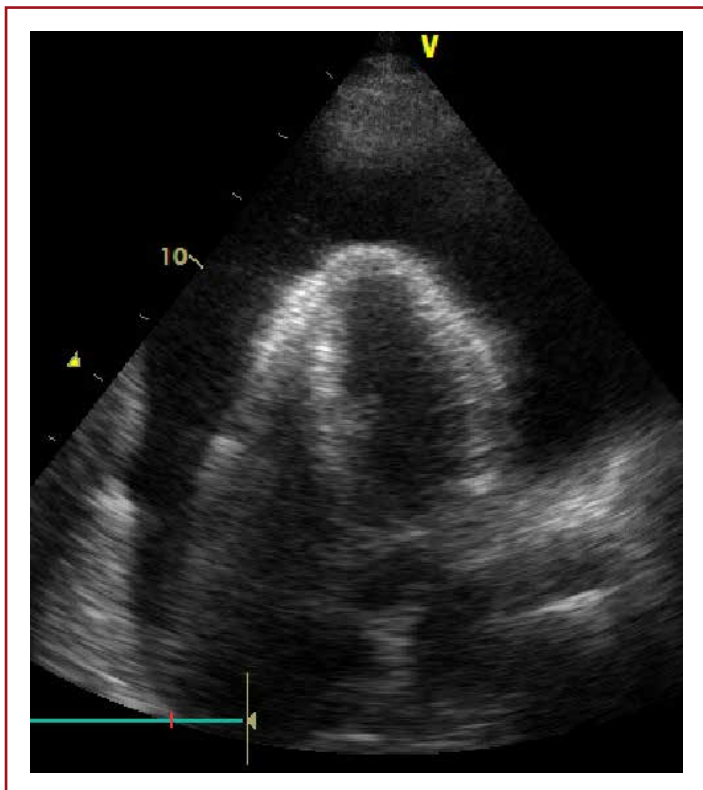
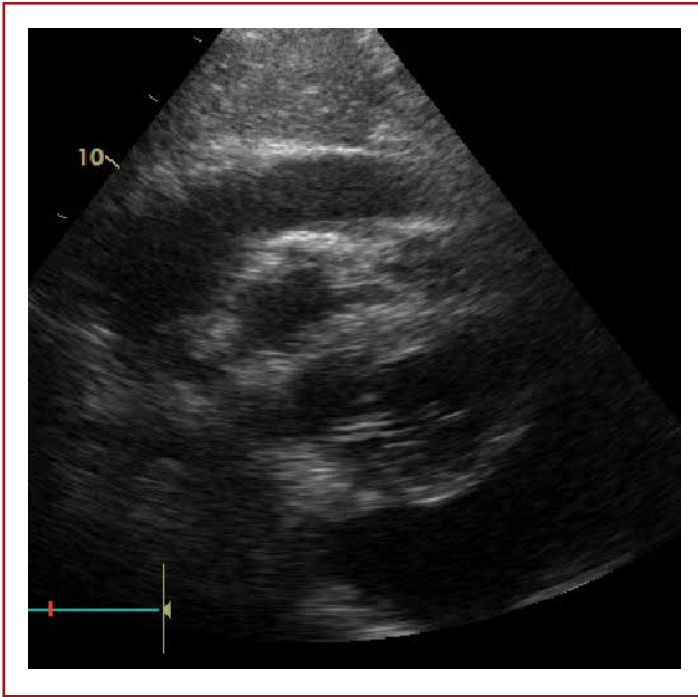
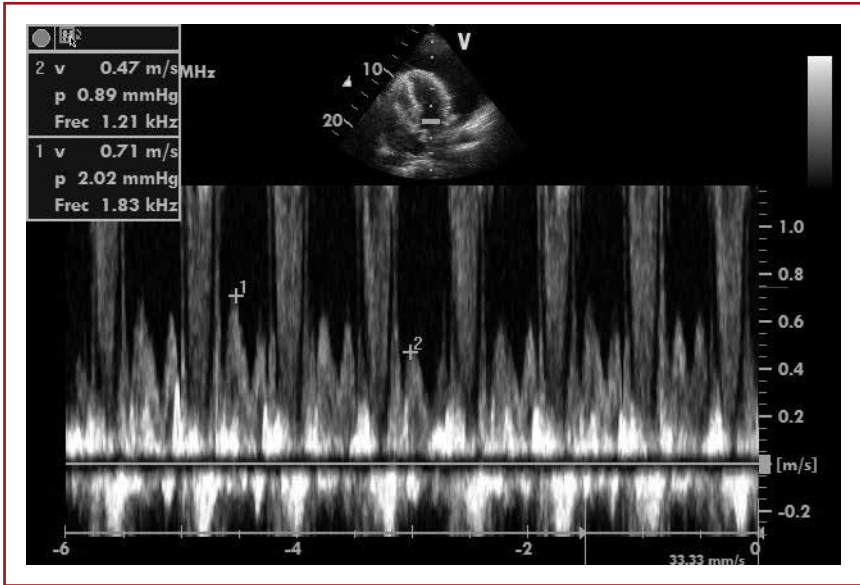


Figura 12. Derrame pericárdico severo con colapso parcial de cavidades derechas en un plano subcostal.



La cuestión de si el derrame pericárdico tiene efecto hemodinámico o si produce un taponamiento cardíaco depende no en primer lugar de la cantidad de líquido en el saco pericárdico sino de la presión que se genera en este espacio. Cuando la presión en el pericárdico supera la presión (normalmente) en las cavidades cardíacas derechas se produce un taponamiento cardíaco con sus hallazgos clínicos. El diagnóstico ecocardiográfico se basa a parte de un colapso diastólico de las cavidades derechas y dilatación de la vena cava inferior con reducción de la variación respiratoria en la variación inspiratoria del flujo transmitral mayor de un 25% (Figura 13).

Figura 13. Espectro doppler del flujo transmitral en un paciente con signos de taponamiento cardiaco, con variación respiratoria de la velocidad de la onda E mayor de un 25%.



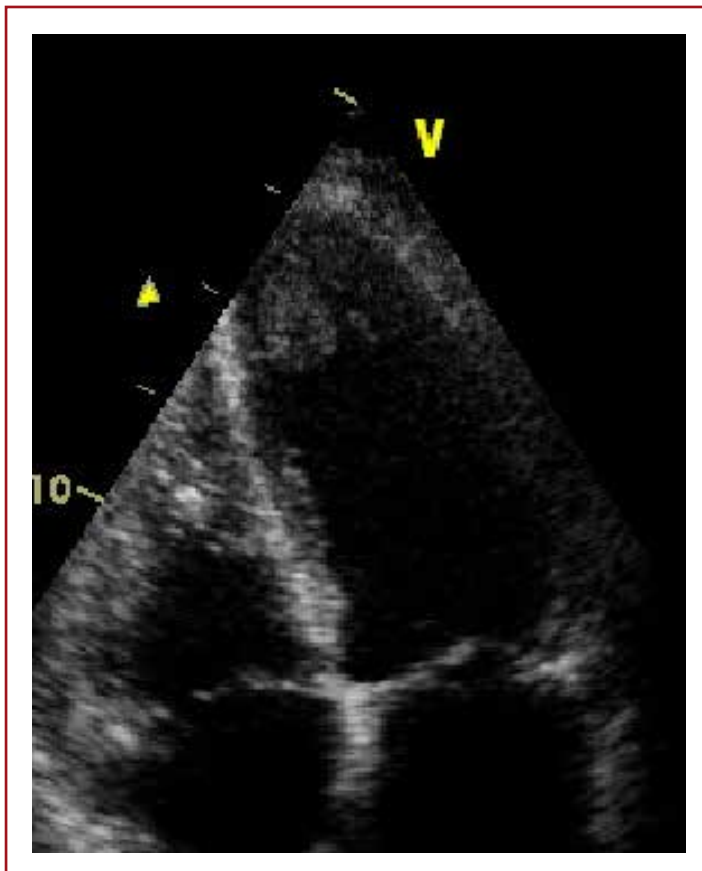
En caso de que el estudio ecocardiográfico no muestre todos los criterios del taponamiento pero el paciente se encuentra con los síntomas clásicos de esta patología es importante valorar sobre todo la situación clínica y realizar una pericardiocentesis urgente. Como ya se mencionó antes la pericardiocentesis guiada por ETT suele ser un método muy efectivo y rápido a pie de cama del paciente. La confirmación del correcto posicionamiento de la aguja en el espacio pericárdico se puede realizar con la inyección de unos mililitros de suero fisiológico agitado, que suele ser bien visible por ecocardiografía transtorácica.

Trombo intraventricular

En los infartos extensos del ventrículo izquierdo se puede formar un trombo en la zona acinética o aneurismática. La sensibilidad del ETT en el diagnóstico de un trombo intracavitario tras un SCA es alta en manos de un ecocardiografista experto usando las herramientas de mejora de calidad de la imagen en los ecógrafos. En algunas ocasiones es necesaria la aplicación de contraste

ecocardiográfico para aumentar esta sensibilidad del estudio transtorácico para el diagnóstico definitivo. En raras ocasiones es la resonancia magnética cardiaca que permite diagnosticar un trombo mural que no estaba visible en el estudio ecocardiográfico. El ETT es la herramienta ideal para el seguimiento seriado de esta complicación para poder decidir sobre la duración necesaria de la anticoagulación tras un SCA.

Figura 14. Trombo intraventricular apical tras infarto anterior en un plano 4 cámaras.



Infarto del ventrículo derecho

El infarto del ventrículo derecho aislado es una entidad extremadamente rara pero la afectación del VD es una complicación frecuente en el contexto de un SCA, estimado de una incidencia de un 30% de los infartos de localización inferior. Como mencionamos antes, pocos de estos pacientes muestran síntomas importantes. Los pacientes pueden presentar signos de insuficiencia cardiaca derecha y aparte del electrocardiograma en las derivaciones derechas el ETT permite evaluar la afectación del ventrículo derecho en este contexto. Se suele observar una dilatación del ventrículo derecho igual que una reducción de la función sistólica global, aplicando los diferentes métodos establecidos para la valoración de dicha disfunción.

Bibliografía

- ¹ Sicari R, Galderisi M, Voigt J.U. et al. The use of pocket-size imaging devices: a position statement of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocard* 2011;12,85-87.
- ² Vilacosta I, San Roman J. Acute aortic syndrome. *Heart* 2001;85:365-8.
- ³ Evangelista A, Avegliano G, Aguilar R, et al. Impact of contrast-enhanced echocardiography on the diagnostic algorithm of acute aortic dissection. *Eur Heart J* 2010; 31,: 472-479.
- ⁴ Tsang TSM, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:429-436.
- ⁵ Cerqueira MD, Weissmann NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
- ⁶ San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología.* *Rev Esp Cardiol* 2009;62:535-51.
- ⁷ Ong L, Green S, Reiser P, Morrison J: Early prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study of clinical and radionuclide risk factors. *Am J Cardiol.* 1986;57:33-8.

- ⁸ Senior R, Becher H, Monaghan M. et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocard* 2009;10, 194-212.
- ⁹ Abate E, Hoogslag GE, Antoni ML, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;110:961-7.

ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS Y SPECT

Dres. Teresa González-Alujas* y Jaume Candell Riera**

**Médico adjunto. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)*

***Jefe de Sección. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)*

Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés tiene tres indicaciones básicas en el escenario del síndrome coronario agudo (SCA):

- El diagnóstico de cardiopatía isquémica en el paciente que acude a Urgencias con dolor torácico, con ECG no concluyente y primeros enzimas negativos.
- El diagnóstico de isquemia post-infarto en paciente parcialmente revascularizado, que presenta otras lesiones coronarias no revascularizadas.
- El diagnóstico de viabilidad miocárdica post-IAM con revascularización incompleta.

Diagnóstico de cardiopatía isquémica en el Servicio de Urgencias o en la Unidad de Dolor Torácico

El número de pacientes que acuden a Urgencias con un dolor torácico sospechoso de evento coronario agudo es considerable, de tal manera que constituye un aspecto importante del gasto sanitario en Urgencias. Y este problema adquiere su mayor dimensión en los pacientes con ECG normal, o de difícil interpretación (por trastornos de conducción o QRS ancho y/o signos de hipertrofia ventricular izquierda) y biomarcadores negativos.

Cuando un paciente con un dolor torácico sospechoso de tratarse de un SCA ingresa en el Servicio de Urgencias debe realizarse un ecocardiograma tan pronto como sea posible. Si el paciente presenta un electrocardiograma claramente sugestivo de infarto, se realizará un ecocardiograma de urgencia, mientras se prepara el laboratorio de hemodinámica para la reperfusión primaria, sin

embargo, como norma no se realizará un ecocardiograma si esta prueba va a retrasar la perfusión coronaria. El estudio ecocardiográfico debe valorar la motilidad global y segmentaria de ventrículo izquierdo y derecho, y descartar complicaciones tales como el derrame pericárdico, la insuficiencia mitral o la comunicación interventricular. Determinados hallazgos como la insuficiencia aórtica aguda, el derrame pericárdico o la dilatación de la raíz de aorta deben hacer sospechar una posible disección aórtica tipo A. Igualmente, la presencia de hipertensión pulmonar con dilatación de cavidades derechas obligan a descartar el tromboembolismo pulmonar.

Paciente con dolor y ECG no concluyente de SCA

Las pruebas diagnósticas de imagen, y entre ellas la ecocardiografía, constituyen el pilar básico en el diagnóstico de estos pacientes. Si se realiza durante el episodio de dolor, la probabilidad de hallar anomalías segmentarias que sugieran cardiopatía isquémica, es alta en pacientes con SCA. Si se realiza un ecocardiograma rápidamente cuando el paciente acude a Urgencias o durante el episodio de dolor torácico, se encuentran alteraciones segmentarias de la contractilidad (ASC) en un 90-95% de los pacientes con IAM transmural y en un 80-90% de los pacientes con IAM no transmural o subendocárdico, con una especificidad del 80-90% según diferentes series^{1,2,3}. No obstante, estos hallazgos dependen fundamentalmente de la experiencia del cardiólogo que realiza el ecocardiograma, en el análisis de la motilidad segmentaria.

Paciente en el que ha desaparecido el dolor y con ECG inespecífico

En este escenario clínico, la ecocardiografía en reposo suele ser poco demostrativa, pero la ecocardiografía de estrés constituye un método razonablemente seguro sin someterlo a radiación y que permite una estratificación del riesgo del paciente que ha entrado por la puerta de Urgencias con la sospecha de SCA, pero con ECG y biomarcadores negativos.

Antes de realizar un ecocardiograma de estrés se habrá realizado un estudio ecocardiográfico completo que no demuestre hallazgos sospechosos de disección aórtica, tromboembolismo pulmonar, miocardiopatías o síndrome de Tako-Tsubo.

La selección de los pacientes a realizar ecocardiografía de estrés debe regirse por unos criterios estrictos:

1. Completa resolución del dolor o molestia torácica.
2. ECG normal o inespecífico sin cambios en los ECGs seriados.
3. Enzimas cardíacas normales.

La ecocardiografía de estrés es claramente superior a la ECG de ejercicio (ergometría) en el diagnóstico y la estratificación de riesgo en la sospecha de cardiopatía isquémica, con una relación coste-efectividad muy favorable⁴. La ecocardiografía de estrés tiene un alto valor predictivo negativo⁵ lo que permite dar de alta a los pacientes con un alto nivel de seguridad.

Tipos de estrés y utilización de contraste

Diversos estudios han mostrado su gran rentabilidad en este tipo de indicaciones⁶⁻⁹. Es preferible la realización de ecocardiografía de estrés con ejercicio siempre que la situación física del paciente lo permita. Cuando debe utilizarse el estrés farmacológico, la dobutamina es la modalidad de estrés más utilizada. Las dosis de dobutamina utilizadas son las habituales de 10-20-30-40 microgr/kg/min con incrementos de la dosis cada 3-5 minutos, siendo variables la dosis de atropina adicional administradas en dosis de 0,3 mg/minuto, con un máximo que puede variar entre 1,2 y 2 mg⁹⁻¹².

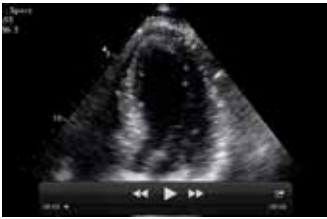
La utilización del contraste ecocardiográfico en este escenario clínico ha sido utilizada con dos finalidades distintas: el realce del borde endocárdico^{9,10} y la detección de perfusión miocárdica^{11,12}.

Tabla 1. En aquellos pacientes en los cuales no se pueda visualizar adecuadamente el borde endocárdico, al menos en 2 segmentos contiguos, se administrará contraste ecocardiográfico, para realzarlo y distinguir mejor el engrosamiento miocárdico. Cuando administremos contraste ecocardiográfico, disminuirémos el índice mecánico del ecocardiógrafo, al menos a 0,5 o menor, para permitir mayor duración del contraste en el torrente circulatorio^{9,10}. Gracias a la utilización de contraste ecocardiográfico, Sha et al¹⁰ consiguen un 99% de estudios de buena calidad para ser interpretados. En caso de haber iniciado el protocolo sin la administración de contraste y precisarlo en el pico máximo de estrés, se realizará una nueva adquisición con contraste una vez hayan retrogradado el dolor, los cambios eléctricos y ecocardiográficos de isquemia y así podremos comparar las imágenes obtenidas a pico de estrés con las imágenes basales (post-recuperación) también con contraste. Estudios de seguridad en la utilización del contraste ecocardiográfico durante la ecocardiografía de estrés en la fase subaguda del IAM, no han reportado efectos adversos mayores (Sonovue® y Luminity®)¹³.

Autor	N	Tipo de estrés	Finalidad contraste ecocardiográfico	Contraste
Shah et al <i>Circ Cardiovasc Imag 2013</i> <i>aHead of print (2)</i>	839	Ejercicio (25%) Dobutamina (75%)	Borde endocárdico	51,6%
Jeetley P <i>EJH 2007(6)</i>	215	Ejercicio (60%) Dobutamina (40%)	Borde endocárdico	8%
Tsutsui JM <i>Echocardiography 2005(17)</i>	158	Dobutamina	Perfusión	100%
Gaibazzi N <i>J Am Soc Echocardiogr 2011(18)</i>	545	Dipiridamol	Perfusión	100%

En una serie extensa de 802 pacientes¹⁰ que acuden a Urgencias por dolor torácico a los que se realizó un ecocardiograma de estrés (de ejercicio siempre que fue posible) se valoró la facilidad, seguridad e impacto de la técnica en la en el ‘trriage’ adecuado de los pacientes. Solo un 22% de los pacientes pudieron realizar el eco de ejercicio, al resto se les administró dobutamina (10-20-30-40 microgr/kg/min+1,2 mg atropina). El 12% de estos pacientes mostraron isquemia inducible y fueron internados para realizar coronariografía y revascularización si se precisaba; 11% de pacientes tenían anomalías segmentarias basales que no se modificaron con el estrés. En el 51,6% de los casos fue necesaria la administración de contraste para realzar el borde endocárdico. No hubieron complicaciones mayores durante el procedimiento como angina con elevación del segmento ST, arritmias ventriculares, o IAM.

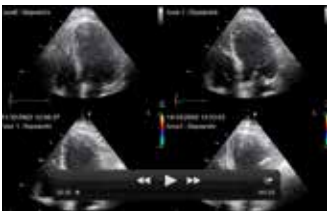
Metodología de la eco de estrés en la unidad de dolor torácico



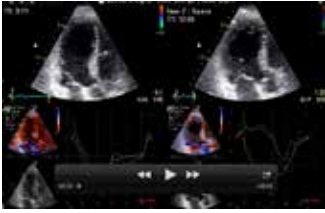
Video 1.1. Ecocardiograma basal en plano apical de 4 cámaras sin evidencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad.



Video 1.2. Ecocardiograma durante el ejercicio con bicicleta supina, que muestra acinesia septoapical. La prueba fue eléctrica y clínicamente negativa.



Video 2. El ecocardiograma de estrés muestra superior-izquierda ausencia de anomalías segmentarias; en la parte superior-derecha se observa al inicio del estrés dilatación global del ventrículo izquierdo, a expensas fundamentalmente del territorio septal basal y lateral basal, medio y apical. En la parte inferior-izquierda a pico de estrés se observan las mismas anomalías; en la parte inferior derecha se observó normalización de la contractilidad segmentaria en el postesfuerzo. En la coronariografía se demostró una enfermedad severa de 3 vasos.



Vídeo 3: Ecocardiograma de ejercicio en plano apical de 3 cámaras: Basal a la izquierda y pico de estrés a la derecha. En el basal se observa la ausencia de anomalías segmentarias y parámetros de deformación con valores dentro de los límites de la normalidad. A pico de estrés: se evidencia discinesia inferolateral en segmentos basal y medio, comprobándose strain post-sistólico con valores claramente disminuidos en los segmentos basal y medio inferolaterales.

Las unidades de dolor torácico han ido proliferando con el fin de detectar precozmente el SCA, realizando con celeridad una prueba no invasiva de isquemia. Las recomendaciones de las guías europeas para el manejo del SCASEST publicadas en 2011¹⁴ aconsejan la realización de una prueba de estrés (sin especificar cual) en pacientes sin recurrencia en el dolor, con ECG normal y biomarcadores negativos y con un score de riesgo bajo con una indicación clase IA^{5,15-18}.

Solo se realizará una eco de estrés en el caso de que el paciente esté libre de dolor. Si la función contráctil global de ventrículo izquierdo es normal, preferiblemente se utilizará el ejercicio para provocar isquemia¹⁰.

Si el ventrículo izquierdo muestra anomalías segmentarias basales de la contractilidad, se recomienda el estudio iniciando la perfusión de dobutamina a 5 microgr/kg/min, e incrementando cada 3-5 min a 10, 15 y hasta 20 microgr/kg/min, a continuación, proseguiremos el incremento en la dosificación de dobutamina a 30 y 40 microgr/kg/min, cada 3 minutos hasta completar el protocolo de estudio de isquemia. En caso de finalizar el protocolo sin haber alcanzado el 85% de la FCTMax, administraremos atropina de igual modo que en el protocolo habitual de isquemia. La aparición, durante el protocolo, de signos de isquemia clínica, eléctrica o ecocardiográfica (angina, ascenso del segmento ST o anomalías segmentarias) obligarán a finalizar precozmente el protocolo. También la aparición de efectos secundarios significativos puede obligar a suspender la prueba.

Se calculará un índice de contractilidad segmentarias (score) tanto basal en reposo, como a pico de estrés, adjudicando un valor de motilidad a cada segmento (1, normal; 2, hipocinesia; 3, acinesia; 4, discinesia), sumando los valores y dividiendo por los 16 segmentos estudiados, de manera que un score de motilidad superior a pico de estrés con respecto al Score basal calculado, dará la prueba como positiva para isquemia (vídeo 3).

Durante la adquisición del eco de estrés, adquiriremos también el doppler-color para poder detectar si aparece regurgitación mitral (IM) durante el procedimiento, ya que la aparición de IM durante el estrés tiene serias implicaciones diagnósticas y pronósticas. Estudios experimentales han demostrado la aparición de IM como resultado de la coaptación incompleta de velos por efecto de la alteración en la geometría ventricular secundaria a la isquemia^{20,21}. Igualmente, como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda, tiene lugar un incremento en las presiones de llenado del mismo, que ocasiona una peor aproximación sistólica de las paredes del ventrículo izquierdo, dilatación del anillo y asimetría de los músculos papilares por aumento de volumen telediastólico²⁰. La aparición de IM durante una prueba de estrés puede provocar la hipercontractilidad de los segmentos no isquémicos como consecuencia de la sobrecarga de volumen que comporta al ventrículo izquierdo y enmascarar o disminuir la disfunción ventricular izquierda subyacente²².

No obstante, la combinación de los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos es lo que nos dará mayor rentabilidad diagnóstica y pronóstica^{15,16}.

Se considera bajo riesgo de sufrir cardiopatía isquémica a los pacientes que en un ecocardiograma de ejercicio alcanzan una carga de 7 METS y 85% de la FCT-Max, o bien si el ecocardiograma es con dobutamina alcanzan el 85% de la FCT-Max, sin haberse detectado anomalías segmentarias^{9,23,24}.

Detección de isquemia post-infarto

Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la realización de coronariografía siempre que se pueda realizar precozmente, tanto en los infarto con elevación del ST como sin elevación del ST¹⁴.

Figura 1. Guías europeas y americana del SCA.

GUÍAS EUROPEAS MANEJO SCA CON ELEVACIÓN SEGMENTO ST ⁽²⁵⁾

Clase I (antes o después del alta)

Está indicada la realización de un test de estrés o una técnica de imagen (gammagrafía de perfusión, ecocardiografía de estrés, PET o RM) para el diagnóstico de isquemia y viabilidad en pacientes con enfermedad multivaso o en aquellos que se considere la posibilidad de revascularización de otros vasos (nivel de evidencia A).

GUIAS EUROPEAS MANEJO SCA SIN ELEVACION SEGMENTO ST ⁽¹⁴⁾

Clase I

Se recomienda realizar un test de estrés no invasivo para detectar isquemia inducible en pacientes sin recurrencia del dolor, ECG normal, troponina negativa y riesgo bajo, antes de decidirse por un manejo invasivo (nivel de evidencia A)

GUIAS AMERICANAS: AHA ⁽²⁶⁾

Clase I

1. Test no invasivo de inducción de isquemia a todos los pacientes con IAM con elevación del ST a los que no se ha realizado coronariografía (209-211) (nivel de evidencia B). Clase IIb.

1. Test no invasivo de inducción de isquemia a todos los pacientes a los que en la coronaliografía se les han detectado más lesiones significativas aparte de la "responsable". En este caso, se aconseja determinar la provocación de isquemia en estos territorios coronarios, (nivel de evidencia C).

2. Test no invasivo de inducción de isquemia a aquellos pacientes que requieran asesoramiento en cuanto a la cantidad de ejercicio a realizar después del alta (nivel de evidencia C).

Figura 2. Valor pronóstico de las diferentes técnicas en el diagnóstico de viabilidad. En azul eco-dobutamina, en rojo PET, en amarillo MIBI, en gris gammagrafía reposo-redistribución con Talio (41).

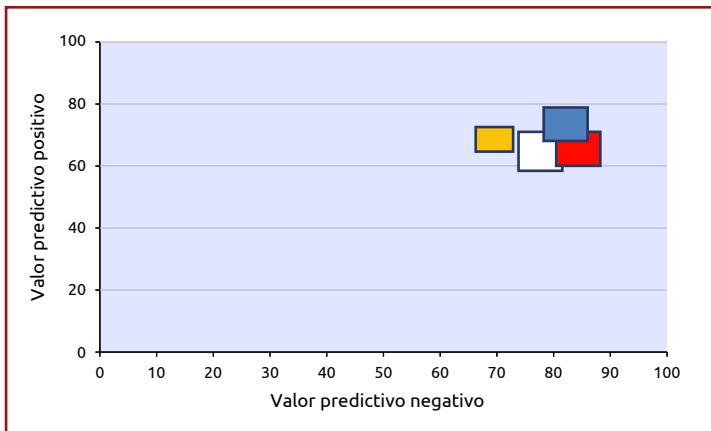


Figura 3. Protocolo de utilización de la ecocardiografía de estrés en el manejo del síndrome coronario agudo. KT: cateterismo-coronariografía; AP1^a: angioplastia primaria; REVASC; revascularización.

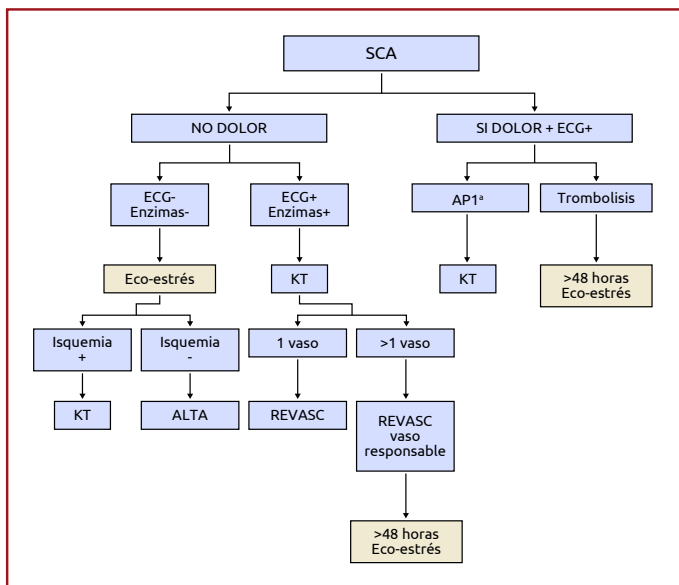


Figura 4. Exactitud de las técnicas de imagen en el diagnóstico de viabilidad. Azul: eco estrés. Gris: talio 201 redistribución. Naranja: MIBI Tecnecio; Rojo: PET (42).

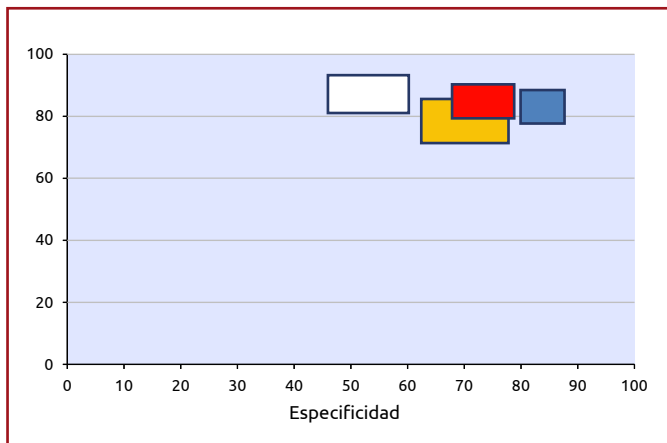
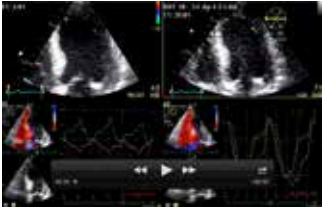


Figura 1. Y, aunque esta estrategia permite detectar la lesión culpable, a menudo permite detectar otras lesiones coronarias significativas que serían susceptibles de ser tratadas; la ecocardiografía de estrés permite valorar la inducción de isquemia provocada por estas lesiones y decidir su manejo terapéutico. También se deberá valorar la isquemia residual en el área infartada que indique la necesidad de revascularización y la extensión de la cicatriz^{27,28}.

Se ha demostrado en diversas series publicadas, que la indicación clásica de la ergometría sobre *treadmill* (protocolo de Bruce) o bicicleta, queda claramente superada en cuanto a sensibilidad y especificidad, tanto por la ecocardiografía de esfuerzo como con fármacos²⁹⁻³², permitiendo una mejor estratificación del riesgo para muerte cardiaca o reinfarcto.

Es importante resaltar que la eco de estrés es segura si se realiza en pacientes clínicamente estables en la fase subaguda del infarto (>48h)^{32,33}, siendo la eco de ejercicio la más segura, seguidos por el dipiridamol y la dobutamina³⁴. Es de destacar el elevado valor pronóstico negativo (Figura 2) que proporciona la eco de estrés, ya que permite dar de alta precozmente a los pacientes con un alto índice de seguridad (Figura 3).

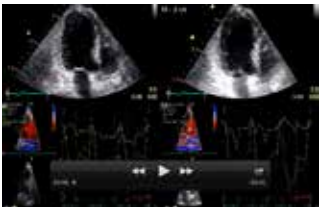
Detección de viabilidad



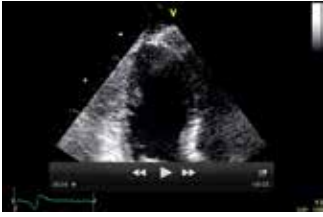
Vídeo 4.1. Ecocardiograma de estrés con dobutamina a dosis bajas 48 horas después de una angioplastia primaria sobre la arteria descendente anterior. En el estudio basal (izquierda) se observa hipocinesia septal, registrándose valores patológicos de *strain* en el septo interventricular. Tras la administración de 10 microgr/kg/min de dobutamina, se observa una marcada mejoría de la contractilidad, y de los parámetros de deformación de los 3 segmentos septales (izquierda).



Vídeo 4.2. Ecocardiograma transtorácico basal realizado a los 6 meses del ecocardiograma de estrés previo, que muestra la mejoría global en la contractilidad del septo interventricular, de acuerdo con los resultados del ecocardiograma previo.



Vídeo 5.1. Ecocardiograma de estrés con dobutamina a dosis bajas 48 horas después de una angioplastia primaria sobre la arteria descendente anterior. En el estudio basal (izquierda) observamos hipocinesia septoapical, registrándose valores patológicos de *strain* en el septo interventricular apical. A 10 microgr/kg/min de dobutamina no se observa mejoría de la contractilidad y los parámetros de deformación constatan la persistencia de valores patológicos en el segmento septoapical.



Vídeo 5.2. Ecocardiograma transtorácico basal realizado a los 6 meses del ecocardiograma de estrés previo, que muestra persistencia en la acinesia septoapical, tal como preveía el ecocardiograma de estrés realizado previamente

Durante los episodios de isquemia prolongados, en los que no llega a producirse necrosis y a veces en combinación con algún grado de necrosis, el miocardio disminuye su contractilidad y aparece como hipocinético o incluso acinético durante un tiempo determinado (miocardio aturdido), sobretodo si se trata la lesión coronaria culpable. Si la isquemia es persistente y de repetición, puede dar lugar a un miocardio cuya contractilidad está permanentemente disminuida (miocardio hibernado), aunque es recuperable con revascularización. El miocardio hibernado puede finalmente quedar necrosado o fibrosado tras estar sometido a una situación metabólica muy deficiente y repetitiva, pero durante mucho tiempo puede mantenerse viable (recuperable con revascularización). El periodo de tiempo en el que un miocardio puede permanecer hibernado manteniendo su condición de ‘recuperable’ es incierto, pero parece ser que puede durar meses en esta situación³⁵. Si se revasculariza en esta ventana de tiempo, se consigue el remodelado reverso del ventrículo³⁶.

El miocardio hibernado puede ser de difícil diagnóstico diferencial con respecto al infarto no transmural y este concepto es fundamental, por las asunciones que de uno u otro se derivan. El miocardio hibernado conserva la probabilidad de una recuperación total con revascularización, mientras que el infarto no transmural, puede manifestarse también como una alteración en la contractilidad, pero no recuperarse con revascularización

La cicatriz de infarto que abarca >50% de grosor miocárdico indica que más de un 90% de los segmentos revascularizados no van a recuperar su contractilidad; mientras que si el grado de transmuralidad se encuentra entre el 25 y el 50%, la probabilidad de recuperación es mayor aunque el valor predictivo de recuperación de este miocardio es limitado. Aunque la mejor técnica usada actualmente para valorar el grado de transmuralidad es la RM cardiaca con administración

de gadolinio, estudios que han utilizado los parámetros de cuantificación de deformación por ecocardiografía de estrés, también han demostrado poder identificar el grado de transmuralidad³⁷⁻⁴⁰. Aunque la RM puede definir bien la extensión de la cicatriz del infarto, no resulta tan definitiva a la hora de predecir la viabilidad de un territorio infartado, por este motivo se aconseja combinarla con una prueba de estrés que demuestre reserva contráctil (eco-dobutamina) o una prueba que demuestre metabolismo preservado (SPECT). La técnica más difundida con mayor exactitud para demostrar viabilidad es la eco-dobutamina⁴².

Para detectar miocardio hibernado, se precisan dosis bajas de dobutamina que no suelen ser mayores de 7,5-10 microgr/kg/min, pero deberemos llegar a dosis mayores para poder desencadenar isquemia y así demostrar una respuesta bifásica (mejoría a dosis bajas con posterior empeoramiento de la contractilidad a dosis altas), que es la respuesta más específica para predecir la recuperación contráctil tras la revascularización⁴³. No solo la 'respuesta bifásica' puede predecir viabilidad, sino que el 'empeoramiento sostenido' es otro tipo de respuesta a la dobutamina que también predice mejoría con revascularización, y parece corresponder a segmentos con un umbral de isquemia muy bajo, ya que no presentan circulación colateral y dependen de lesiones coronarias muy críticas, condicionando isquemia ya a dosis bajas de dobutamina^{43,44}.

La ecocardiografía de ejercicio con cargas bajas, realizada con bicicleta supina permite también detectar la reserva contráctil del miocardio hibernado⁴⁵.

La aplicación de las nuevas técnicas de deformación en el diagnóstico de isquemia y viabilidad, proporciona una información adicional que permite objetivar la impresión subjetiva operador-dependiente de la eco de estrés convencional. Los valores de corte para speckle-2D, que sugieren isquemia miocárdica son: strain rate $< -1,2 \text{ s}^{-1}$ y strain $< -9\%$ o índice strain postsistólico $> 0,27$ ⁴⁶. Y utilizando doppler tisular, se considera que un segmento miocárdico es isquémico para valores $< 14\%$ y viable si presenta valores de strain-rate $> 0,23 \text{ l/seg}$ ⁴⁷.

En grupos experimentados, la interpretación de la respuesta contráctil a la estimulación con dobutamina utilizando los parámetros de deformación, permite obtener información exacta del tamaño del infarto y de la cantidad de miocardio viable³⁹, correlacionándose muy bien con la RM.

La valoración del miocardio viable es difícil y también determinar la respuesta a la revascularización, ya que otros factores tales como el grado de disfunción ventricular previa o el tiempo en que tarda a realizarse la revascularización influyen de forma importante en la recuperación de la contractilidad.

Dada, la gran variedad de opciones de que disponemos en la práctica clínica para demostrar isquemia y/o viabilidad, escogeremos aquella con la que tengamos más experiencia, mejor disponibilidad y mejor relación coste-efectividad, implicando menores riesgos para el paciente (irradiación, contraste, etc.).

Conclusión

La ecocardiografía bidimensional, con o sin administración de contraste ecocardiográfico, debe ser realizada en Urgencias tan pronto como sea posible tras la admisión del paciente, si es posible durante el episodio de dolor torácico. La información de la prueba no solo puede ser de gran ayuda diagnóstica en el SCA, sino que permite definir variables trascendentes como la función ventricular o la presencia de complicaciones. Sin duda, la ecocardiografía de estrés realizada por expertos, siguiendo la metodología recomendada, es de gran utilidad en el diagnóstico y localización del territorio isquémico, la isquemia residual o la isquemia en territorios coronarios distintos al del IAM.

Bibliografía

- ¹ Saeian K, Rhyne TL, Sager KB. Ultrasonic tissue characterization for diagnosis of acute myocardial infarction in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1994; 74~1211-121.
- ² Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, et al. Ability of echocardiography in the emergency department to detect myocardial ischemia in patients presenting with chest pain. *JAm Soc Echocardiogr* 1995;8:346A.
- ³ Stein JH, Neumann A, Preston LM, et al. Admission echocardiography predicts in-hospital cardiac events in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:377A.

- ⁴ Priest VL, Scuffham PA, Hachamovitch R, Marwick TH. Cost-effectiveness of coronary computed tomography and cardiac stress imaging in the emergency department: a decision analytic model comparing diagnostic strategies for chest pain in patients at low risk of acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(5):549-556.
- ⁵ Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068-1073.
- ⁶ Colon PJ, Cheirif J. Long-term value of stress echocardiography in the triage of patients with atypical chest pain presenting to the emergency department. *Echocardiography* 1999;16:171-177.
- ⁷ Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, Rambaldi R, van Domburg RT, Cornel JH, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J* 2000;21:397-406.
- ⁸ Amici E, Cortigiani L, Coletta C, Franzin S, Bigi R, Desideri A, et al. Usefulness of pharmacologic stress echocardiography for the long-term prognostic assessment of patients with typical versus atypical chest pain. *Am J Cardiol* 2003;91:410-442.
- ⁹ Jeetley P, Burden L, Senior R. Stress echocardiography is superior to exercise ECG in the risk stratification of patients presenting with acute chest pain with negative Troponin. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:155-164.
- ¹⁰ Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. The Incremental Diagnostic and Prognostic Value of Contemporary Stress Echocardiography in a Chest Pain Unit: Mortality and Morbidity Outcomes from a Real-World Setting. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2013 Epub aHead.
- ¹¹ Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Eldenhy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography* 2005;22:487-495.
- ¹² Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, Molinaro S, Lorenzoni V, Sartorio D, et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1333-1341.
- ¹³ Anantharam B, Chahal N, Chelliah R, Ramzy I, Gani F, Senior R. Safety of contrast in stress echocardiography in stable patients and in patients with

- suspected acute coronary syndrome but negative 12-hour troponin. *Am J Cardiol* 2009 Jul 1; 104(1):14-18.
- 14 Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Sousa Uva M, Storey RF, Wijns W, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011;32:2999-3054.
 - 15 Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131-142.
 - 16 Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251-256.
 - 17 Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531-537.
 - 18 Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
 - 19 Rossi A, Moccetti T, Faletra F, Cattaneo P, Rossi M, Pasotti E, Fantoni C, Anzà C, Baravelli M. Dipyridamole stress echocardiography stratifies outcomes of asymptomatic patients with recent myocardial revascularization. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24(5):495-502.
 - 20 Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation: An experimental evaluation. *Circulation* 1991;84:2167-2180.
 - 21 Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1101-1105.
 - 22 Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA, et al. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1390-1396.
 - 23 Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with high pretest likelihood of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71:33-39.
 - 24 Senior R, Soman P, Khattar RS, Lahiri A. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients undergoing diagnostic coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1997;79:1610-1614.
 - 25 Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger M, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Halvorsen

- PS, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619.
- ²⁶ Patrick T. O'Gara, Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Jr, Mina K. Chung, James A. de Lemos, Steven M. Ettinger et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2013;127:529-555.
- ²⁷ Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-807.
- ²⁸ Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC Jr, Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV, Rutherford BD. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:493-500.
- ²⁹ Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography. A strategy for combination with the Duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-2571.
- ³⁰ Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiaranda G, Previtali M, Seveso G, Gandolfo N, Margaria F, Magaia O, Minardi G, Mathias W; EPIC (Echo Persantine International Cooperative); EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Group. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J* 2002;23:1030-1037.
- ³¹ Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, Broullón FJ, Mosquera VX, García-Bueno L, Ferro L, Castro-Beiras A. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1981-1990.
- ³² González-Alujas T, Armada E, Aljarde M, Evangelista A, García del Castillo H, Soler Soler J. Prognostic value of pre-discharge exercise echocardiography after acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(1):21-26.

- ³³ Smart SC, Knickelbine T, Stoiber TR, Carlos M, Wynsen JC, Sagar KB. Safety and accuracy of dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease during the first week after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:1394-1401.
- ³⁴ Varga A, Rodríguez-García MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;98:541-543.
- ³⁵ Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:536-555.
- ³⁶ Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Leonelli V, Pantano P, Vincenti G, Giombolini C, Ragni T, Reboldi G, Gentile F, Ambrosio G. Effect of revascularizing viable myocardium on left ventricular diastolic function in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:1501-1509.
- ³⁷ Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, Case C, Mundy J, Hawley C, Marwick TH. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation* 2005;112:3892-3900.
- ³⁸ Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kuhl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1473-1481.
- ³⁹ Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, Smith HJ, Lyseggen E, Helle-Valle T, Skulstad H, Ihlen H, Edvardsen T. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1715-1721.
- ⁴⁰ Gerber BL, Darchis J, le Polain de Waroux JB, Legros G, Pouleur AC, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL. Relationship between transmural extent of necrosis and quantitative recovery of regional strains after revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:720-730.
- ⁴¹ S. Richard Underwood, Jeroen J. Bax, Jürgen vom Dahl, Michael Y. Henein, Albert C. van Rossum, Ernst R. Schwarz, Jean-Louis Vanoverschelde, Ernst E. van der Wall, William Wijns. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation Report of a Study Group of the European Society of Cardiology *European Heart Journal* (2004) 25, 815-836.
- ⁴² Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, Roelandt JR, Fioretti PM. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure

- symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451-1460.
- ⁴³ Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-670.
- ⁴⁴ Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976;38:103.
- ⁴⁵ Lancellotti P, Hoffer EP, Pierard LA. Detection and clinical usefulness of a biphasic response during exercise echocardiography early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1142-1147.
- ⁴⁶ Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA, Wiseth R, Burgess M, Marwick TH. Automated analysis of myocardial deformation at dobutamine stress echocardiography: an angiographic validation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1651-9.
- ⁴⁷ Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kühl H, Kaiser HJ, Büll U, Hanrath P. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:443-9.

SPECT

SPECT de perfusión miocárdica en Urgencias

Menos de un 5% de los pacientes que acuden a Urgencias por dolor torácico tienen un infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST y alrededor de un 25% tienen un síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST^{1,2}. Así pues, hasta un 70% de los pacientes entrarían dentro del grupo considerado de bajo riesgo, cuyo manejo representa un problema frecuente en la práctica ya que es trascendente distinguir aquellos enfermos en que será necesario indicar un tratamiento urgente de los que podrán ser dados de alta. El ingreso inapropiado de un paciente en el que no se demuestre enfermedad coronaria representará un importante incremento del costo hospitalario, mientras que dar de alta inadecuadamente a un paciente con SCA conllevará un grave problema de riesgo para el mismo junto con las posibles consecuencias legales que conlleve.

La historia clínica, la exploración física, la práctica precoz de un ECG y la determinación de los marcadores de daño miocárdico deben ser siempre los primeros pasos para enfrentarse a este desafío. En aquellos enfermos en que estos resultados sean negativos debería proseguirse con un protocolo lo más rápido posible con la finalidad de excluir una cardiopatía isquémica. Es aquí donde la prueba de esfuerzo convencional y las técnicas de imagen (eco, isótopos, angio-TC) pueden jugar un papel importante en las unidades de dolor torácico³.

La SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) con talio-201 o con tecnecio-99m (^{99m}Tc-isonitrilos, ^{99m}Tc-tetrofosmina) permite valorar de la perfusión miocárdica, y con la sincronización al ECG (Gated-SPECT) se pueden cuantificar los volúmenes y la función ventricular izquierda. Por las características farmacocinéticas y físicas de los agentes tecneciados, que a diferencia del talio no presentan el fenómeno de la redistribución, pueden obtenerse las imágenes hasta 6 horas después de su administración, que reflejan la perfusión miocárdica en el momento de la inyección. Es por este motivo que esta técnica se ha introducido en Urgencias de algunos centros para el manejo de los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico. La mayoría de publicaciones que han utilizado la SPECT precoz de perfusión miocárdica en reposo en este contexto han mostrado una sensibilidad y valor predictivo negativo próximos al 100% para el diagnóstico de IAM, sobre todo si el radionúclido se inyecta durante el dolor o dentro de las primeras 6 horas después del mismo, aunque con valores de especificidad más bajos, alrededor del 75% (Tabla 1)⁴⁻¹¹.

Tabla 1. Eficacia diagnóstica de la SPECT de perfusión miocárdica precoz de reposo en pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico. CI: cardiopatía isquémica, ESP: especificidad, IAM: infarto agudo de miocardio, SENS: sensibilidad, VPN: valor predictivo negativo.

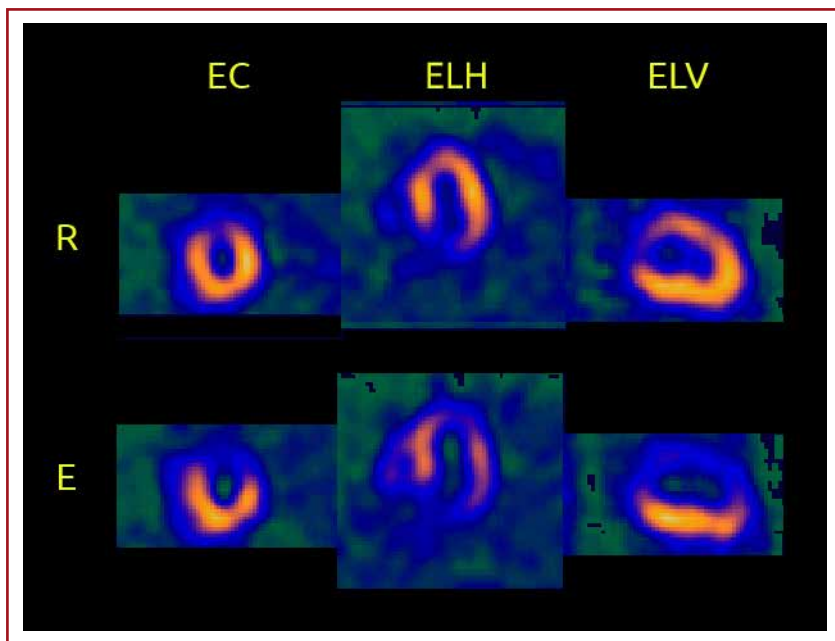
	n	SENS. (%)	ESP. (%)	VPN (%)	Diagnóstico
Varetto et al.(4)	64	100	92	100	CI
Hilton et al.(5)	102	94	83	99	CI/IAM
Tatum et al.(6)	438	100	78	100	IAM
Kontos et al.(7)	532	93	71	99	IAM
Heller et al.(8)	357	90	60	99	IAM
Kontos et al.(9)	620	92	67	99	IAM
Udelson et al.(10)	1215	96	-	99	IAM
Candell-Riera et al.(11)	111	100	84	100	IAM

En nuestra serie¹¹ de 111 pacientes con dolor torácico no típico de angina y ECG sin elevación ni descenso ³ 0,5 mm del segmento ST estudiados en Urgencias la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la gated SPECT de perfusión miocárdica practicada precozmente, con un intervalo no superior a las 6 horas con respecto a la finalización del dolor, fue del 100% y no observamos diferencias en cuanto al porcentaje de patrones positivos, dudosos y negativos entre los 48 pacientes en los que el radiotrazador se inyectó durante el dolor y en los 63 que se inyectó con un intervalo inferior a 6 horas de finalizado el mismo. Nuestros resultados están en consonancia con la mayoría de series de la literatura que obtienen un valor predictivo negativo de la SPECT precoz para el diagnóstico de IAM entre el 90% y el 100% (ver Tabla 1). Estos valores refuerzan el hecho de que aquellos pacientes con imágenes estrictamente negativas podrían ser dados de alta precozmente con un elevado margen de seguridad¹². En nuestra experiencia la especificidad para el diagnóstico de IAM fue subóptima, aunque mejoró al considerar los patrones dudosos como negativos ya que aumentaron los verdaderos negativos y se redujeron considerablemente los falsos positivos. Aun así, el número de falsos positivos de la exploración para el diagnóstico de IAM es elevado, por lo que el valor predictivo positivo de la misma es bajo. Por otra parte, la práctica de una SPECT de perfusión miocárdica precoz en reposo permitió disminuir el número de ingresos y el tiempo de estancia en Urgencias de forma significativa, lo cual representa una importante reducción de costos como ya han puesto de manifiesto varios estudios¹³⁻¹⁵.

Los defectos de perfusión de la SPECT en reposo no informan acerca de la antigüedad de la necrosis y no significa que se trate de una necrosis miocárdica aguda en todos los casos. Aunque sí que puede hacer presumir una alta probabilidad de cardiopatía isquémica. Así, en los pacientes con defectos de perfusión en reposo y sin elevación de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica la SPECT de esfuerzo-reposo suele mostrar signos de isquemia en la misma región en donde se observan los defectos en reposo (Figura 1). Conti et al.¹⁶ compararon la sensibilidad diagnóstica de la SPECT de perfusión miocárdica en reposo con la de esfuerzo en una serie de 231 pacientes sin historia previa de cardiopatía isquémica. A los pacientes (n: 80) que habían presentado dolor con un intervalo inferior a las 3 horas de su llegada a Urgencias se les practicó una SPECT de reposo precoz y al resto (n: 151) una SPECT de esfuerzo dentro de las siguientes 24 horas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la SPECT de esfuerzo y la de reposo precoz para el diagnóstico de enfermedad coronaria o para la predicción de complicaciones isquémicas durante el seguimiento.

Así pues, la exactitud diagnóstica de la SPECT de esfuerzo en pacientes con dolor torácico que llegan a Urgencias con más de 3 horas de evolución es comparable con la de la SPECT de reposo practicado precozmente.

Figura 1. Cortes tomográficos seleccionados de una SPECT de perfusión miocárdica en reposo (R) con inyección de un compuesto tecneciado a las tres horas del inicio de un dolor torácico atípico en reposo y con un ECG normal en Urgencias. Se observa un defecto ligero-moderado en la región anterior-media del ventrículo izquierdo. Los marcadores de daño miocárdico fueron negativos y en la SPECT de esfuerzo (E) practicada al día siguiente se aprecia un defecto severo y extenso en la región anterior, apical y lateral. La coronariografía demostró una enfermedad coronaria de la descendente anterior y de la circunfleja. EC: eje corto, ELH: eje largo horizontal, ELV: eje largo vertical.



Ahora bien, en la mayoría de hospitales no existe disponibilidad para poder practicar una gated-SPECT precoz de reposo durante las 24 horas del día por lo que en estos casos podría considerarse la posibilidad de realizar una prueba de esfuerzo convencional de esfuerzo si el ECG es normal y los marcadores bioquímicos de

daño miocárdico han sido negativos o una SPECT de estrés si el ECG no es normal. Se ha demostrado que la práctica de una prueba de esfuerzo en este tipo de pacientes en los que ya se ha descartado una necrosis aguda es segura^{17,18} y las guías de práctica clínica sobre el manejo del SCA sin elevación del segmento ST recomiendan la práctica de la misma sin imagen como test inicial en pacientes con riesgo bajo-intermedio sin cambios significativos del ECG basal ($\geq 0,05$ mV de descenso del ST, hipertrofia ventricular izquierda, anormalidades de la repolarización) y que no estén tomando digoxina¹⁹. Esta estrategia ha sido validada en múltiples estudios en los que se practicó la prueba de esfuerzo antes de las 12 horas de un periodo de observación en Urgencias (Tabla 2)²⁰⁻³¹. El valor predictivo positivo de la prueba de esfuerzo convencional es bajo, pero el número de ingresos innecesarios se reduce y el pronóstico es favorable cuando la prueba es negativa y la capacidad funcional del paciente es buena (>7 METS).

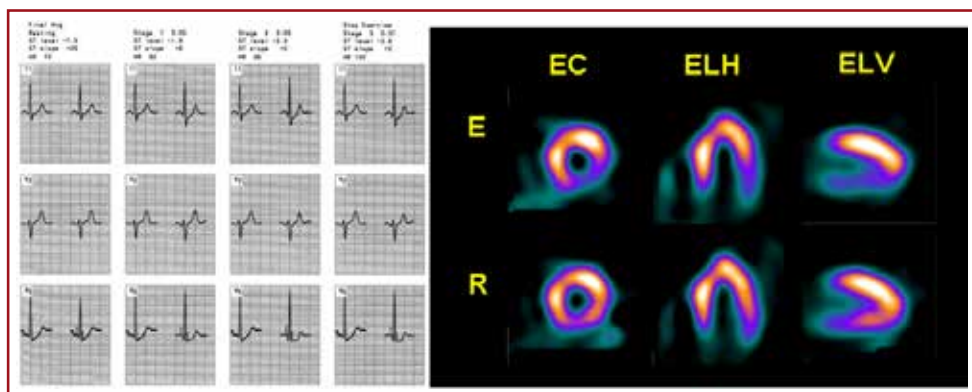
Tabla 2. Valor predictivo negativo (VPN) y positivo (VPP) de la prueba de esfuerzo convencional en pacientes con dolor torácico, ECG normal y marcadores de daño miocárdico negativos.

	n	VPN (%)	VPP (%)
Tsakonis et al. (20)	28	100	-
Kerns et al. (21)	32	100	-
Gibler et al. (22)	782	99	44
Gomez et al. (23)	100	100	0
Zalenski et al. (24)	224	98	16
Polanczyk et al. (25)	276	98	15
Kirk et al. (26)	212	100	57
Diercks et al. (27)	747	99	37
Sarullo et al. (28)	190	99	77
Amsterdam et al. (29)	1000	89	33
Ramakrishna et al. (30)	125	100	8
Candell-Riera et al. (31)	96	96	22

Con el objetivo de analizar el rendimiento de la gated SPECT precoz de perfusión miocárdica de reposo, la prueba de esfuerzo convencional y la SPECT de estrés en los pacientes con dolor torácico atípico, ECG no diagnóstico y

marcadores de daño miocárdico negativos en Urgencias, estudiamos 96 pacientes que fueron seguidos durante 12 meses. La SPECT de reposo precoz fue positiva en un 17% de casos (16/96), la prueba de esfuerzo convencional en un 10% (10/96) y la SPECT de estrés en un 36% (35/96) (Figura 2). Durante el primer año, se confirmó enfermedad coronaria solo en 5 pacientes (1 infarto agudo de miocardio, 1 revascularización quirúrgica, 1 revascularización percutánea y 2 pacientes con estenosis coronarias del 50% no revascularizadas). El valor predictivo negativo de las tres técnicas fue alto (99%, 96% y 100% respectivamente) pero el valor predictivo positivo fue bajo (27%, 22% y 14% respectivamente). A raíz de estos resultados, y teniendo en cuenta que la incidencia de complicaciones en estos pacientes es baja, concluimos que aunque la sensibilidad de las pruebas isotópicas es superior, su indicación generalizada no parece recomendable debido su bajo valor predictivo positivo³¹.

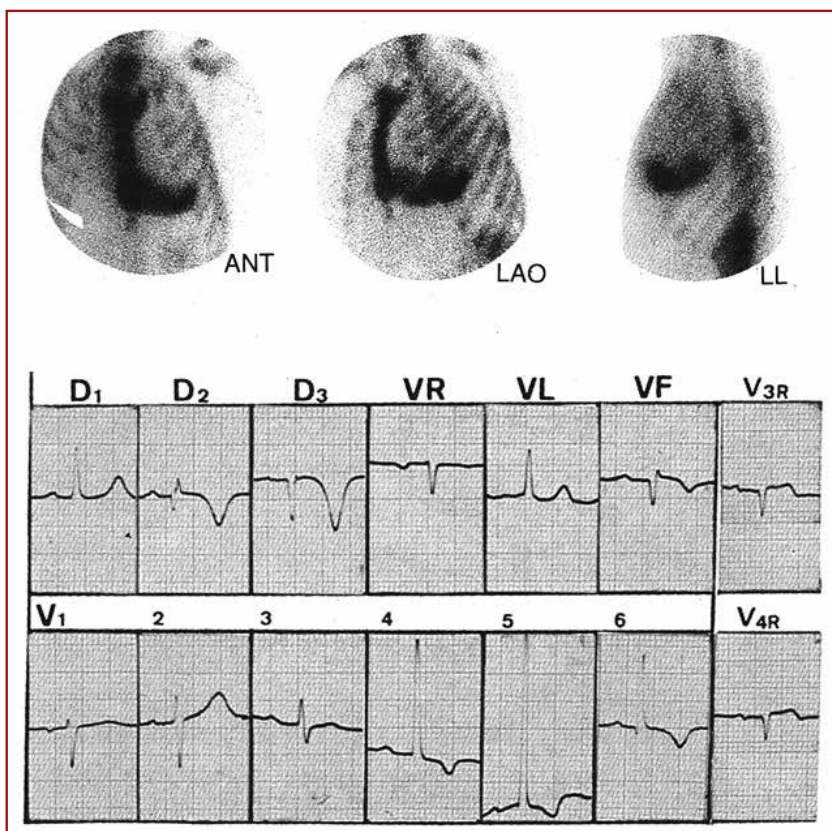
Figura 2. ECG de esfuerzo practicado a las 24 horas del ingreso en Urgencias de un paciente con dolor torácico atípico, ECG normal y marcadores de daño miocárdico negativos. Puede observarse un descenso horizontal > 1 mm del segmento ST en V5 al final del esfuerzo. En la SPECT de perfusión miocárdica de esfuerzo (E) se aprecia un defecto severo en la región ínfero-lateral del ventrículo izquierdo con reversibilidad casi total en reposo (R). La coronariografía demostró una estenosis severa de la circunfleja. EC: Eje corto, ELH: Eje largo horizontal, ELV: Eje largo vertical.



Existe la posibilidad de obtener una imagen positiva de la necrosis aguda mediante una gammagrafía cardiaca con pirofosfato de tecnecio, aunque su empleo

en la clínica se ha ido restringiendo porque su mayor sensibilidad se obtiene entre el segundo y quinto día del IAM. No obstante, es una exploración a tener en cuenta si el paciente ingresa durante este periodo de tiempo y en el caso de que su ECG no permita diagnosticar el infarto (bloqueo de rama izquierda, marcapasos) o de que quiera confirmarse la extensión al ventrículo derecho de un infarto inferior (Figura 3)^{32,33}.

Figura 3. Gammagrafía cardíaca con pirofosfato de ^{99m}-tecnecio practicada al segundo día de un infarto agudo de miocardio inferior con extensión al ventrículo derecho. En la proyección oblicua anterior izquierda (LAO) puede observarse como la captación positiva correspondiente a la necrosis aguda de la región inferior del ventrículo izquierdo llega a contactar con la captación esternal a consecuencia de la necrosis ventricular derecha. ANT: anterior, LL: lateral izquierda.



SPECT de perfusión miocárdica en la estimación del miocardio en riesgo y del miocardio salvado

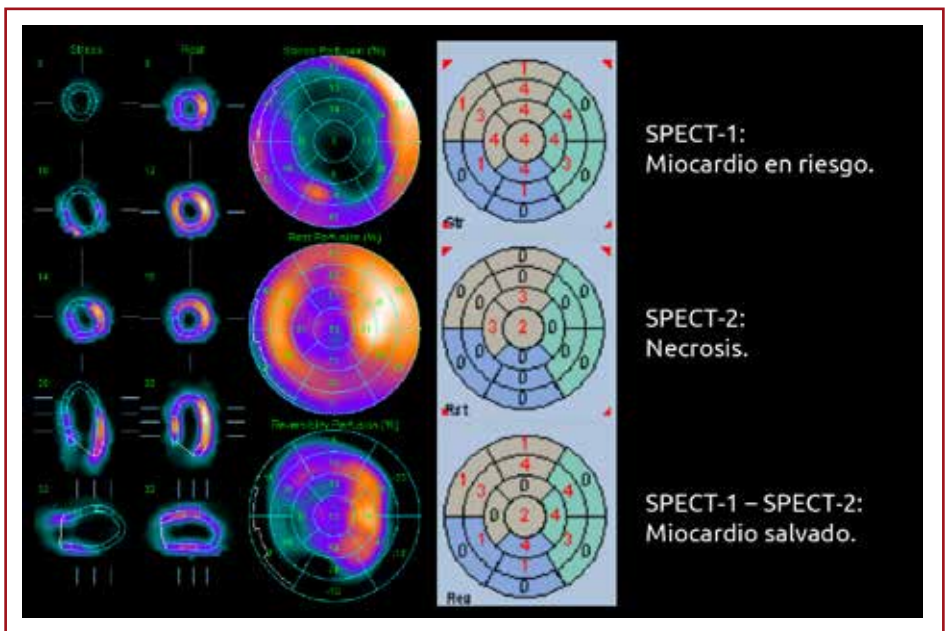
La gated-SPECT de perfusión miocárdica permite valorar con exactitud la extensión de la necrosis miocárdica y su repercusión sobre la función ventricular izquierda. Si esta prueba se practica antes del alta hospitalaria junto con una prueba de estrés, permite valorar la isquemia residual, tanto en la región del infarto como a distancia. El conocimiento de estas variables (volúmenes ventriculares, fracción de eyección, isquemia) es fundamental desde el punto de vista pronóstico^{34,35}. En la actualidad, al haberse generalizado la revascularización precoz, ya se conoce la anatomía coronaria en la mayoría de pacientes, con lo que la práctica sistemática de una prueba de estrés con imagen antes del alta hospitalaria ha disminuido sensiblemente. Ahora bien, en aquellos pacientes en los que se ha realizado una terapia trombolítica y no se ha practicado una coronariografía o en aquellos en que sí se ha practicado y tienen una enfermedad multivaso es de interés conocer la isquemia residual y/o la repercusión funcional de arterias no responsables de la necrosis y que no han sido revascularizadas.

La cuantificación de la extensión del infarto y del miocardio salvado como consecuencia de la terapia trombolítica y del intervencionismo percutáneo precoz se puede valorar mediante la SPECT de perfusión miocárdica y esta metodología se ha aplicado a numerosos ensayos clínicos. La ventaja de cuantificar estos parámetros es la posibilidad de estudiar series más pequeñas para comparar el éxito de diferentes estrategias terapéuticas. Aunque la mortalidad global es la principal complicación que se considera en estos ensayos, su incidencia es muy baja cuando se emplean las modernas terapias revascularizadoras, por lo que se requiere gran número de pacientes (alrededor de 10.000 pacientes por cada rama del tratamiento) para demostrar beneficios estadísticos según la terapéutica empleada. En cambio, cuando se utiliza la extensión de la necrosis o del miocardio salvado como parámetros diferenciales entre dos terapéuticas distintas el número de pacientes a incluir puede reducirse notoriamente (entre 300-400 para cada rama terapéutica)^{35,36}.

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos tecnecios no presentan el fenómeno de redistribución una vez inyectados, por lo que las imágenes obtenidas, incluso hasta 6 horas después de la inyección del trazador, corresponden al momento en que se han administrado. La SPECT de perfusión miocárdica practicada con estos radionúclidos permite, en el caso del IAM, poder

visualizar el miocardio en riesgo si su inyección endovenosa se ha producido con la arteria ocluida. Si una vez abierta la arteria se procede a la realización de una nueva SPECT podrá cuantificarse la extensión del infarto. La diferencia entre el miocardio en riesgo y la necrosis definitiva es el denominado miocardio salvado (Figura 4)³⁷⁻³⁹.

Figura 4. Cortes tomográficos seleccionados y mapas polares de una SPECT de perfusión miocárdica correspondientes a la inyección de un compuesto tecnecio con la arteria coronaria descendente anterior proximal ocluida en un paciente con infarto agudo de miocardio anterior con elevación del ST (SPECT-1) y a los obtenidos al cabo de un mes en reposo (SPECT-2). Puede observarse un defecto de perfusión muy extenso de localización anterior, septal y apical (miocardio en riesgo) en la SPECT-1. En la SPECT-2, y después de un intervencionismo percutáneo primario exitoso, el área de la necrosis corresponde únicamente a la región apical. La estimación del miocardio salvado puede obtenerse de la resta entre la extensión del miocardio en riesgo y la del miocardio necrótico.



Esta metodología tiene, no obstante, algunas limitaciones:

1. Su resolución no permite detectar infartos de una extensión inferior al 3% del ventrículo izquierdo.
2. Las imágenes adquiridas con un intervalo inferior a 120 horas con respecto al inicio del infarto pueden sobreestimar la extensión de la necrosis.
3. La atenuación creada por algunas estructuras anatómicas (diafragma, mama, obesidad) puede exagerar defectos de perfusión.
4. No permite distinguir infartos recientes de necrosis antiguas.

Conclusiones

La gated-SPECT de reposo con compuestos tecneciados practicada precozmente en Urgencias permite descartar el diagnóstico de SCA en la mayoría de casos debido a su elevado valor predictivo negativo.

En los pacientes con dolor atípico, ECG normal y marcadores de daño miocárdico negativos la prueba de esfuerzo convencional es más recomendable como primera exploración que las pruebas de estrés con imagen ya que su valor predictivo negativo también es alto.

La inyección endovenosa de compuestos tecneciados antes de la terapia fibrinolítica o de revascularización percutánea primaria permite estimar el miocardio en riesgo en los pacientes con un IAM mediante la adquisición de las imágenes hasta 6 horas más tarde. La SPECT de reposo practicada después de la fase aguda permite cuantificar la extensión de la necrosis. La extensión del miocardio salvado corresponde a la diferencia entre la extensión del miocardio en riesgo y la del miocardio necrótico. Estos parámetros son de gran importancia en los ensayos clínicos en que se comparan diferentes estrategias terapéuticas en el IAM ya que permiten reducir sensiblemente el número de pacientes a estudiar.

Bibliografía

- ¹ Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patients with acute chest pain. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1187-95.
- ² Farkouh ME, Aneja A, Reeder GS, Smars PA, Bansilal S, Lennon RJ, Wiste HJ, Razzouk L, Traverse K, Holmes DR Jr, Mathew V. Clinical risk stratification in the emergency department predicts long-term cardiovascular outcomes in a population-based cohort presenting with acute chest pain: primary results of the Omsted County chest pain study. *Medicine.* 2009; 88: 307-13.
- ³ Amsterdam EA, Kirk D, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010; 122: 1756-76.
- ⁴ Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1804-8.
- ⁵ Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylor R, Fulmer H, Stowers SA. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1016-22.
- ⁶ Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, Nicholson CS, Schmidt KL, Roberts CS, Ornato CP. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 116-125.
- ⁷ Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, Ornato JP, Tatum JL. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 976-82.
- ⁸ Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW, et al. Clinical value of acute rest technetium-99 tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1011-7.
- ⁹ Kontos MC, Schimidt KL, Nicholson CS, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med.* 1999; 33: 639-45.
- ¹⁰ Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial (corrección en *JAMA.* 2003; 289: 178) *JAMA.* 2002; 288: 2693-700.

- ¹¹ Candell-Riera J, Oller-Martínez G, Pereztol-Valdés O, Castell-Conesa J, Agudé-Bruix S, García-Alonso C, Segura R, Murillo J, Moreno R, Suriñach J, Soler-Soler J. Gated SPET precoz de perfusión miocárdica en los pacientes con dolor torácico y ECG no diagnóstico en Urgencias. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 225-33.
- ¹² Stewart RE, Dickinson CZ, Weissman IA, O'Neill WW, Dworkin HJ, Juni JE. Clinical outcome of patients evaluated with emergency centre myocardial perfusion SPET for unexplained chest pain. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 459-62.
- ¹³ Weissman IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, O'Neill WW, Juni JE. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the Emergency Department evaluation of patients with unexplained chest pain. *Radiology* 1996; 199: 353-7.
- ¹⁴ Radenski PW, Hilton TC, Fulmer HRN, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of Emergency Department patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 595-9.
- ¹⁵ Ornato JP. Chest pain emergency centers. Improving acute myocardial infarction care. *Clin Cardiol*. 1999, 22: IV3-9.
- ¹⁶ Conti A, Gallini C, Costanzo E, Ferri P, Matteini M, Paladini B, et al. Early detection of myocardial ischaemia in the emergency department by rest or exercise 99mTc tracer myocardial SPET in patients with chest pain and non diagnostic ECG. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 1806-10.
- ¹⁷ Pastor-Torres LF, Pavón-Jiménez R, Reina-Sánchez M, Caparros-Valderrama J, Mora-Pardo JA. Unidad de dolor torácico: seguimiento a un año. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 1021-7.
- ¹⁸ Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Núñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. Valor de la prueba de esfuerzo precoz en un protocolo de unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 1089-92.
- ¹⁹ Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. ACC/AHA 2007 guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction), developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 652-726.

- 20 Tsakonis JS, Shesser R, Rosenthal R, Bittar GD, Smith M, Wassweman AG. Safety of immediate treadmill testing in selected emergency department patients with chest pain: a preliminary report. *Am J Emerg Med.* 1991; 9: 557-559.
- 21 Kerns JR, Shaub TF, Fontanarosa PB. Emergency cardiac stress testing in the evaluation of emergency department patients with atypical chest pain. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 794-8.
- 22 Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, Hamilton C, Gerlach JW, Walsh RA. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1995; 25: 1-8.
- 23 Gomez MA, Anderson JL, Karagoubis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMO). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 25-33.
- 24 Zalenski RJ, McCarren M, Roberts R, Rydman RJ, Jovanovic B, Das K, Mendez J, el-Khadra M, Fraker L, McDermott M. An evaluation of a chest pain diagnostic protocol to exclude acute cardiac ischemia in the emergency department. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1085-91.
- 25 Polanczyk CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 288-92.
- 26 Kirk JD, Turnipseed SD, Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of chest pain in low-risk patients presenting to the emergency department: the role of immediate exercise testing. *Ann Emerg Med.* 1998; 32: 1-7.
- 27 Diercks DB, Gibler WB, Liu T, Sayre MR, Storrow AB. Identification of patients at risk by graded exercise testing in an emergency department chest pain center. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 289-92.
- 28 Sarullo FM, Di Pasquale P, Orlando G, Buffa G, Cicero S, Schillaci AM, Castello A. Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital with acute chest pain. *Int J Cardiol.* 2000; 75: 239-43.
- 29 Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 251-6.
- 30 Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR, Farkouh ME, Evans RW, Allison TG, Smars PA, Gibbons RJ. Effect of exercise treadmill testing and stress imaging on the triage of patients with chest pain: CHEER substudy. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 322-9.

- ³¹ Candell-Riera J, Oller-Martínez G, de León G, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S. Yield of Early Rest and Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography, and Electrocardiographic Exercise Test in Patients with Atypical Chest Pain, Non-diagnostic Electrocardiogram and Negative Biochemical Markers, in the Emergency Department. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 1662-6.
- ³² Candell Riera J, Valle Tudela V. Gammagrafía cardiaca con pirofosfato de tecnecio: imagen positiva del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 1981; 34: 105 -14.
- ³³ Candell Riera J, Figueras J, Valle V, Alvarez A, Gutierrez L, Cortadellas J, Cinca J, Salas A, Rius J. Right ventricular infarction: Relationships between ST segment elevation in V4R and hemodynamic, scintigraphic, and echocardiographic findings in patients with acute inferior myocardial infarction. *Am Heart J.* 1981; 101: 281 - 287.
- ³⁴ Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J, Rius-Daví A, Domingo E, Alvarez -Auñón E, Olona M, Rosselló J, Ortega D, Domènech-Torné FM, Soler-Soler J. Uncomplicated first myocardial infarction: Strategy for comprehensive prognostic studies. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1207-19.
- ³⁵ Candell-Riera J, Llevadot J, Santana C, Castell J, Aguadé S, Bermejo B, Armadans L, Oller-Martínez G, García-del-Castillo H, Soler-Peter M, Soler-Soler, MD. Prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction by exercise echocardiography and 99mTc-tetrofosmin gated SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8: 122-28.
- ³⁶ Miller TD, Sciagra R, Gibbons RJ. Application of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography in acute myocardial infarction: measuring the efficacy of therapy. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 54:213-29.
- ³⁷ Gibbons RJ, Christian TF, Hopfenspirger M, Hodge DO, Bailey KR. Myocardium at risk and infarct size after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: implications for the design of randomized trials of acute intervention. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:616-23.
- ³⁸ Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:101-8.
- ³⁹ Ndrepepa G, Mehilli J, Tiroch K, Fusaro M, Kufner S, Ellert J, Goedel J, Schömig A, Kastrati A. Grado de perfusión miocárdica, índices de rescate miocárdico y mortalidad a largo plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio y restablecimiento completo del flujo sanguíneo epicárdico tras intervención coronaria percutánea primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 770-8.

CARDIO-TC Y CARDIO-RM EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Dres. Dra. Elena Fortuny Frau, José Juan Gómez de Diego, María Luaces Méndez, Leopoldo Pérez de Isla e Isidre Vilacosta
Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Introducción

El síndrome coronario agudo (SCA) es sin duda una de las patologías más importantes en la cardiología clínica actual. A pesar de la experiencia acumulada, existen todavía muchos retos por solventar, tanto en el diagnóstico inicial como en el tratamiento posterior de los pacientes. Aunque el electrocardiograma (ECG) y los biomarcadores de necrosis miocárdica son las herramientas básicas en la valoración de los pacientes, no son ni mucho menos perfectas. Se calcula que aproximadamente un 2-5% de los pacientes que acude a Urgencias por un SCA son dados de alta sin un diagnóstico correcto, lo que duplica su tasa de mortalidad. Por otro lado, la búsqueda de la certeza diagnóstica implica en ocasiones la práctica de una medicina defensiva, con un aumento de la realización de pruebas innecesarias, prolongación de la estancia hospitalaria y mayor coste.

En los últimos años las técnicas de imagen cardíaca se han sumado a las herramientas que dispone el clínico en la evaluación de los pacientes con SCA. En este capítulo analizamos el papel de la tomografía computarizada cardíaca (cardio-TC) y la resonancia magnética cardíaca (cardio-RM) en la valoración de los pacientes con SCA.

Cardio-TC en el síndrome coronario agudo

Breve repaso de los aspectos técnicos. Puntos fuertes

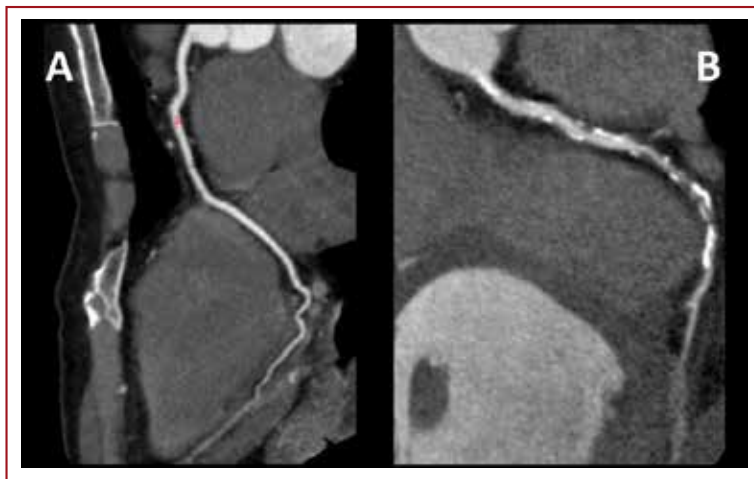
El cardio-TC es una técnica radiológica que aporta una excelente información de la anatomía cardioráfrica. La aparición en la década de 2000 de la tecnología multidetector ha hecho posible el desarrollo de equipos muy rápidos capaces de estudiar de forma no invasiva y precisa la anatomía de las arterias coronarias.

En el momento actual, la mayoría de los estudios de cardio-TC se hace con equipos de 64 detectores, que son el estándar en clínica y están disponibles en gran número de centros. Estos equipos son capaces de hacer un estudio de coronarias con la inyección de 80-100 cc de contraste yodado en una apnea de 8-10 segundos empleando una dosis de radiación estimada de 10-20 mSv.

La aplicación más antigua del cardio-TC es el estudio del calcio coronario. Esta técnica se desarrolló para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos y es útil para valorar el pronóstico de los pacientes, de tal manera que los pacientes sin calcio (puntuación de calcio cero) en las coronarias tienen un riesgo mínimo de tener eventos cardiovasculares a medio plazo, mientras que los pacientes con una puntuación de calcio alta tienen un riesgo elevado de sufrir un SCA. Sin embargo, las placas ateroscleróticas coronarias inestables responsables de algunos de los SCA no suelen estar calcificadas. Es decir, la presencia de calcio coronario indica la existencia de enfermedad aterosclerótica subyacente, pero la ausencia de calcio coronario no descarta la presencia de enfermedad coronaria. Por ello, el score de calcio no es válido en pacientes sintomáticos con sospecha de SCA, donde intervienen eventos en placas no calcificadas y donde un 5% de los pacientes con score de calcio cero tienen lesiones severas en la coronariografía.

La principal aplicación del cardio-TC es la coronariografía no invasiva (CTC) que permite valorar la anatomía de las arterias coronarias y demostrar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva gracias al estudio preciso tanto de la luz como de la pared de las coronarias (Figura 1).

Figura 1. Estudio de coronarias con cardio-TC. La técnica permite comprobar fácilmente si la arteria es sana (A) o tiene enfermedad (B). Obsérvese las placas de calcio y la disminución de la luz arterial en (B).



La técnica ha sido validada en comparación con la coronariografía convencional. Tiene una sensibilidad para detectar enfermedad coronaria del 92%, y una especificidad del 89%; su valor predictivo positivo se calcula en torno al 48% (oscilando del 33 al 95%). Sin embargo, su punto fuerte radica en su extraordinario valor predictivo negativo, que de manera repetida ha demostrado ser del 99% en un gran abanico de situaciones clínicas. Esto hace que la CTC sea una prueba muy útil ya que permite descartar la presencia de enfermedad coronaria de forma segura.

En el momento actual la tecnología del TC multidetector está en continuo desarrollo y con los nuevos equipos de 256 o 320 detectores o de doble tubo es posible obtener un estudio de las coronarias en un solo latido con una dosis de radiación inferior a 1 mSv. Se prevé que la utilización del cardio-TC aumente a corto plazo en paralelo a la disponibilidad de los nuevos equipos.

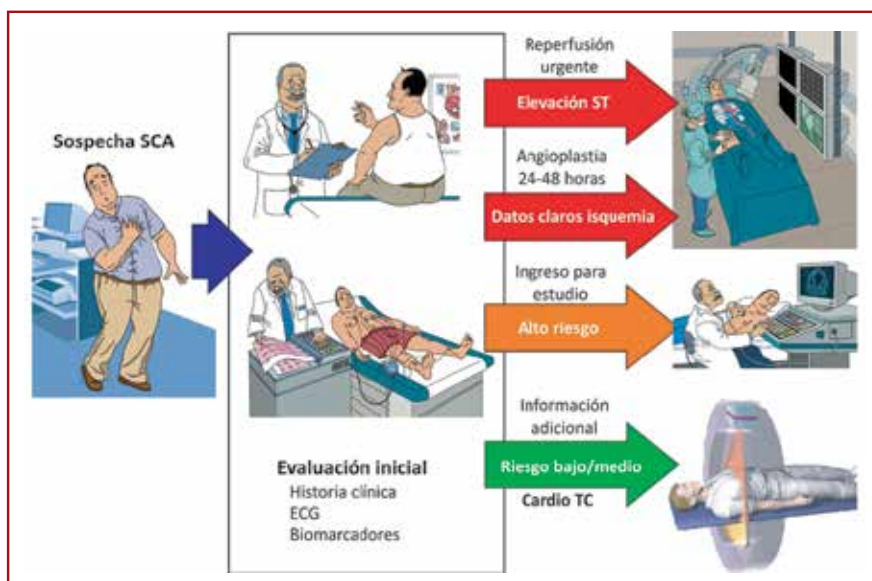
Abordaje práctico: cardio-TC en el paciente con sospecha de SCA

El cardio-TC es una herramienta que se debe integrar dentro del protocolo general de valoración de los pacientes con dolor torácico. Las herramientas básicas son siempre la historia clínica, el ECG y los marcadores de daño miocárdico.

En pacientes con ECG con elevación del segmento ST lo indicado es la revascularización urgente. En pacientes de muy alto riesgo, con alteraciones isquémicas evidentes en el ECG o con elevación de marcadores de daño miocárdico también está clara la indicación de coronariografía. En estos pacientes el cardio-TC no está indicado ya que no aporta ninguna información útil adicional y puede retrasar el tratamiento del paciente.

Sin embargo, existe un grupo muy amplio de pacientes en los que tras la valoración inicial no hay datos claros de isquemia miocárdica y existen dudas sobre el diagnóstico del paciente. El primer paso debe ser siempre la valoración clínica del riesgo cardiovascular. Existen varias escalas que tienen en cuenta factores como la edad, el sexo, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, el modo de presentación clínica o el resultado de las pruebas complementarias iniciales para establecer una graduación de riesgo de que un paciente que consulta por dolor torácico presente un SCA. Las más utilizadas son las escalas GRACE y TIMI. La estimación clínica del riesgo cardiovascular es muy importante ya que es la que va a dirigir el tratamiento del paciente (Figura 2).

Figura 2. Cardio-TC en el protocolo de valoración del paciente con sospecha de SCA. El TC es útil en pacientes sin datos claros de isquemia con un perfil de riesgo bajo o intermedio.

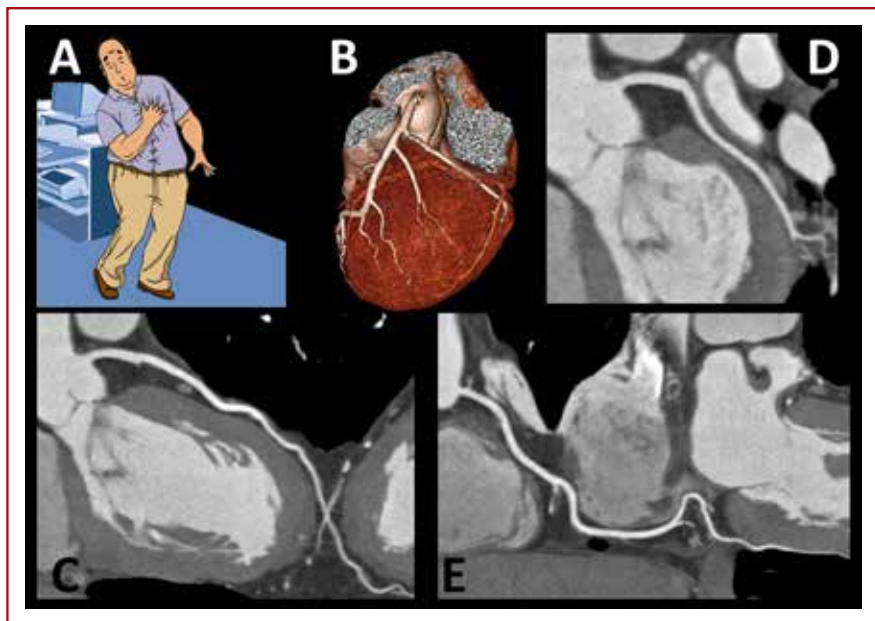


Los pacientes de muy bajo riesgo o con sospecha de dolor torácico no isquémico pueden habitualmente ser dados de alta sin necesidad de pruebas de imagen o ser remitidos a las consultas de cardiología para valoración ambulatoria.

En los pacientes de alto riesgo, sobre todo en aquellos con cardiopatía isquémica ya conocida, se debe valorar el ingreso hospitalario y la realización de pruebas de detección de isquemia o directamente una coronariografía invasiva. El punto fuerte del cardio-TC es su valor predictivo negativo, es decir la capacidad de descartar enfermedad coronaria. Sin embargo, cuando existen lesiones coronarias, la exactitud de esta técnica para conocer el grado de estenosis coronarias es relativamente baja. En estos pacientes es frecuente encontrar grandes placas de calcio que impiden valorar la luz de las arterias y convierten el estudio en no diagnóstico. Además, aunque el estudio sea correcto, el CTC tiene limitaciones para cuantificar la severidad de las estenosis. Finalmente, como ocurre en la coronariografía invasiva, no hay una correlación entre la presencia de estenosis coronarias e isquemia miocárdica. Existen varios estudios que han utilizado la reserva de flujo coronario como 'patrón oro' y que han demostrado que las estenosis <50% en el CTC es muy probable que no vayan a tener repercusión funcional; sin embargo la repercusión funcional en lesiones >50% es básicamente impredecible. En los pacientes del grupo de alto riesgo es muy probable que la CTC muestre enfermedad coronaria anatómicamente significativa y que este hallazgo conlleve la necesidad de realizar más pruebas. Esto supone un aumento de la estancia hospitalaria, de los costes y, lo más importante, incremento de la dosis total de radiación y contraste que el paciente recibe.

Los pacientes con riesgo bajo e intermedio son los que presentan mayores dificultades de orientación diagnóstica, al encontrarse en una zona gris en la que no hay un diagnóstico claro ni argumentos importantes para realizar una coronariografía invasiva. En estos pacientes es donde el cardio-TC, por su capacidad para descartar enfermedad coronaria, es una herramienta extraordinariamente útil (Figura 3).

Figura 3. Estudio de coronarias con cardio-TC en un paciente con sospecha de SCA (A). El estudio muestra la reconstrucción volumétrica cardiaca (B) y la reconstrucción de las arterias descendente anterior (C), circunfleja (D) y coronaria derecha (E), sin lesiones. El resultado del estudio descarta la presencia de enfermedad coronaria y permite dar de alta al paciente de forma segura.



Existen varios ensayos clínicos que han analizado el rendimiento del cardio-TC en Urgencias en la valoración inicial de estos pacientes de riesgo bajo o intermedio en comparación con el manejo clínico habitual (ROMICAT, ROMICAT II, CT-STAT). Los resultados avalan el valor predictivo negativo del CTC y, lo que es más importante, su seguridad. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes dados de alta tras una CTC normal, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos fue prácticamente nula. Por todo ello, el CTC se puede considerar una prueba diagnóstica de primera línea en la valoración de algunos pacientes con sospecha de SCA. La obtención de un CTC que no muestre lesiones coronarias permite que dichos pacientes sean dados de alta con seguridad. También supone hacer el diagnóstico de enfermedad coronaria de forma firme, ya que en los pacientes en los que se aprecia enfermedad coronaria significativa la coronariografía confirma el diagnóstico en hasta el 90% de los casos.

También hay datos económicos que confirman que integrar el CTC en el tratamiento de los pacientes con sospecha de SCA y riesgo intermedio resulta coste-efectiva. El abordaje diagnóstico mediante CTC realizada en la unidad de dolor torácico reduce la estancia hospitalaria, la necesidad de ingreso y el coste sanitario global en comparación con el protocolo estándar sin CTC. Las diferencias económicas pueden ser tan llamativas como la reducción de 1.575 dólares por paciente en el brazo de cuidados estándar a 430 dólares en el grupo de CTC.

Consideraciones a tener en cuenta antes de indicar un cardio-TC

Antes de indicar un estudio con cardio-TC deben tenerse en cuenta una serie de consideraciones (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de selección de pacientes para CTC.

- Pacientes con riesgo bajo-intermedio para SCA
- Biomarcadores de necrosis miocárdica negativos
- ECG normal o cambios inespecíficos
- Baja sospecha de calcificación coronaria
- Pacientes capaces de tolerar el TC y colaborar con breves apneas (5-10 segundos)
- Ritmo cardíaco adecuado para TC sincronizado con ECG (idealmente un ritmo lento y regular)
- No es de primera elección para pacientes con bypass o stent
- Pacientes sin deterioro de la función renal

Baja calcificación coronaria. Se recomienda realizar la puntuación de calcio como método inicial de cribado en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Si el score es alto (>400 o >1.000, según diferentes autores) los datos de algunos ensayos, como el ACCURACY, demuestran que la rentabilidad diagnóstica del CTC será baja, ya que el calcio genera artefactos e impide en ocasiones valorar la anatomía coronaria. En estos pacientes lo correcto es no progresar hacia la realización de la angiografía con TC, lo que supone ahorro de radiación, contraste y tiempo.

Ritmo cardíaco adecuado para TC sincronizado con ECG. El ritmo ideal para obtener imágenes de calidad es un ritmo regular alrededor de 60 lpm. Con el objetivo de controlar la frecuencia cardíaca, se recomienda la administración de betabloqueantes previa a la realización del CTC. La presencia de taquiarritmias

irregulares se considera una contraindicación para la realización de CTC. De todos modos en la actualidad, y con el desarrollo de los nuevos equipos, su presencia ha dejado de ser una contraindicación absoluta. Los nitratos pueden también ayudar a mejorar la visualización de las arterias coronarias por su mecanismo vasodilatador, por lo que su uso se recomienda también antes de la obtención de imágenes si no existe contraindicación para ello.

No es de primera elección para pacientes portadores de bypass o stent. Los stent generan artefactos que pueden interferir en la valoración de la anatomía de la arteria coronaria e incluso de las estructuras vecinas. Los stent de calibre superior a 3-3,5 mm implantados en el tronco coronario izquierdo o en los segmentos proximales de las arterias coronarias principales pueden ser valorados mediante CTC con una sensibilidad y especificidad, confirmada en varios ensayos, superior al 90%. Por lo tanto, en pacientes con riesgo bajo o intermedio de reestenosis intrastent que cumplen los requisitos anteriores, la valoración de la luz de los stent mediante CTC es una alternativa válida.

En el caso de los bypass, la visualización del cuerpo del bypass y de las anastomosis no suele ser dificultosa. Con los equipos de nueva generación, la sensibilidad y especificidad del CTC para la valoración de los injertos coronarios supera el 95%. El problema en estos pacientes es la valoración de las arterias coronarias nativas, que suelen estar densamente calcificadas y, por tanto, son difíciles de analizar. A pesar de que aún existen ciertas controversias, su utilidad ha quedado demostrada a la hora de valorar injertos coronarios que no han podido ser visualizados en la coronariografía por dificultad de sondaje.

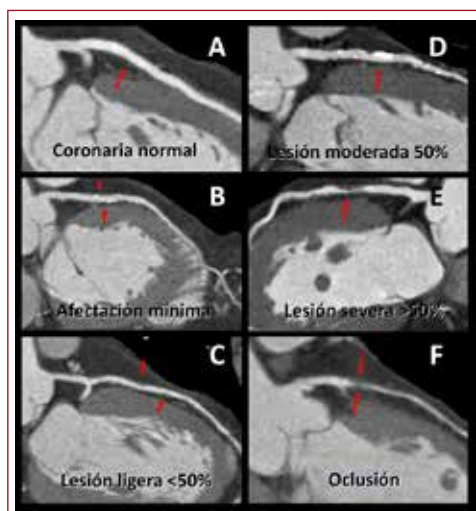
Precaución en pacientes con enfermedad renal. En general, en todos los estudios clínicos que avalan la utilidad del CTC en el contexto de un SCA se excluye a los pacientes con enfermedad renal, puesto que el contraste yodado utilizado para visualizar las arterias coronarias es nefrotóxico. Habitualmente se emplean de 40 a 100 mL de medio de contraste en un CTC convencional, algo más si el paciente es portador de bypass. Sin embargo, a la luz de los beneficios derivados de la utilización del CTC para descartar un SCA en los servicios de Urgencias, podría considerarse su utilización en pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal, siempre valorando al paciente de forma individualizada.

Cómo se interpretan los resultados del cardio-TC

En aquellos pacientes en los que se realiza un CTC, la ausencia de estenosis coronarias mayores del 50% del diámetro luminal permite excluir con suficiente seguridad el diagnóstico de SCA, pudiendo dar el alta desde la unidad de dolor torácico o el servicio de Urgencias sin necesidad de más pruebas (Figura 4). Así, en resumen:

1. Pacientes con CTC negativa (sin lesiones coronarias): pueden ser dados de alta con seguridad.
2. Pacientes con estenosis menores del 50% en el CTC: pueden ser dados de alta. Especial hincapié en el control de los factores de riesgo cardiovascular, iniciándose en ese momento tratamiento específico si es necesario (prevención primaria).
3. Pacientes con estenosis mayores del 50% en la CTC: estos pacientes deben ser ingresados para continuar y completar el estudio con las pruebas que su médico responsable considere oportunas.

Figura 4. Lesiones coronarias con cardio-TC. De A) a F) ejemplos de estenosis de diferente severidad en lesiones localizadas en la arteria descendente anterior en pacientes valorados por sospecha de SCA de bajo riesgo. A, B y C permiten el alta directa de Urgencias. Los pacientes D y E ingresaron para estudio. En el paciente F) se realizó coronariografía urgente.



Por último, una de las ventajas del TC es que puede identificar causas alternativas de dolor torácico cuando se ha excluido el SCA. Con el CTC se puede diagnosticar la presencia de lesiones no coronarias más o menos relevantes (desde neumonías hasta granulomas pulmonares o quistes renales) en un 22,7%-56,2% de los pacientes.

El TC de triple descarte, *triple-rule-out*

El desarrollo de equipos de TC cada vez más rápidos y sofisticados ha llevado al desarrollo de protocolos que permitirían evaluar en el Servicio de Urgencias de forma simultánea la presencia de las tres entidades más graves que cursan con dolor torácico: el SCA, el tromboembolismo pulmonar (TEP) y el síndrome aórtico agudo (SAA). Esta modalidad se conoce como el TC de triple descarte o *triple rule-out*.

Aunque esta técnica es en principio bastante atractiva, aún está en fase de desarrollo ya que existen algunas limitaciones. El ajuste del protocolo es relativamente complejo y exige equipos de última generación (habitualmente no disponibles en nuestros centros), radiólogos específicamente entrenados, mayor tiempo de adquisición, más dosis de radiación para el paciente (de 8 a 18 mSv) y una cantidad superior de contraste administrado (al menos 120 mL). Además, en muestras mal cribadas, la rentabilidad diagnóstica con los equipos actuales es muy baja, con menos de un 11% de diagnósticos de patología extracoronaria, sin reducción asociada en la tasa de eventos clínicos ni disminución de los costes. La presencia del *triple rule-out* en nuestro medio es prácticamente testimonial. Probablemente, el escenario cambie con la incorporación de nuevos equipos de TC más rápidos y precisos, que radien menos y necesiten menor cantidad de contraste. Independientemente de lo anterior, el uso rutinario del TC de triple descarte nunca deberá sustituir a la evaluación cuidadosa del paciente con un estudio específicamente dirigido a valorar la causa más probable de sus síntomas.

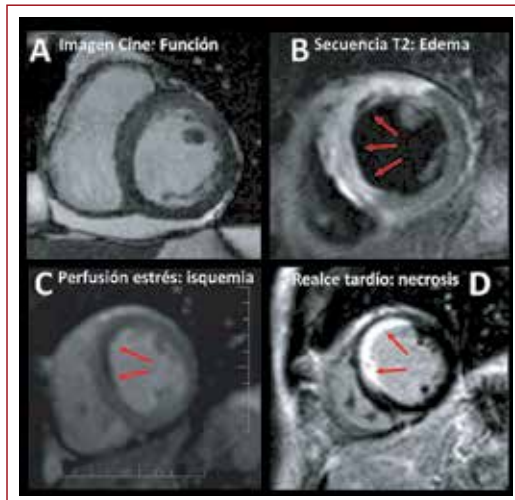
La resonancia magnética en el síndrome coronario agudo

Breve repaso de los aspectos técnicos

La RM se basa en la señal que emiten los núcleos de hidrógeno del organismo cuando son sometidos a un campo magnético y se aplican pulsos de radiofrecuencia sobre ellos. Dependiendo de las características de los pulsos que se apliquen se obtienen diferentes tipos de imágenes conocidos como secuencias. Las imágenes en la RM cardíaca (cardio-RM) se deben obtener sincronizadas con el ritmo cardíaco y en apnea, para minimizar el movimiento cardíaco. El ritmo cardíaco más deseable es la bradicardia sinusal, pero la presencia de extrasístoles o la fibrilación auricular no interfieren significativamente con la calidad de las imágenes si la respuesta ventricular es estable.

La cardio-RM es una técnica que permite obtener una información muy precisa sobre la anatomía, función y estructura del corazón. Por ello, la cardio-RM está validada como el 'patrón oro' en la cuantificación del tamaño del ventrículo izquierdo, masa, volumen y fracción de eyección (Figura 5).

Figura 5. Principales secuencias utilizadas en cardio-RM en el estudio de los pacientes con SCA.



- Secuencias Cine: estudio de la anatomía y función cardíaca. Son el patrón oro para la cuantificación del tamaño del ventrículo izquierdo, masa, volumen y fracción de eyección.
- Secuencias de sangre negra potenciadas en T2: permiten demostrar la presencia de edema, que aparece con una intensidad de señal más brillante.
- Secuencias de estrés con adenosina, dobutamina o dipiridamol si existen dudas sobre la presencia de isquemia, la reserva contráctil y la viabilidad miocárdica. Su desarrollo excede el objetivo de este capítulo.
- Realce tardío con gadolinio. El gadolinio es un medio de contraste extracelular que no atraviesa la membrana celular intacta y se acumula en regiones con edema, cicatriz o fibrosis.

La cardio-RM tiene como grandes ventajas que permite un estudio morfofuncional absolutamente exhaustivo del corazón y que no emplea radiaciones ionizantes. Un protocolo convencional se completa en unos 35-60 minutos. Aunque la cardio-RM puede ser útil en el diagnóstico del SCA, no suele ser una herramienta disponible desde Urgencias, puesto que exige de la disponibilidad de equipo y personal adecuado, además de desplazar a Radiología a un paciente que podría estar en una situación inestable. Sin embargo, esta técnica es capaz de demostrar la presencia de inflamación y necrosis, por lo que permite establecer el diagnóstico diferencial en pacientes dudosos con elevación de biomarcadores y coronarias sin lesiones y estudiar de forma precisa el daño producido en el corazón por el SCA, tanto respecto a su localización como al tamaño del infarto. La concienciación sobre la calidad de la información que aporta la cardio-RM y el valor añadido a los datos clínicos favorece su uso cada vez más frecuente en este contexto.

Qué hay que tener en cuenta antes de indicar una cardio-RM

La principal limitación para la realización de una cardio-RM es la claustrofobia, ya que hay un número no despreciable de personas que sencillamente no toleran estar confinados en el espacio reducido que les deja el equipo.

En pacientes con insuficiencia renal avanzada y aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min no se pueden hacer estudios con contraste por el riesgo potencial de producir fibrosis sistémica nefrogénica, un cuadro inflamatorio sistémico que puede ser fatal.

Se debe tener cuidado si el paciente tiene algún tipo de implante o material ferromagnético, que se puede mover o calentar en exceso durante el estudio. Las prótesis valvulares (salvo la Stard-Edwards 6000) y los stent coronarios y vasculares son seguros. En caso de duda se debe comprobar si el [implante es compatible](#).

Utilidad de la cardio-RM en el diagnóstico del SCA

Existen muchos estudios que han valorado la utilidad de la cardio-RM como modalidad de imagen para la estratificación de pacientes con dolor torácico en Urgencias. La cardio-RM puede identificar la presencia de SCA de forma más predecible que el ECG, los niveles de troponina y la puntuación TIMI en pacientes con sospecha de SCASEST, con biomarcadores de necrosis miocárdica negativos y ECG anodino (esto es, un perfil de riesgo bajo o intermedio). Un protocolo estándar incluyendo estudio de la función ventricular global y regional, perfusión miocárdica de primer paso y secuencias de realce tardío tiene una sensibilidad del 84% y especificidad del 85% para el diagnóstico de SCA, siendo su especificidad superior a la del ECG. Si a este protocolo se le suma la obtención de imágenes potenciadas en T2 para la detección del edema, la especificidad aumenta del 84% al 96%, sin penalización en la sensibilidad. Por otra parte, una cardio-RM normal en este subgrupo de pacientes se asocia a un excelente pronóstico, ya que se ha demostrado un riesgo casi nulo de eventos cardiacos adversos en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

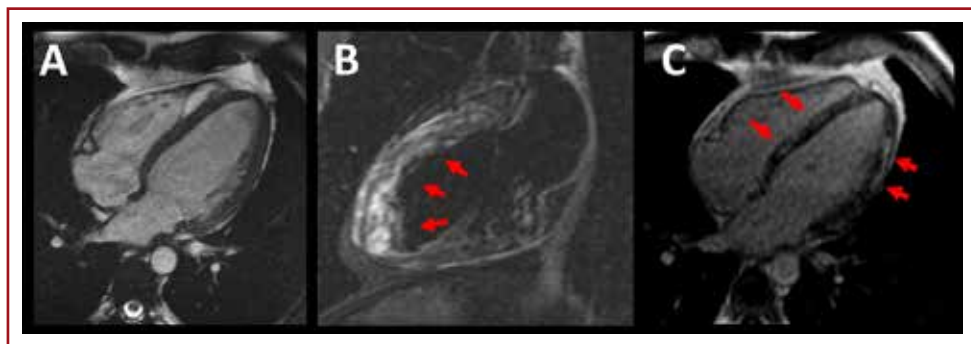
Estas características hacen de la cardio-RM una herramienta útil y fiable para el diagnóstico de SCA en Urgencias.

Cardio-RM en el infarto con coronarias normales

Existe una situación clínica relativamente frecuente que plantea muchas dificultades en el diagnóstico y donde la cardio-RM es especialmente útil. Se trata de la presencia de un cuadro sugestivo de SCA con elevación de marcadores de daño miocárdico, pero sin lesiones coronarias. Aunque la troponina es altamente específica del miocardio, no todas las elevaciones de troponina se deben a enfermedad coronaria y el diagnóstico diferencial debe incluir otros cuadros como la miopericarditis aguda, la embolia de pulmón, la miocardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo, y la enfermedad renal crónica. El caso de la miopericarditis aguda es especialmente significativo debido a que generalmente ocurre en pacientes jóvenes, siendo muy importante descartar enfermedad

coronaria. La cardio-RM en la miocarditis es muy característica, ya que además del análisis de la contractilidad mediante las secuencias de cine, con las secuencias potenciadas en T2 es posible poner de manifiesto la presencia de edema miocárdico y con las secuencias de realce tardío podemos detectar las áreas afectadas que, típicamente, tienen distribución lineal o parcheada, subepicárdica o intramiocárdica, a diferencia de la afectación subendocárdica de la cardiopatía isquémica. Estas secuencias de realce con gadolinio se pueden obtener no solo de forma tardía para la detección de la fibrosis, sino también de forma precoz, para la detección de la hiperemia.

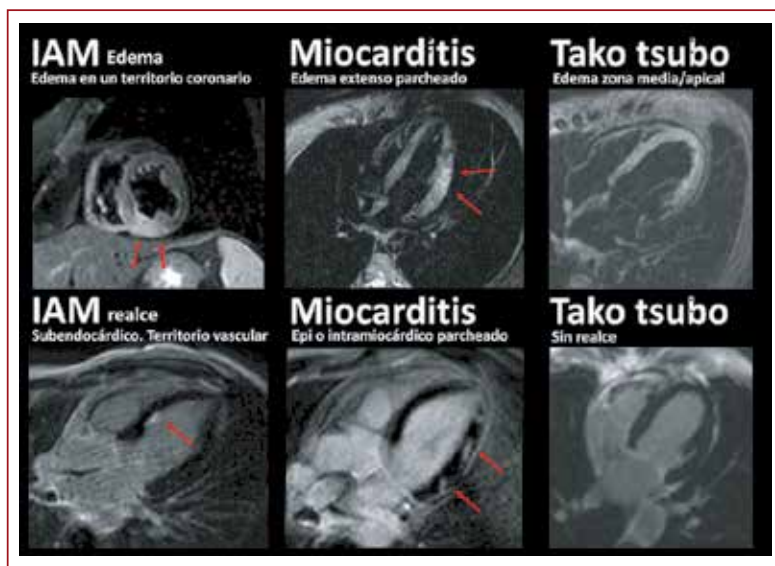
Figura 6. Miocarditis aguda. La secuencia cine (A) permite valorar la anatomía y función, la secuencia de sangre negra potenciada en T2 demuestra la presencia de inflamación y edema (zona brillante en B) y la secuencia de realce tardío revela múltiples focos (blancos) de realce parcheado epi o intramiocárdico (C).



Se ha sugerido que la localización segmentaria de la afectación, más frecuente en la pared lateral, podría ser orientativa del tipo de virus causante del episodio y que incluso podría servir para guiar la biopsia endomiocárdica en los escasos casos en los que fuera necesaria. La persistencia de realce tardío a partir de la cuarta semana se asocia a peor función ventricular a largo plazo. En cuanto a la afectación pericárdica, las secuencias de sangre negra y las potenciadas en T2 ponen de manifiesto el engrosamiento y edema pericárdico. Por último, la presencia de derrame pericárdico asociado es fácilmente detectable. Para diferenciar la miocardiopatía secundaria a isquemia miocárdica de la no isquémica se valora fundamentalmente la contractilidad regional y el patrón de realce tardío. El realce identifica la presencia de cicatriz o fibrosis y por tanto se detecta

en la cardiopatía isquémica, pero también en la hipertrófica, miocarditis, sarcoidosis y enfermedades infiltrativas. El realce es mucho más frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica (81-100%) en comparación con los pacientes con miocardiopatías no isquémicas (12-41%). Además, el patrón de realce es característico dependiendo de la etiología de la lesión miocárdica (Figura 7). En uno de los estudios publicados sobre la utilidad de la cardio-RM en el infarto con coronarias normales empleando únicamente el patrón de realce se llegó a un diagnóstico definitivo en el 65% de los pacientes, con un 50% de miocarditis, 12% de infartos de miocardio y 3% de otras miocardiopatías.

Figura 7. Diagnóstico diferencial de SCA mediante cardio-RM.



Cardio-RM en el estudio de las secuelas del SCA

En el paciente que ha sufrido un SCA la cardio-RMN es la técnica más precisa para valorar las secuelas de la lesión, ya que permite hacer:

- Estudio anatómico: tamaño y morfología de las cavidades cardíacas, presencia de zonas aneurismáticas, espesor miocárdico.

- Estudio funcional: contractilidad global y segmentaria. Valoración precisa de la función ventricular, especialmente importante cuando se plantea la indicación de terapia con dispositivos.
- Valoración del **área en riesgo**. El área en riesgo es la región que estuvo sometida a isquemia cuando la arteria coronaria estuvo cerrada. Equivale a la zona de edema en la secuencia T2.
- Valoración del **área de necrosis** y de la viabilidad miocárdica. Las zonas con captación de realce son las que finalmente sufren necrosis. La presencia de realce ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad y de aparición de eventos adversos. La extensión del realce en un estudio realizado en los primeros días tras un infarto de miocardio es capaz de predecir la capacidad de recuperación de la contractilidad a largo plazo. El realce que afecta a más del 75% del espesor de la pared identifica tejido no viable que no va a recuperar la contracción en el seguimiento, mientras que la presencia de realce con afectación de <50% de la pared se asocia a recuperación funcional.
- La diferencia entre la extensión del edema visualizado en T2 y el territorio no viable con realce tardío es el miocardio salvado por la revascularización. Este concepto está siendo cada vez más importante ya que es muy útil en investigación para valorar y cuantificar el efecto del tratamiento.

Coronariografía con cardio-RM

El estudio directo de las arterias coronarias es una de las potenciales aplicaciones de la cardio-RM, pero su utilización rutinaria no está aprobada en la actualidad.

Este tipo de estudios serían muy atractivos ya que, al contrario de lo que ocurre con el cardio-TC, la RM no emplea radiaciones ionizantes, no exige la presencia de un ritmo cardiaco lento y regular y no tiene problemas cuando existe calcio en las coronarias. Por el contrario, la coronariografía por cardio-RM no es factible en pacientes portadores de implantes metálicos. El caso de los stents supone una excepción, aunque generan artefactos que dificultan la evaluación de la anatomía coronaria.

Además, la secuencia de adquisición es bastante larga y compleja, ya que exige la adquisición sincronizada de las imágenes con el latido cardiaco y con la respiración del paciente.

Aunque existen algunos trabajos en los que se han publicado resultados esperanzadores, la coronariografía con RM es aún una técnica en pleno proceso de investigación y desarrollo que no se emplea en clínica, con la excepción de la valoración del origen de las coronarias en los casos en los que se sospecha una anomalía congénita.

Bibliografía

- ¹ Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischaemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342(16):1163-1170.
- ² Christenson J, Innes G, McKnight D, et al. Safety and efficiency of emergency department assessment of chest discomfort. *CMAJ* 2004;170(12):1803-1807.
- ³ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ⁴ 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*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- ⁵ Halpern EJ. Triple-Rule-Out angiography for evaluation of acute chest pain and possible acute coronary syndrome. *Radiology* 2009;252 (2):332-345.
- ⁶ Thompson RC, Cullom SL. Issues regarding radiation dosage of cardiac nuclear and radiography procedures. *J Nucl Cardiol* 2006;13(1):19-23.
- ⁷ Salerno M, Bourque JM, Beller GA. Coronary angiographic evaluation of low risk chest pain in the emergency department. CT-STAT, or maybe not quite that fast?. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(14):1423-1425.
- ⁸ Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo Sp, et al. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography, a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237-1247.
- ⁹ Hoffman U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;367:299.
- ¹⁰ Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1414.
- ¹¹ Catterson C, Bryan L, Nicol E. The consequences of applying NICE chest pain guidelines to an acute medical population. A role of cardiac computed tomography. *Q J Med* 2010;103:959-963.

- ¹² Gruettner J, Fink C, Walter T. Coronary computed tomography and triple rule out CT in patient with acute chest pain and intermediate cardiac risk profile. Part 1: impact on patient management. *Eur J Radiol* 2013;82:100-105.
- ¹³ Gruettner J, Fink C, Walter T. Coronary computed tomography and triple rule out CT in patient with acute chest pain and intermediate cardiac risk profile. Part 2: economic aspects. *Eur J Radiol* 2013;82:106-111.
- ¹⁴ Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863.
- ¹⁵ Budoff MJ, Dowe D, Jollis JC, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724.
- ¹⁶ Onuma Y, Tanabe K, Nakazawa G, et al. Noncardiac findings in cardiac imaging with multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):402-406.
- ¹⁷ Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121(22):2509-2543.
- ¹⁸ Madder RD, Raff GL, Hickman L, et al. Comparative diagnostic yield and 3-month outcomes of "triple-rule-out" and standard protocol coronary CT angiography in the evaluation of acute chest pain. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2001;5(3):165-171.
- ¹⁹ Kwong RY, Schussheim AE, Rekras S, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107:531-537.
- ²⁰ Cury RC, Shash K, nagurney JT, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 2008;118:837.
- ²¹ Soriano CJ, Ridocci F, estornell J, et al. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:743.
- ²² Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242.

- ²³ Bustos García de Castro A, Cabeza Martínez A, Ferreirós Domingez J. Miocarditis: diagnóstico y seguimiento con resonancia magnética. *Radiología*, 2012.
- ²⁴ Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733.
- ²⁵ Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101.
- ²⁶ Langer C, Wiener M, Peterschröder A, et al. Images in cardiovascular medicine. Multislice computed tomography and magnetic resonance imaging: complementary use in noninvasive coronary angiography. *Circulation* 2005;112:e343.
- ²⁷ Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, et al. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1946.
- ²⁸ Galjee MA, van Rossum AC, Doesburg T, et al. Value of magnetic resonance angiography in assessing patency and function of coronary artery bypass grafts. An angiographically controlled study. *Circulation* 1996;93:660.

CAPÍTULO 6

MANEJO DEL PACIENTE AL ALTA

(Dr. Gonzalo Barón)

PREVENCIÓN SECUNDARIA. PAPEL DEL MÉDICO DE FAMILIA

Dra. Nieves Romero Rodríguez

Cardióloga en el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)

Una vez el paciente recibe el alta tras haber sido hospitalizado por un síndrome coronario agudo (SCA) comienza una etapa de gran importancia en la que el cardiólogo responsable de las consultas externas y sobre todo el médico de familia, con mayor o menor apoyo de enfermería dependiendo de las estrategias establecidas, van a desempeñar un papel crucial¹.

A pesar de ello no hay que olvidar que la prevención secundaria se inicia durante el ingreso hospitalario, lo que incluye la prescripción del tratamiento médico adecuado, así como el inicio de la educación del paciente en las medidas higiénico-dietéticas y hábitos de vida que deberá seguir tras haber sufrido un SCA. Durante su ingreso hospitalario, con el evento aún reciente, el paciente suele prestar mucha más atención a los consejos y recomendaciones, por lo que emplear el tiempo necesario para que el paciente comprenda qué hábitos de su vida diaria debe modificar y cuales potenciar, es de vital importancia².

La rehabilitación cardiaca debe ocupar asimismo un papel fundamental en la prevención secundaria de la mayoría de estos pacientes, y dada su importancia le hemos dedicado un subapartado independiente que exponemos a continuación.

Prevención secundaria

La enfermedad cardiovascular está directamente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos dietéticos no saludables, el sedentarismo y el estrés¹. De hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) defiende que hasta tres cuartas partes de la mortalidad cardiovascular podría ser prevenida con los adecuados cambios en el estilo de vida¹.

La prevención cardiovascular, que continúa siendo una asignatura pendiente en nuestro medio a todos los niveles, se define como aquella serie de acciones coordinadas, a nivel público e individual, que persiguen la erradicación, eliminación o al menos la disminución del impacto de las enfermedades cardiovasculares y sus consecuencias, basándose siempre en la mejor evidencia científica disponible¹. Dentro de esta, la prevención secundaria se centra en aquellos pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, buscando reducir su impacto, así como la aparición de nuevos eventos en el seguimiento.

A finales de 2011 y principios de 2012 se publicaron respectivamente las Guías Europeas de Práctica Clínica sobre la atención al infarto sin² y con³ ascenso persistente del segmento ST. En cuanto a las recomendaciones en el momento del alta presentan un frente de acción común y nos centraremos en ambas al señalar las principales indicaciones y recomendaciones. De igual manera, las Guías Europeas sobre Prevención Cardiovascular fueron publicadas en el 2012, y también nos hemos apoyado en ellas para elaborar el presente capítulo¹, especialmente en las recomendaciones con respecto al estilo de vida a seguir. Debemos destacar que en el año 2013 se publicarán las guías sobre cardiopatía isquémica de la Sociedad Europea de Cardiología que probablemente añadirán nuevas recomendaciones en este punto.

Tratamiento y recomendaciones al alta tras un SCA

Los pacientes que han sufrido un SCA constituyen una población de riesgo muy elevado por su alta probabilidad de padecer nuevos eventos en el seguimiento, independientemente de su edad y de los factores de riesgo cardiovascular acompañantes¹⁻³. En un registro que incluyó a más de 16.000 pacientes tras sufrir un SCA, el 20% fue hospitalizado en el año siguiente al evento mientras que

un 18% de los hombres y un 23% de las mujeres con edad superior a 40 años fallecieron en este tiempo². Aún así, a mayor cantidad de factores de riesgo asociados, especialmente algunos como el tabaquismo, la diabetes o la insuficiencia renal, aumenta aún mas la probabilidad de sufrir un evento en el seguimiento¹.

Dentro de las recomendaciones al alta distinguimos fundamentalmente dos grupos: las que hacen referencia al estilo de vida en el sentido más amplio del término y las que hacen referencia al tratamiento farmacológico que debe seguir el paciente.

A. Estilo de vida¹⁻³

Las recomendaciones sobre estilo de vida se encuentran resumidas en las Tablas 1 y 3. Todas estas recomendaciones, especialmente las que hacen referencia a la actividad física, deberán ser individualizadas en cada paciente.

Tabla 1. Resumen recomendaciones estilo de vida¹⁻³.

Hábito/estilo de vida	Recomendación
Tabaquismo	Cese inmediato. Constituye la medida de prevención secundaria más efectiva. Evitar también ambientes cargados de humo (tabaquismo pasivo).
Dieta y control de peso	Las medidas recomendadas se recogen en la Tabla 3.
Actividad física	Disminuye morbimortalidad y mejora la calidad de vida. Se deben realizar 30 minutos de ejercicio físico aeróbico al menos cinco veces a la semana.
Control presión arterial	Tensión arterial sistólica objetivo por debajo de los 140 mmHg pero por encima de los 110 mmHg. Diastólica por debajo de 80 mmHg.
Factores psicológicos	Control del estrés. Terapia conductual en casos necesarios. Programa de rehabilitación cardiaca.
Programa de rehabilitación cardiaca	Disminución demostrada de morbi-mortalidad. Capítulo a continuación dedicado a este tema.

Para ello deberemos considerar el grado de revascularización efectuado y grado de isquemia residual, fracción de eyección, control del ritmo y comorbilidad. En general debe recomendarse comenzar con una actividad física aeróbica ligera

tan pronto como sea posible y animar a aumentar la intensidad de esta de forma progresiva. La actividad sexual deberá ajustarse a la tolerabilidad al ejercicio; los vuelos de larga distancia deberán evitarse en las siguientes 4-6 semanas en aquellos casos donde persista la isquemia o algún grado de disfunción ventricular izquierda. Pedirle a un paciente que cambie los hábitos de su estilo de vida, que probablemente adquirió en la infancia o en la adolescencia, es más complejo de lo que pueda parecer a simple vista. Pero, dado el beneficio que obtendremos con ello, merece la pena dedicarle a esto el tiempo suficiente. La comunicación que establezcamos con el paciente es fundamental, y como las propias guías europeas de prevención establecen¹, debemos utilizar herramientas de comunicación que nos ayuden a alcanzar la mayor eficacia posible con nuestro mensaje. Estas herramientas se encuentran resumidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Principios de la comunicación efectiva para lograr cambios en el estilo de vida del paciente¹.

Emplear el tiempo suficiente con cada paciente. Apenas unos minutos más pueden significar una gran diferencia.
Averiguar cuál es la visión del paciente sobre su enfermedad y los factores determinantes.
Fomentar que el paciente exprese sus preocupaciones y miedos así como su grado de motivación para un cambio real de su estilo de vida.
Adaptar nuestro lenguaje al del paciente para mejorar la comprensión.
Realizar preguntas al paciente para comprobar que ha entendido las recomendaciones y que dispone del apoyo suficiente para conseguir seguir las.
Transmitirle que cambiar hábitos de vida de muchos años puede ser difícil, y que son mejores cambios paulatinos duraderos que cambios rápidos puntuales.
Asegurarse de que todos los profesionales implicados en el cuidado y seguimiento del paciente transmiten la misma información.

Con respecto al hábito tabáquico, su cese constituye la medida de prevención secundaria más efectiva que podemos adoptar³. Los pacientes que continúan fumando tras un SCA presentan el doble de posibilidades de sufrir un nuevo evento en el seguimiento con respecto a los que abandonan el hábito debido a su claro efecto protrombótico. Dada la importancia de esta medida, las Guías de Práctica Clínica¹⁻³ recomiendan establecer protocolos específicos en cada centro, realizando un soporte de los pacientes fumadores desde antes de recibir el alta hospitalaria.

Es importante detectar el tabaquismo pasivo y concienciar al entorno del paciente y al propio paciente sobre su daño. Un fumador pasivo, incluyendo el ambiente laboral, tiene un 30% más de riesgo cardiovascular que un no fumador no sometido a ambiente de tabaco¹.

En cuanto al aumento de la actividad física, hace ya algunos años que un metaanálisis demostró una reducción de la mortalidad en torno al 24% en aquellos pacientes en los que se instauró un programa de ejercicio aeróbico dentro de la rehabilitación cardíaca⁴. Los mecanismos responsables del beneficio del ejercicio son cuatro: mejoría de la función endotelial, reducción de la progresión de las lesiones coronarias, reducción del riesgo trombogénico y mejoría de la aparición de colaterales³. El ejercicio físico aeróbico regular ha demostrado además una mejora significativa de la calidad de vida de estos pacientes¹.

El impacto del control de los factores psicosociales también es importante, ya que ha demostrado recientemente una reducción de mortalidad significativa en este grupo de pacientes⁵. Hablamos de un ensayo que randomizó a 362 pacientes menores de 75 años que habían sufrido un SCA en los últimos doce meses a tratamiento convencional frente a un programa intensivo de control del estrés. Con un seguimiento de casi 100 meses, el grupo que fue sometido al programa intensivo presentó un 42% menos de eventos fatales y no fatales⁵.

Es importante, por lo tanto, realizar una valoración de los factores psicosociales que afectan a cada paciente. Esto incluye el estatus socio-económico, la falta de apoyo social, el nivel de estrés laboral y familiar, la presencia de ansiedad y/o depresión y la personalidad tipo D1. Todos estos factores han demostrado un empeoramiento del pronóstico de esta población sometida a prevención secundaria, tanto por aumento del número de eventos en el seguimiento como por su gravedad. Su importancia se relaciona con las dificultades que implican a la hora de mejorar el estilo de vida y realizar un adecuado seguimiento del tratamiento farmacológico pautado. Directamente relacionado con esto se encuentra la ausencia de una adecuada salud bucodental y la presencia de periodontitis, un claro factor de riesgo cardiovascular que empeora la función endotelial. Su tratamiento es especialmente importante en prevención secundaria¹.

Tabla 3. Recomendaciones sobre dieta y control del peso¹⁻³.

Recomendaciones sobre dieta y control del peso
Seguir una dieta variada y equilibrada. Debe contener al menos 30-45 gr de fibra (cereales integrales, fruta y verduras). Se deben consumir 2-3 raciones al día de fruta y 2-3 raciones de verduras, de unos 200 gr cada una.
Ajustar la cantidad de calorías diarias para evitar el sobrepeso y la obesidad. Índice de masa corporal recomendado: 20-25 kg/m ² . Perímetro abdominal recomendado: en hombres <102 cm (óptimo <94 cm) y en mujeres <88 cm (óptimo <80 cm).
Aumentar el consumo de pescado (más de 2 raciones a la semana, siendo al menos una de ellas de pescado azul), carne magra y lácteos desnatados.
Sustituir las grasas saturadas y trans por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, preferiblemente de origen vegetal y marino. Las grasas deben suponer menos del 30% de las calorías diarias, siendo menos de la tercera parte de estas saturadas.
Reducir la ingesta de sal a menos de 5 gr al día. Esto es especialmente importante en pacientes hipertensos. Evitar los productos precocinados, que suelen tener altos niveles de sodio y grasas de origen dudoso.
Los pacientes diabéticos deberán mantener una hemoglobina glicada <7% y una glucemia en ayunas <125 mg/dl(1).
El consumo de alcohol debe limitarse a dos vasos al día en hombres (20 gr/día) y a un vaso al día en mujeres (10 gr/día).

La importancia del control de peso y de la dieta ha sido ampliamente demostrada en multitud de estudios¹. Como ya hemos dicho antes, las recomendaciones al respecto están resumidas en la tabla 3. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina, las cifras de presión arterial, el riesgo de albuminuria, la inflamación sistémica y el estado protrombótico. También se relaciona de forma directa con la dislipemia y con múltiples trastornos cardiovasculares (disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e ictus, entre otros)¹.

Por otro lado, en todo paciente ingresado por SCA deberá realizarse un despistaje de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), dadas sus implicaciones pronósticas, con el fin de pautar el tratamiento lo antes posible si es necesario¹.

Otro de los aspectos a tener en cuenta es recomendar a estos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida la vacunación anual contra la gripe¹, dado que la gripe se asocia a un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo.

B. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico que todo paciente debe llevar al alta tras un SCA, salvo excepciones puntuales, se encuentra resumido en la tabla 4²⁻³. En dicha tabla se resumen también los fármacos que puede ser necesario añadir en casos determinados según individualización de la situación de cada paciente.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico al alta tras un SCA²⁻³.

Tratamiento indispensable salvo excepciones	Tratamiento opcional individualizado
Acido acetilsalicílico (AAS) indefinido, generalmente 75-100 mg/día. Desensibilización en caso necesario. Clopidogrel indefinido si esto no fuera posible.	Anticoagulación oral añadida si fibrilación auricular en función de CHADS2/CHA2DS2VASc, si prótesis mecánicas u otras circunstancias. Individualizar riesgo de sangrado y trombosis para decidir tiempo de triple terapia.
Clopidogrel, prasugrel o ticagrelor. Duración del tratamiento en función del tipo de SCA, tipo de revascularización y comorbilidad. Deseable 1 año tras IAM añadido a AAS.	Nitratos con el objetivo de controlar síntomas anginosos si se presentan
Gastroprotección con inhibidor de bomba de protones, individualizando según riesgo de sangrado y tratamiento concomitante.	
Betabloqueantes, especialmente si revascularización incompleta y síntomas anginosos, disfunción ventricular con FEVI <35-40% y/o taquicardia sinusal.	Calcioantagonistas. Opción en caso de intolerancia a betabloqueantes (especialmente por obstrucción de vía aérea). Precaución si disfunción ventricular. Dihidropiridínicos de acción prolongada solo en caso de hipertensión o angina.
Estatinas a altas dosis salvo intolerancia significativa (ajuste de dosis). LDL objetivo <70 mg/dl y, si no es posible, al menos lograr una reducción >50%. Colesterol total deseable <170 mg/dl. HDL deseable >40-45 mg/dl.	Añadir ezetimibe en caso necesario para lograr objetivo LDL.
IECAs o bien ARA-II si intolerancia. Es seguro en el evento agudo en casi todos los pacientes. Efecto modesto más allá de los 30 primeros días. Mantener si FEVI <40%, insuficiencia cardiaca en la fase aguda, HTA y/o diabetes. Controvertido su uso a largo plazo en el resto de pacientes.	Antagonistas de la aldosterona: considerar en pacientes con FEVI <40% y además insuficiencia cardiaca o diabetes. Comprobar Cr <2,5 mg/dl en hombres y <2,0 mg/dl en mujeres, con potasio <5 mEq/l.

SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas receptores angiotensina II; Cr: creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tratamiento antiagregante. El tratamiento antiagregante constituye una piedra angular en la terapéutica a largo plazo de estos pacientes. Como norma general, salvo contraindicaciones y situaciones especiales, deberá mantenerse una doble antiagregación los doce primeros meses para posteriormente mantener ácido acetilsalicílico a dosis bajas de forma indefinida²⁻³. Mucho se ha avanzado en los últimos años con respecto a la antiagregación plaquetaria, especialmente con la aparición del prasugrel y el ticagrelor (inhibidores también de la P2Y12). Este tema ha sido tratado en capítulos anteriores en profundidad.

Es importante recordar, no obstante, que la interrupción de la doble antiagregación deberá realizarse bajo la supervisión de un cardiólogo y siempre individualizando en cada paciente, incluso cuando tengan lugar complicaciones relacionadas como el sangrado².

Tabla 5. Inhibidores P2Y12

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopiridina
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Profármaco limitado por metabolismo	Profármaco no limitado por metabolismo	Fármaco activo
Comienzo efecto	2-4 h	30 min	30 min
Duración efecto	3-10 días	5-10 días	3-4 días
Retirada previo a cirugía mayor	5 días	7 días	5 días

Tratamiento antiisquémico. Los fármacos antiisquémicos disminuyen la demanda de oxígeno miocárdico (disminución de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, reducción de la precarga y/o reducción de la contractilidad miocárdica) o bien aumentan el aporte de oxígeno al miocardio, fundamentalmente logrando vasodilatación coronaria².

Dentro de este grupo, los betabloqueantes deben ser utilizados con precaución en el evento agudo, como se ha señalado en capítulos anteriores. En el seguimiento a largo plazo su utilidad se centra principalmente en aquellos pacientes

con disfunción ventricular izquierda (FEVI <40%), determinados eventos arrítmicos y revascularización incompleta con síntomas anginosos²⁻³.

Los nitratos, tanto orales como en presentación transdérmica, tienen una indicación a largo plazo centrada en el control de los síntomas anginosos. Es importante considerar los frecuentes efectos secundarios de hipotensión y cefalea y la tolerancia que se desarrolla a medio-largo plazo, que condiciona los regímenes de administración. Siempre que se utilicen habrá que advertir al paciente de la prohibición de uso concomitante con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil), por el alto riesgo de hipotensión severa asociado a vasodilatación severa y aguda².

Los calcioantagonistas no han demostrado un efecto significativo en prevención secundaria en estos pacientes, incluso en algún estudio se detectó cierto efecto deletéreo. Su uso en este escenario viene condicionado por la comorbilidad del paciente, como puede ser la intención de control de una hipertensión severa, y el control de los síntomas anginosos.

Estatinas. En ausencia de contraindicación, las estatinas deben mantenerse de forma indefinida desde el inicio de la hospitalización, salvo contraindicación, independientemente de los valores de lípidos iniciales. El objetivo de control de LDL debe ser alcanzar valores por debajo de 100 mg/dl, e incluso por debajo de 70 mg/dl en pacientes de más alto riesgo cardiovascular²⁻³. Y, si esto no es posible, al menos conseguir una reducción con respecto a los valores iniciales superior al 50%¹. Un metaanálisis reveló ausencia de beneficio en los cuatro primeros meses de terapia, mientras que en el seguimiento a dos años la reducción en mortalidad fue del 19%². El beneficio fue mayor al alcanzar el objetivo de 70 mg/dl con respecto al objetivo de 100 mg/dl, sobre todo cuando se empleaban dosis altas de estatinas².

Seguimiento en consultas externas de cardiología

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes será responsabilidad fundamentalmente del médico de familia, especialmente una vez se ha comprobado la estabilidad clínica del paciente en los 3 a 12 meses tras el alta hospitalaria.

En consultas externas de cardiología, no obstante, será necesario realizar una ecocardiografía en aquellos casos en los que el paciente haya sido dado de alta sin ella o bien ante cualquier cambio clínico. Es importante comprobar con qué fracción de eyección queda el paciente tras el mayor o menor grado de remodelado ventricular que tenga lugar, lo que permitirá realizar aproximaciones pronósticas e indicar determinados fármacos como hemos visto en el apartado anterior e incluso el implante de dispositivos en caso de ser necesario (desfibrilador/resincronizador). Será necesario además comprobar la ausencia de insuficiencia mitral, derrame pericárdico, trombos intraventriculares y cualquier otra posible complicación, no siempre directamente relacionadas con el grado de extensión del SCA aunque más frecuentes en los transmurales que han cursado con ascenso del ST y no han sido sometidos a fibrinólisis efectiva o angioplastia primaria²⁻³.

De igual forma, será necesario titular las dosis de los fármacos prescritos al alta, considerando los objetivos que previamente hemos establecido en relación a las cifras de tensión arterial, niveles de lípidos, hemoglobina glicosilada y frecuencia cardíaca, todo ello en el contexto clínico de la anamnesis realizada al paciente, que debe detectar cualquier tipo de complicación crónica²⁻³. La función renal debe ser también monitorizada en el seguimiento, con el fin de establecer los tratamientos oportunos y las consideraciones pronósticas derivadas.

Por otro lado, y dado que estos pacientes deben ser sometidos a antiagregación con ácido acetilsalicílico de forma indefinida, deberá estudiarse cualquier signo de sangrado crónico, especialmente mediante la detección de anemia. La anemia ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico a largo plazo y sus causas deben ser diagnosticadas y tratadas.

En cualquier caso, la estrecha colaboración con el médico de familia a largo plazo será fundamental para lograr los objetivos establecidos² y el mantener o ajustar los tratamientos previamente indicados en el alta de cardiología. No debemos olvidar que el incumplimiento de las recomendaciones siempre está presente como muy bien ha demostrado para España el registro EUROASPIRE III⁶ así como no alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos al alta. A finales del año 2013 se conocerán los resultados del EUROASPIRE IV que probablemente muestren la mejoría de nuestra práctica clínica en los últimos años.

Papel del médico de familia

Al igual que ocurre en las consultas externas de cardiología, el abordaje de la prevención secundaria debe centrarse en controlar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular (manteniendo los objetivos marcados previamente), insistir en llevar unos hábitos de vida saludables e insistir en el cumplimiento de la medicación pautada. Con respecto a este último punto, un reciente metaanálisis estudió más de 300.000 pacientes en condiciones normales (se excluyeron poblaciones incluidas en ensayos clínicos, con condiciones ideales, no reales). Este estudio ha mostrado que la cumplimentación de la medicación pautada es sorprendentemente baja en estos pacientes, en torno al 57% (IC: 50-64%)⁷. Y esta baja cumplimentación, además, no se asoció a clases determinadas de fármacos, lo que sugiere que los efectos secundarios no son la causa principal de esta baja adherencia.

Esto tiene un indudable impacto negativo sobre la morbimortalidad que sufren estos pacientes, y probablemente la cercanía del médico de familia ponga a disposición del sistema y de la sociedad la herramienta ideal para luchar contra esta falta de cumplimentación. La concienciación del paciente con respecto a estos aspectos, fomentando la adherencia al tratamiento y a las medidas pautadas es vital para lograr los objetivos.

Por último, señalar el papel positivo que ha demostrado la implicación de la enfermería en los programas de prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria, en múltiples estudios¹. Esta efectividad se explica por mejorar la adherencia al tratamiento y al estilo de vida recomendado a los pacientes mediante vías de actuación variadas (charlas educativas, cuestionarios de adherencia, soporte individualizado para abordar problemas con la medicación, entre otras).

Nuevas investigaciones

En la actualidad se encuentran abiertos muchos frentes en el campo de la investigación sobre prevención secundaria, tanto en la mejora del control de los factores de riesgo clásicos como en nuevas posibles vías de actuación. Sobre estos destacan, por ejemplo, el posible papel de los nuevos anticoagulantes orales y

las terapias con células madre para la regeneración del miocardio³. Aunque no podemos extendernos como nos gustaría, sí vamos a mencionar algunos estudios muy recientes, que solo pueden ser tomados en cuenta como posible fundamento para investigaciones futuras.

Un reciente artículo publicado en JACC⁸ ha estudiado el posible papel de la colchicina a dosis bajas (0,5 mg/día) añadido a la terapia habitual en pacientes con enfermedad coronaria estable basándose en su papel modulador sobre la actividad leucocitaria. Se trata de un estudio randomizado que incluyó a 532 pacientes y que demostró una disminución significativa de eventos en el seguimiento.

Otro ensayo publicado recientemente en JAMA⁹ ha estudiado el papel de los complejos multivitamínicos aleatorizado frente a placebo en una población de hombres médicos de Estados Unidos. Con un seguimiento de diez años, los complejos multivitamínicos demostraron no reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. Tampoco lo han demostrado los suplementos con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en un reciente metaanálisis¹⁰ si bien la última edición de las guías de práctica clínica ya no los recomendaba específicamente en prevención secundaria²⁻³.

Sin embargo, un reciente trabajo original publicado en *Circulation* y resultado del análisis de las poblaciones de los estudios ONTARGET y TRANSCEND, con más de 30.000 pacientes incluidos, ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes que siguieron una dieta adecuada cardiosaludable frente a los que no lo hicieron. Todos los pacientes tenían un adecuado tratamiento pautado de prevención secundaria y la reducción de eventos llegó a ser del 35%¹¹.

Bibliografía

- ¹ Perk J, De Baker G, Gohlke H, et al. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- ² Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. 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). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- ³ Steg PG, James SK, Atar D, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
 - ⁴ Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
 - ⁵ Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-40.
 - ⁶ Kotseva K, Wood D, De Backer G, 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*. 2009;16:121-37.
 - ⁷ Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-7.
 - ⁸ Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
 - ⁹ Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1751-60.
 - ¹⁰ Smith DA. ACP Journal Club. Review: omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements do not reduce major cardiovascular events in adults. *Ann Intern Med*. 2012;157:JC6-5.
 - ¹¹ Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation* 2012;126:2705-12.

REHABILITACIÓN CARDIACA

Dr. Ignacio Sainz Hidalgo

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en los países de desarrollados y la segunda causa de mortalidad hospitalaria. En España las enfermedades cardiovasculares, principal causa de mortalidad, causaron 118.327 muertes en 2011, suponiendo el 30,5% del total de las defunciones. LA ECV también es la principal causa de ingreso hospitalario. Las enfermedades circulatorias fueron el principal motivo de ingreso en 13 de cada 100 altas hospitalarias en 2011.

La rehabilitación cardiaca (RHC) se considera una intervención coste-efectiva tras un SCA. Los programas de prevención secundaria de RHC, en pacientes con cardiopatía isquémica, realizando un tratamiento integral, consiguen mejorar la calidad de vida, el estado funcional, las hospitalizaciones sucesivas, los gastos sanitarios, el infarto de miocardio recurrente y la mortalidad a largo plazo. La RHC ha demostrado una reducción de mortalidad del 20 al 30% en personas con enfermedad coronaria. Las guías de práctica clínica más recientes sobre prevención secundaria (PS) en enfermedad coronaria establecen como indicación clase I el remitir a un programa de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria (RHC/PS) a todos los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo, angina estable, insuficiencia cardiaca, o se les ha realizado cirugía de revascularización coronaria o intervencionismo coronario percutáneo. Asimismo, estos programas tienen indicación para pacientes tras cirugía valvular o tras un trasplante cardiaco.

La rehabilitación cardiaca (RC) es un programa estructurado de sesiones basadas en ejercicio, educación para control de la cardiopatía, abordaje psicológico y seguimiento cardiológico para conseguir los objetivos idóneos de prevención cardiovascular (CV). Se han utilizado otras definiciones pero esencialmente consiste el llevar a la excelencia la prevención CV. Sin embargo, de forma distinta a lo que serían programas individualizados, la RC aporta los beneficios de la psicoterapia de grupo que son importantes a nivel psíquico para los pacientes. Este factor del

asociacionismo de pacientes está cada día más presente en los programas sanitarios, para verificar que calan en el cambio de actitud del sujeto sobre la enfermedad que padece. Ello es más notorio en las enfermedades crónicas que no solo requiere unos cuidados agudos sino cambios de estilos de vida y adaptación de las conductas del paciente y su entorno a las medidas que precisa enfermedades como la ECV, muy dependiente de los hábitos de vida.

Hay antecedentes del significado de los cuidados postinfarto de los pacientes en la historia de la Medicina, sobre todo en la prescripción del ejercicio físico. Por citar uno de ellos, Stokes escribe en 1855 “hay que educar al paciente poco a poco pero sin pausa hasta el abandono de todos los hábitos perjudiciales. Debe adoptar y seguir programas graduados de ejercicios musculares al principio. Después de la repetición de los ejercicios, el paciente podrá hacerlos con placer y provecho, lo que al principio es totalmente imposible, debido a la dificultad de respirar que este esfuerzo provoca. Este tratamiento es obviamente más adecuado en personas jóvenes que en aquellos de mayor edad. Los síntomas debilidad del corazón desaparecen por la gimnasia o el caminar”¹.

Sin embargo, se establecen las bases de esta disciplina de la RC en los años 70, apareciendo los primeros capítulos y libros dedicados a la RC. En 1978 aparece el primer *Rehabilitation of the Coronary Patient* de Nanette Kass Wenger y Herman y Hellerstein².

Posteriormente en nuestro país el tratado de Cardiología más utilizado en la década de los años 80, el magnífico libro de J. Willis Hurst dedica por primera vez un capítulo a la RC también escrito por la Dra. Wenger³, donde comenzó mi interés por la RC.

El comienzo de la rehabilitación cardíaca como disciplina en España se centra en las primeras Unidades de Rehabilitación Cardíaca (URC) llevadas por los doctores Tormo y Maroto en Valencia y Madrid, respectivamente.

Resultados y evolución de la RC

En poco tiempo desde la aparición de los PRC han aparecido estudios que muestran las ventajas de esta terapéutica. Esto ha llevado a su inclusión en los estándares del cuidado cardiológico desde hace años y ha motivado la expansión de

los PRC en los países avanzados. En España este crecimiento ha sido más lento, pero progresivo debido a los resultados y convencimiento de la comunidad científica. Según se refrenda en las guías más actualizadas en prevención cardiovascular, como la reciente versión del año 2012 del Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica, todos los pacientes que requieren hospitalización o una intervención invasiva tras un evento isquémico agudo deben participar en un programa de rehabilitación cardiaca para mejorar el pronóstico mediante la modificación de los hábitos de vida y la mejor adherencia al tratamiento⁴. Se establece con un nivel alto de cumplimiento en otros documentos: la rehabilitación cardiaca tras un evento cardiaco es una recomendación de clase I de ESC, AHA y ACC^{5,6,7}. El grado de recomendación de acudir a un Centro de Rehabilitación Cardiaca (CRC) es IIA, clase B y de nivel fuerte⁸.

La RC se ha mostrado coste-efectiva tras un SCA; mejora el pronóstico porque reduce el número de hospitalizaciones sucesivas y los gastos sanitarios, a la vez que prolonga la vida. En nuestro país se calculó su coste en 1.996 euros⁹. El programa de intervenciones se demostró más eficaz por sus efectos positivos en los factores de riesgo y mayor adherencia a la medicación a lo largo del tiempo, con una mejoría significativa en los hábitos de vida (ejercicio, dieta, estrés psicológico y peso corporal). Los resultados indican, además, una reducción de los eventos clínicos: una reducción del 33% ($p = 0,02$) en las variables combinadas de mortalidad CV, infarto de miocardio no mortal e ictus; del 36% ($p = 0,02$) en muerte cardiaca e infarto de miocardio no mortal; del 32% en la tasa total de ictus y del 21% en la mortalidad total, si bien este dato no fue estadísticamente significativo⁴. Finalmente, las revisiones de la *Cochrane Database* de 2011¹⁰ muestran los datos más concluyentes del resultado de la RC.

La RC con ejercicios a plazo medio hasta más largo plazo (es decir, 12 o más meses de seguimiento) es efectiva para reducir la mortalidad global y CV. Parece reducir el riesgo de ingresos hospitalarios a más corto plazo -menos de 12 meses de seguimiento- en pacientes con cardiopatía coronaria. Las pruebas disponibles no demuestran una reducción del riesgo de IM total, injerto de derivación de la arteria coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea con la RC con ejercicios comparada con la atención habitual con cualquier duración del seguimiento.

Se debe recomendar los PRC con ejercicios en pacientes similares a los incluidos en los ensayos controlados aleatorios, principalmente hombres más jóvenes con menor riesgo con un infarto de miocardio o después de la revascularización.

Es un problema de juicio determinar si las pruebas son suficientes para los grupos subrepresentados, en particular los pacientes con angina de pecho con CC y riesgo más alto y los que presentan comorbilidades importantes. Al parecer hay poco para elegir entre las intervenciones de RC con ejercicios solos o en combinación con intervenciones psicosociales o educativas.

Concluye que faltan estudios definitivos de la relación coste-efectividad que comparen estos dos enfoques de la RC con ejercicios, y sería racional utilizar consideraciones de costos para determinar la práctica. Siendo con posterioridad que hace análisis de varios tipos de PRC.

Hace una nueva revisión de los ensayos controlados aleatorios que compararon la RC basada en un centro de atención (por ejemplo, hospital, gimnasio, centro deportivo) con programas domiciliarios, en adultos con infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca o que han sido revascularizados¹¹. Encuentra que los resultados son similares, aunque esta conclusión está restringida a pacientes de bajo riesgo, grupo 1 de RC. No incluye pacientes de ciertos tipos, siendo necesario realizar ensayos comparativos adicionales para evaluar la repercusión relativa de la RC supervisada en un centro versus en el domicilio en pacientes con insuficiencia cardíaca y angina de pecho crónica. Tales estudios necesitan considerar los factores económicos, que deben incluir costos de desplazamiento del paciente, horas de trabajo perdidas, por ejemplo, además los relacionados con los pacientes, incluidos los costos para el sistema de asistencia sanitaria y la calidad de vida relacionada con la salud.

La Unidad de Rehabilitación Cardíaca. Creación y puesta en marcha de un Centro de Rehabilitación Cardíaca

La RC actualmente se centra en protocolos en el centro y ambulatorios con diverso número de sesiones. La puesta en marcha de estos protocolos en el Sistema Público de Salud o en un Centro de Rehabilitación Cardíaca fuera de la atención del Sistema Nacional de Salud (SNS) no difiere sustancialmente. Hay que tener

en cuenta que en nuestro país hay un buen porcentaje de la población que es atendido por mutuas paralelas al SNS, en el caso de entidades como MUFACE o MUJIJU, que también tienen pacientes con cardiopatía, con los mismos derechos, ya que son alternativos al SNS. Así pues, tanto el SNS como entidades privadas deben tener conciertos de asistencia para la RC. Se requiere un gimnasio de al menos unos 30 m², idealmente de unos 85 m² de espacio total. En este espacio se incluyen boxes o consultas equipadas, tanto para una asistencia urgente como para labores de oficina y propias. Requiere una zona de sala de espera para los familiares acompañantes. Respecto a materiales, destacan la existencia de bicicletas, cintas ergométricas, con ergómetro para realizar ergometrías graduadas, pre y postprograma. El número ideal va a depender de la capacidad, pero como los grupos tienen una media de 8 a 10 pacientes, al menos son necesarias 4 bicicletas y 4 cintas. Monitores de vigilancia, preferentemente telemétrica¹². Material de reanimación cardiopulmonar avanzada. Dependiendo del grupo de riesgo a tratar hace falta la ubicación del gimnasio en un hospital, zona de consultas o centro de salud. Específicamente en el Centro de Salud hay posibilidades de utilizar zonas de fisioterapia o gimnasio de atención al embarazo, si reúnen las características y dimensiones descritas. Hay ya experiencias en este sentido de creación de Centros de RC en ambulatorios y Centros de Salud desde hace años¹³. Por lo que comentamos, la puesta en marcha de una URC depende de un equipo multidisciplinar que parte de la Cardiología hacia el resto de servicios. La dotación de material no es costosa. En un principio las necesidades de espacio tampoco son importantes, ya que suelen ocupar dos módulos de habitaciones de nuestros hospitales, para ir creciendo posteriormente, ya que el resto (consultas, equipamiento) son comunes a las zonas de Cardiología del hospital. En el caso de la Atención Primaria, ya comentamos la posibilidad de aprovechamiento a tiempo parcial de los espacios destinados a otros fines. Desde el Ministerio de Sanidad se ha insistido en diversos documentos en la necesidad de creación de nuevas URC. Esto ha tenido diverso efecto en las comunidades autónomas. En el caso de Andalucía, que es nuestro ámbito de trabajo, se ha apostado fuertemente por esta idea con remisión por parte de los Servicios Centrales de la Consejería de cartas a los hospitales de la Comunidad instando a poner en marcha las URC¹⁴. Esto se vio plasmado en los diversos planes de atención a las cardiopatías¹⁵. En el resto de nuestro país la respuesta ha sido variable. Con el apoyo de la administración o sin él se han creado nuevas URC, sobre todo por la ilusión de los profesionales que intervienen. No hay que desdeñar las asociaciones de pacientes con cardiopatías como fuente de interés para crear dichas URC, sin cuyo empuje no hubiera sido posible en muchos casos ponerlas en marcha y mantenerlas¹⁶.

Personal del Centro de Rehabilitación Cardíaca

La RC precisa de un equipo multidisciplinar, para tratar aspectos más amplios del individuo enfermo que el propio corazón, como son sus relaciones sociales y laborales, las relaciones con la familia y el entorno, así como aspectos de su personalidad. Por otro lado, el cambio en el estilo de vida y la corrección de los factores de riesgo CV, hacen necesaria una intervención educativa en la que profesionales relacionados con la Cardiología u otras disciplinas tienen una labor específica¹².

El entrenamiento físico de una manera aislada no se puede considerar RC ni puede realizarse sin la prescripción de un cardiólogo. La constitución de las URC está en función de las posibilidades, la dotación de personal y los medios del área donde trabajen. La formación que la mayoría de residentes españoles en Cardiología obtienen durante su residencia no es la óptima para hacerse cargo de un grupo de RC sin un entrenamiento posterior a la misma. Algo similar ocurre con la formación del resto de los profesionales que participan en ella. En el futuro se establecerán certificaciones que validen a los profesionales relacionados con la RC. Hasta ahora son válidos los másteres en enfermedad cardiovascular. En breve se establecerá en nuestro país un máster específico en RC.

El personal de los grupos de rehabilitación consta de:

El cardiólogo entrenado en RC es imprescindible; debe ser el director del programa y dentro de sus funciones estarán:

- Los aspectos administrativos y la coordinación del resto de los miembros.
- La selección de los pacientes candidatos, así como completar su estudio cardiológico en el caso de que fuese incompleto y establecer el nivel de riesgo.
- Aplicar el programa adecuado.
- Realizar las modificaciones del tratamiento médico que se precisen en el curso del programa. Supervisar el ejercicio físico de los pacientes de alto riesgo.
- Participar en la educación para la modificación del estilo de vida y corrección de los factores de riesgo.
- Es esencial su presencia a tiempo completo al menos en los PRC de riesgo moderado y alto¹⁷.

La enfermera/o, o DUE entrenada en RC, tiene una labor en la educación y corrección de los factores de riesgo.* La consulta de enfermería es un medio para establecer las metas que el paciente debe alcanzar de forma periódica y el medio para aplicar estrategias que consigan cambios en el estilo de vida.

- Puede detectar la necesidad de consultar con otro especialista y coordinar la asistencia de enfermería intra y extrahospitalaria.
- Mantendrá al paciente hemodinámicamente controlado durante la monitorización del ejercicio y actuará ante la aparición de angor, arritmias, hipo o hipertensión, síntomas de bajo gasto, intolerancia al esfuerzo, hipoglucemia o parada cardíaca, aplicando los diferentes tratamientos que fueran necesarios.

El médico rehabilitador tiene la función de estudiar el aparato locomotor y de las patologías que interaccionen con este, para establecer el programa de ejercicios más apropiado para el paciente, así como la terapia ocupacional en manos de su servicio.

El fisioterapeuta, por ser el profesional entrenado en la supervisión de los ejercicios de entrenamiento físico, es el adecuado para hacerlo en pacientes cardíopatas, cuando tiene una formación en RC en la que el ejercicio físico tiene como objetivo primario su efecto cardiológico. También puede intervenir en la terapia ocupacional y administrando consejos ergonómicos.

El psicólogo es el profesional que realiza la valoración diagnóstica utilizando test o cuestionarios psicológicos para evaluar la personalidad del paciente, los síntomas de ansiedad y depresión y alteraciones emocionales. Enseña al paciente técnicas para modificar su conducta y de afrontamiento del estrés, así como entrenamiento en técnicas de relajación. Participa en las charlas psicoeducativas y en los grupos de deshabitación tabáquica, y trata en psicoterapia individual o familiar a aquellos pacientes que lo requieren, colaborando con el psiquiatra en los tratamientos en que ambos están implicados.

El psiquiatra deberá participar en los Programas de Rehabilitación Cardíaca con la valoración psicopatológica de los pacientes, la atención con técnicas psicoterapéuticas a pacientes y familiares, la atención con tratamientos psicofarmacológicos a pacientes, la participación en las actividades educativas de pacientes y familias, la participación en actividades divulgativas y preventivas de la URC y la participación en actividades docentes e investigadoras de la misma¹⁸.

El **asistente social** ayuda a resolver los problemas sociolaborales y administrativos que el paciente puede tener, consiguiendo evitar su interacción con la enfermedad¹⁹.

Creemos puede ser necesario la intervención de **dietistas** para los problemas de obesidad. Aun siendo larga la lista de personas necesarias en una URC, no son todas imprescindibles a tiempo total. Los pilares básicos son el cardiólogo, la fisioterapeuta y enfermera. Para las sesiones de psicoterapia y relajación es necesaria la asistencia semanal del psicólogo o psiquiatra. Para nosotros resultan también imprescindible las sesiones de nutricionistas, elaborando una encuesta dietética, ya que el combate contra la obesidad es muy difícil de ganar.

Protocolos y fases de la rehabilitación cardiaca

Los programas de RC abarcan tradicionalmente tres fases, derivadas de su primera aplicación que fue el síndrome coronario agudo (SCA). Como ya se prescribe RC a otros tipos de pacientes, la mayoría de lo que comentemos va dedicado a las fases II y III.

Fase I u hospitalaria. Está escasamente difundida en nuestro país, aplicándola solo un 60% de los PRC¹². Se realiza a los pacientes durante su ingreso hospitalario, habitualmente por cardiopatía isquémica aguda e incluye movilización precoz, medidas de educación generales y apoyo psicológico.

Fase II o ambulatoria. Es la más extendida y estudiada que el 100% de los PRC realizan. Se aplica típicamente en los dos o tres primeros meses tras el alta hospitalaria¹². Se realiza ambulatoriamente. Consiste en una evaluación cardiológica integral previa a la entrada en el PRC. Incluye un estricto control de factores de riesgo, valoración de la función sistólica ventricular izquierda, presencia de isquemia inducible y riesgo de eventos arrítmicos, para estratificar al paciente. De esta actuación se deriva por un lado la optimización del tratamiento de la patología de cada paciente (desde todos los puntos de vista), y por otro, la estratificación del riesgo de forma individualizada. Incluye una valoración psicológica. Los PRC restablecen en sesiones de 2-3 días por semana, de aproximadamente 60-90 minutos de duración. En total varían según el tipo de paciente entre 8 y 24 sesiones a lo largo de unos 2-3 meses. En algunos casos son aconsejables PRC

más largos de 6 meses. Con posterioridad, se aconsejarán programas supervisados para pacientes de alto riesgo que deben realizarse en centros hospitalarios y programas para pacientes de medio y bajo riesgo que podrán realizarse en los centros de atención primaria o incluso de forma no supervisada en pacientes seleccionados. El PRC es multifactorial. Con una duración entre 60 y 90 minutos se distribuyen a un tercio de fisioterapia, otro tercio de ejercicio en bicicleta o cinta y otro tercio para educación y terapia psicológica. Cada sesión incluye ejercicio físico, predominantemente aeróbico, combinado con maniobras de estiramiento, flexibilidad y potenciación muscular suave y progresiva. Ejercicios en bicicleta o cinta ergométrica. La intensidad se determina según los datos de la ergometría y se incrementa en función de la respuesta de cada individuo. Paralelamente se aplican maniobras de intervención psicológica orientadas al control de la ansiedad y depresión y sesiones informativas organizadas en forma de coloquio orientadas a que los pacientes y sus familiares conozcan las diversas facetas de la enfermedad CV. Son unas 8 sesiones que incluyen causa de SCA, estilos de vida, dieta, tabaco, control de lípidos y diabetológico, vida sexual y actividad laboral. Al final de la fase II de la RC se realiza de forma individualizada y conjunta por los miembros que forman el PRC una valoración global de cada paciente que incluye estado clínico, optimización de tratamiento médico y orientación laboral. El equipo humano responsable de los PRC debe adecuarse a las características de cada centro, como comentamos antes.

Fase III. Comprende el resto de la vida del paciente y podrá ser efectuada tanto en centros de RC, clubes coronarios, centros de salud, polideportivos, gimnasios o de forma domiciliaria. Describiendo un caso tipo de un paciente con SCA que se sometió a ACTP, se comienza la fase II previo cálculo de las frecuencias cardíacas de entrenamiento. El protocolo de ejercicio se encuentra individualizado a la patología del paciente. En el caso más habitual del SCA tratado con angioplastia se realiza un test de esfuerzo antes de incluirse en el PRC. En base al cálculo de la frecuencia cardíaca alcanzada en la ergometría se realiza trabajo en bicicleta unos 10-20 latidos por minuto menos de la máxima (habitualmente, unos 130 por minuto). Se respetan fases de calentamiento de 3 minutos y enfriamiento. En pacientes bradicárdicos por betabloqueo se emplea para el cálculo de la frecuencia de entrenamiento la fórmula de Karvonen. Se valoran los FRCV predominantes a corregir y se elabora un plan específico. Por medio del fisioterapeuta se hace una valoración articular para adaptar el ejercicio.

Clasificación en grupos de riesgo para el PRC²¹

Grupo de bajo riesgo de RC

- Curso hospitalario sin complicaciones
- Ausencia de isquemia en el test de esfuerzo
- Capacidad funcional mayor de 7 METS
- Ausencia de arritmias ventriculares severas* FE mayor del 50%

Grupo de riesgo intermedio de RC

- Aparición de angina
- Defectos reversibles con SPECT de esfuerzo
- Capacidad funcional entre 5 y 7 METS
- FE entre 35 y 49 %

Grupo de alto riesgo

- Reinfarto. ICC intrahospitalaria
- Depresión de ST mayor de 2 mm a FC menor de 135 latidos por min
- CF menor a 5 METS con o sin isquemia
- FE menor del 35 %
- Respuesta hipotensiva al esfuerzo
- Presencia de arritmias ventriculares malignas

Protocolo de ejercicio

El protocolo de ejercicio se encuentra individualizado a la patología del paciente. En el caso más habitual del SCA tratado con angioplastia se realiza un test de esfuerzo antes de incluirse en el PRC. En base al cálculo de la frecuencia cardiaca alcanzada en la ergometría se realiza trabajo en bicicleta unos 10-20 latidos menos de la máxima. Habitualmente unos 130 por minuto. Se respetan fases de calentamiento de 3 minutos y enfriamiento. Lo más frecuente es que los pacientes post SCA estén con un betabloqueo que impide conseguir frecuencias picos o máximas altas en la ergometría. Para ello se emplea la fórmula de Karnoven. En pacientes bradicárdicos por betabloqueo se emplean para el cálculo de la frecuencia de entrenamiento la fórmula de Karvonen²⁰.

$$FE = (FCM - FC \text{ Reposo}) \times \% \text{ esf} + FC \text{ Reposo}$$

Frecuencia de entrenamiento: FE. FCM: frecuencia máxima en el test ergométrico previo al entrenamiento. FC reposo. Frecuencia cardiaca basal, en reposo. % esfuerzo es al porcentaje que queremos entrenar (60-85 % dependiendo del estadio de la rehabilitación). Para su cálculo on-line ver recursos web.

Rehabilitación cardiaca en otras situaciones. Congénitas, miocardiopatía e hipertensión pulmonar

Si bien es cierto que en los comienzos se contraindicaba la RC en algunas patologías, en la actualidad un PRC adaptado se puede emplear en mejorar caso todo tipo de pacientes. Solo estaría contraindicada en la estenosis aórtica severa, miocardiopatía hipertrófica con obstrucción, aneurisma disecante o arritmia grave no estable. Hay PRC adaptados al trasplante cardiaco, se ha demostrado el beneficio notorio en la insuficiencia cardiaca. También en patologías de más reciente tratamientos como la hipertensión pulmonar puede tener su papel²². En todos estos casos se requieren PRC adaptados. El bypass aorto coronario necesita de una valoración cuidadosa de la dinámica torácica y cicatriz esternal, siendo esencial la fisioterapia respiratoria. Los enfermos intervenidos de valvulopatías requieren cálculos específicos de la frecuencia cardiaca al estar muchos en fibrilación auricular. Los pacientes en insuficiencia cardiaca requieren un programa de 6 meses, muy progresivo con recuperación de masa muscular y movilidad del tren superior. Las cardiopatías congénitas unos programas muy adaptados. Todo ello se nos sale de la extensión de este capítulo. Solamente nos cabe reseñar la importancia de un buen nivel de comprensión y ausencia de demencia significativa como algo imprescindible para seguir un PRC con éxito.

Nuevas fronteras en la rehabilitación cardiaca. Telemedicina

La necesidad de expansión de los PRC hacen que se analicen dentro de lo que significa la consecución de los objetivos de prevención cardiovascular en cuanto a menor morbimortalidad. Esto motiva que actualmente se realicen protocolos de

RC cortos en aquellos pacientes de bajo riesgo o con problemas de desplazamiento al centro de rehabilitación cardiaca, para conseguir la consecución de los objetivos en prevención secundaria. Por otro lado, se ha encontrado escasa asistencia y cumplimiento en los PRC en ciertos subgrupos: mujeres, ancianos, minorías étnicas, por ejemplo. Así en las mujeres que sufren una cardiopatía isquémica su asistencia a los PRC es menor, bien sea por compromisos sociales o familiares, como la baja perspectiva laboral, comorbilidad física o psicológica; hace que abandonen el PRC. Para ello requieren programas más adaptados que incluyan también mujeres para que el PRC no sea solo un 'club de hombres', por la diferente prevalencia de cardiopatía isquémica en la mujeres²³. Cuando los resultados del PRC en mujeres son iguales a los varones, óptimos si hay asistencia²⁴.

En un interés por adaptar los programas, con mejoría de la eficacia se han analizado nuevos recursos como son los PRC en domicilio con diverso tipo de seguimiento, bien telefónico, por medio de las nuevas técnicas basadas en la web de telemedicina. Esto está despertando un gran interés. Pero estos programas monitorizados a distancia no son la generalidad del tratamiento estandarizado de los pacientes tras su cardiopatía. Presentan varios defectos: tienen efectividad en el abandono del tabaco y el ejercicio. No tienen efectividad en pacientes con síndrome ansioso-depresivo tan frecuente tras un evento CV. Tampoco tienen efectividad si hay importante deterioro de la función ventricular menor del 25 %, ni en grados avanzados III-IV de la NYHA²⁵.

Bibliografía

- ¹ Stokes W. The Disease of the Heart and the Aorta. Lindsay and Blakiston. Philadelphia, 1855, p. 373.
- ² Wenger NK, Hellerstein HK. Rehabilitation of the Coronary Patient. John Wiley & Sons Inc Ed. New York, 1978.
- ³ Wenger NK en The Heart Arteries and Veins. Hurst JW. McGraw-Hill Ed. New York 1982, pp. 1149-1158.
- ⁴ Perk J, De Baker P, Gohlke H, et al. Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol. 2012;65:937.e1-e66.
- ⁵ Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the Management of Patients With Chronic Stableangina Summary Article: A

- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
- 6 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
 - 7 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
 - 8 Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1-17.
 - 9 Maroto Montero JM, de Pable Zarzosa C, Morales Durán MD, Artigao Ramírez R. *Rev Esp Cardio*, 1996, 49(10):753-758.
 - 10 Heran B, Chen J, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson D, Taylor R. Rehabilitación cardiaca con ejercicios para la cardiopatía coronaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 7. Art. No.: CD001800. OI: 10.1002/14651858.CD001800.
 - 11 Taylor RS, Hayes D, Jolly K. [Home based vs center based cardiac rehabilitation](#). *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD007130.
 - 12 Márquez-Calderón S, Villegas R, Briones E, Sarmiento V, Reina M, Sáinz Hidalgo I, Velasco JA y Ridocci F. Implantación y características de los programas de rehabilitación cardiaca en el Sistema Nacional de Salud español. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(8):775-82.
 - 13 Espinosa JS, De Teresa E, Montañes D, Gómez Doblás JJ. Rehabilitación cardiaca y Atención Primaria. Dirección del Cardiólogo. En: *Rehabilitación Cardiaca y Atención Primaria*. Espinosa Caliani JS y Bravo Navas JC. Editorial Médica Panamericana. 2000, pp. 59-78.

- ¹⁴ Montero MJ. Consejería de Salud. Parlamento de Andalucía. BOPA nº 126, p. 8193 de la VII Legislatura (25/01/2005)
- ¹⁵ [Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía 2005-2009](#). Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
- ¹⁶ Sainz Ignacio, Espinosa S, Márquez S, Villegas R, Sarmiento V y Briones E. Registro Andaluz de Rehabilitación Cardíaca. Revista Andaluza de Cardiología. Vol 37. num 2. Diciembre 2002, pp. 171-172.
- ¹⁷ Espinosa JS, De Teresa E, Montañes D, Gómez Doblás JJ. Rehabilitación cardíaca en el Centro de Salud. Dirección del cardiólogo. En Rehabilitación Cardíaca y Atención Primaria. Espinosa Caliani JS y Bravo Navas JC. 2ª Edición Editorial Médica Panamericana. 2002, pp. 61-71.
- ¹⁸ Pérez Romero C, Cruzado Alvarez C, Gonzalez Jimenez B, et al. RC en el Centro de Salud. Papel del médico especialista en rehabilitación, fisioterapeuta y DUE. En Rehabilitación Cardíaca y Atención Primaria. Espinosa Caliani JS y Bravo Navas JC. 2ª Edición Editorial Médica Panamericana. 2002, pp. 89-125.
- ¹⁹ Caballero Trigo MA, Moreira Real A, Sainz Hidalgo I. La rehabilitación cardíaca en Atención Primaria. La unidad de Trabajo Social. En Rehabilitación Cardíaca y Atención Primaria. Espinosa Caliani JS y Bravo Navas JC. 2ª Edición Editorial Médica Panamericana. 2002, pp. 163-174.
- ²⁰ Hamm L, Leon A. Exercise training for the coronary patient, en: Wenger NK, Hellerstein HK Rehabilitation of the Coronary Patient. 3th ed. Churchill Livingstone Ed. New York 1992, pp. 378-9.
- ²¹ Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, Abadal LT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca Rev Esp Cardiol. 2000;53:1095-120.
- ²² Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Plos One 2012;7:e41603.
- ²³ Birna Bjarnason-Wehrensa, Grande G, Loewel H, et al. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? European Journal of Preventive Cardiology April 2007 vol. 14 no. 2 163-171.
- ²⁴ Recio A, Chaparro M, Fernández A, Pavón R, Sainz I, Pastor L. Beneficios de un programa de rehabilitación cardíaca en las mujeres que han sufrido un infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol 2003, 56 (Supl 2), p. 78.
- ²⁵ Koudi A, Deligiannis A. Efficacy of telemonitoring service in cardiac rehabilitation programs in public gyms. Clin Rehabilitation 2006;20:1100-1104.

Recursos web

- [Cálculo de la FC por método Karvonen](#)
- [Cardiac Rehab \(AHA\)](#)
- [What is Cardiac Rehabilitation? \(AHA\)](#)
- [PrevenSEC. Portal de Prevención Secundaria y Rehabilitación Cardíaca \(FEC\)](#)
- [Consejos a pacientes del Centro de Rehabilitación Cardíaca \(FISIOCARD\)](#)

ASPECTOS LABORALES Y MÉDICO-LEGALES

Dra. Inés Pérez Leal

Cardiólogo consultor. Médico Inspector en la Dirección Provincial del Instituto Nacional de Seguridad Social (Sevilla)

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestra sociedad, siendo responsables del 45% de las muertes en España. Representan la tercera causa de muertes entre los 15 y 44 de edad y la primera a partir de los 45 años en la población laboral¹. Además se encuentran entre las primeras causas de incapacidad laboral temporal (IT). En España se registra cada año 23.000 bajas laborales por enfermedad cardiovascular², siendo la causa más frecuente de IT tras la lumbalgia y la depresión, con un total de 98.639 jornadas laborales perdidas y así como también responsable de un alto número de incapacidades laborales permanentes (IP), generando todo ello un importante gasto económico³.

Nuestro sistema social persigue la mejora de la calidad de vida de los pacientes, y la readaptación del cardiópata solo se considera completa cuando este se reincorpora a sus quehaceres habituales. Una de las consecuencias más notables de los avances que se han experimentado en el tratamiento integral de los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo (SCA) es que se consigue la recuperación de la capacidad funcional en la mayoría de los pacientes, así como mejora la percepción del control emocional, de la capacidad física y de la capacidad para volver al trabajo del paciente, lo que conlleva la posibilidad de reincorporación laboral en la mayoría de los casos⁴.

Los datos de reincorporación laboral tras un SCA varían mucho de unos países a otros e incluso mucho dentro de un mismo país pues varían entre las diferentes comunidades autónomas. El conocimiento y la actuación sobre los factores o elementos que influyen en la reincorporación laboral tras un SCA debieran permitir favorecerla, interviniendo sobre algunos de ellos, o al menos no prolongar innecesariamente situaciones provisionales como es la incapacidad temporal⁵. Se han realizado numerosos estudios a nivel internacional como nacional, que

demuestran que existen una serie de factores que influyen en la reincorporación laboral. Esta no solo va a depender de la gravedad de la patología cardíaca (extensión del SCA, localización, existencia de angina de pecho post-SCA), sino que también va a estar influenciada por factores individuales (edad, clase educativa...), factores psicológicos (ansiedad, depresión, pesimismo...), factores sociales (sistema de protección social, protección familiar...) y factores laborales propiamente dichos (categoría profesional, satisfacción laboral, trabajo de esfuerzo excesivo...)⁶.

En diferentes estudios realizados en nuestro país se concluye que tienen menos probabilidades de reincorporación al trabajo los pacientes de más edad, con menor categoría profesional pertenecientes al sector agrícola e industrial y sin antecedentes conocidos de cardiopatía isquémica⁷. Recientemente se ha publicado un artículo en la Revista Española de Cardiología que trata sobre la reincorporación laboral tras un Programa de Rehabilitación Cardíaca el cual concluye que la reincorporación se relaciona más con el tipo de trabajo que con los factores cardiológicos o psicológicos⁸.

Es el médico de trabajo quien ha de establecer la actitud a los riesgos de la profesión que el trabajador va a desarrollar previa evaluación del servicio de prevención. La Ley de Prevención de Riesgos Laborales (Ley 31/1995)⁹ establece que deben de realizarse reconocimientos médicos al inicio de la contratación, así como tras la reincorporación laboral tras una baja médica prolongada. Y se hará el reconocimiento médico según unos protocolos específicos de riesgo. Si bien estos exámenes no son obligatorios, excepto para profesiones en las que así este determinado en las que se pone en riesgo la salud del trabajador y la de terceras personas o exista riesgo de enfermedad profesional o sea establecido en sus convenios colectivos. De este modo, si una persona sufre una cardiopatía, se le someterá a un examen que finalizara con la calificación de 'apto', 'no apto' o 'apto con restricciones' al que se le podría proponer la posibilidad de cambio de puesto de trabajo si este existiera en la empresa (Art. 22 de LPRL)¹⁰. En el caso de obtener esta última calificación el convenio de cada sector ha de contemplar su reubicación o cambio de puesto de trabajo y en el caso de obtener un 'no apto', se le tramitará al trabajador un expediente para la obtención de la incapacidad laboral.

La Ley de Prevención de Riesgos Laborales contempla unos protocolos establecidos por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, que fija la periodicidad de los reconocimientos médicos en función del riesgo que existe en el

trabajo y de los resultados obtenidos tras el examen de cada trabajador. Es labor de los médicos de vigilancia de la salud valorar la función cardiovascular, para ver si es adecuada para el riesgo específico al que está sometido el trabajador.

Para facilitar la reincorporación laboral sería conveniente contar con una correcta coordinación entre los Servicios de Prevención, el Sistema Público de Salud y los Equipos de Valoración de las Incapacidades Laborales (EVIS) del Ministerio de Empleo y Seguridad Social.

Es importante que los médicos asistenciales estén informados sobre las repercusiones legales, sociales y económicas de las discapacidades producidas por las enfermedades crónicas. Un informe médico adecuadamente redactado por el cardiólogo, internista o el médico de atención primaria en su caso, donde se reflejen la etiología, el diagnóstico, el pronóstico y las posibilidades terapéuticas asociadas a la enfermedad del paciente pueden ser un elemento de juicio fundamental a aportar para la valoración del médico inspector del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS).

Fundamentos legales de la cobertura sociolaboral del Sistema de Seguridad Social

El artículo 41 de la Constitución española establece que la Administración del Estado establecerá un sistema público de cobertura sanitaria y sociolaboral: el Régimen de la Seguridad Social. Este régimen será el responsable de que a los ciudadanos se les garanticen las prestaciones asistenciales, económicas y sociales en el caso de sufrir una enfermedad.

Para el desarrollo de este mandato constitucional se crea la Ley General de la Seguridad Social¹¹, que establece los criterios y los mecanismos para la obtención de las ayudas ante las situaciones creadas por la invalidez o incapacidad laboral, jubilación y otras acciones protectoras tanto en el sistema contributivo como en el no contributivo.

Los agentes que intervienen en la gestión de las prestaciones de la Seguridad Social en nuestro país son: el Estado, que a través del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), es el encargado del reconocimiento de la concesión y

del pago de las pensiones y subsidios por incapacidad laboral. Las comunidades autónomas, a través de las inspecciones médicas que pueden hacer propuestas de incapacidad laboral permanente dirigidas al INSS, y tienen las competencias para la concesión de las prestaciones no contributivas. Las Mutuas de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social, que colaboran en la gestión en relación con las contingencias comunes y profesionales por accidente de trabajo y enfermedades profesionales¹².

En el sistema contributivo de la Seguridad Social se define y regula tanto las prestaciones de la incapacidad temporal como la de la permanente.

La incapacidad laboral temporal

En España la regulación normativa de la incapacidad laboral viene desarrollada por el Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social, que en su última edición actualizada del 13 de diciembre de 2012, en el artículo 128.1.a, establece el concepto de incapacidad temporal (IT):

Tendrán la consideración de situaciones determinantes de incapacidad temporal (IT), las debidas a enfermedad común o profesional y accidentes, sea o no de trabajo, mientras el trabajador reciba asistencia sanitaria de la Seguridad Social y este impedido para el trabajo, con una duración máxima de 365 días, prorrogables por otros 180 días cuando se presume que durante ellos puede el trabajador ser dado de alta médica por curación. Agotado el plazo de duración de 365 días, el INSS, es el único competente para actuar en las situaciones de IT. De igual modo, el INSS es el único competente para emitir una nueva baja médica en la situación de IT cuando aquella se produzca en un plazo de 180 días posteriores al alta médica por la misma o similar patología.

El parte médico de baja laboral, es el único documento oficial que justifica un proceso de IT y este será expedido por el médico de Atención Primaria del Servicio Público de Salud, que haya realizado el reconocimiento médico o por los Servicios Médicos de la Mutuas de Accidentes de Trabajo, cuando la causa de la baja médica sea debida a un accidente de trabajo y el trabajador preste sus servicios con una empresa que tiene concertado la protección de las contingencias con una mutua.

La incapacidad laboral permanente

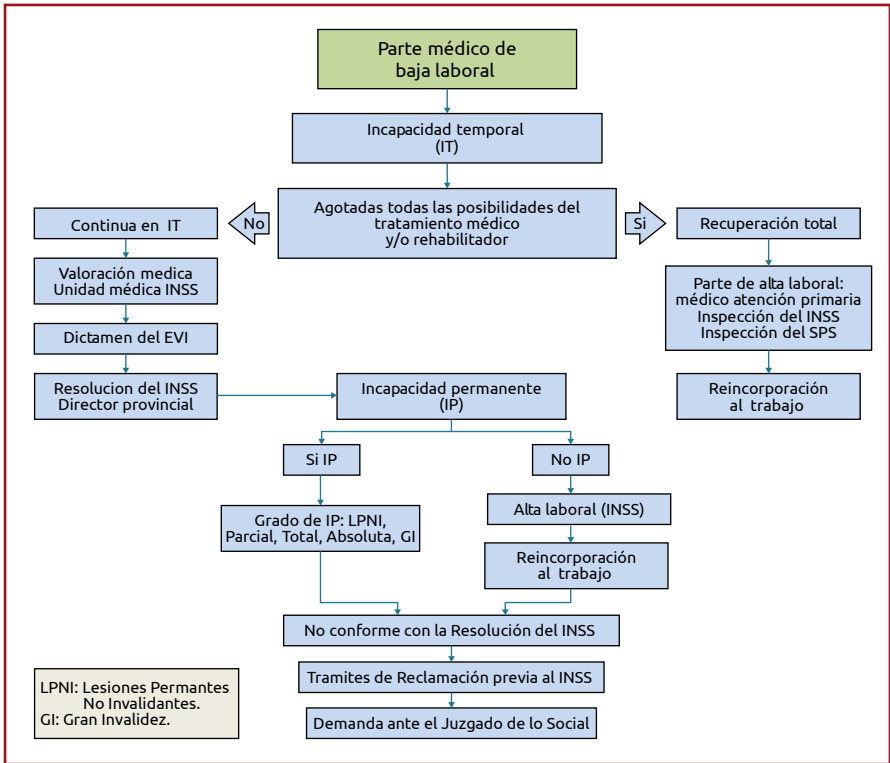
Es aquella situación del trabajador que después de haber estado sometido al tratamiento prescrito y de haber sido dado de alta medicamente, presenta reducciones anatómicas o funcionales graves, susceptibles de determinación objetiva y previsiblemente definitivas, que disminuyan o anulen su capacidad laboral. Artículo 136 la Ley General de la Seguridad Social (TRLGSS).

El grado de incapacidad laboral reconocido depende del mayor o menor menoscabo que la enfermedad haya producido en la salud del trabajador.

Tipos de prestaciones por incapacidad permanente y su cuantía

El Sistema de Seguridad Social español establece 4 grados de incapacidad permanente, artículo 137 del TRLGSS:

- 1. Incapacidad permanente parcial para la profesión habitual:** es aquella que sin alcanzar el grado de total, ocasiona al trabajador una disminución no inferior al 33% en su rendimiento normal para dicha profesión, sin impedirle la realización de las tareas fundamentales de la misma.
- 2. Incapacidad permanente total para su profesión habitual:** es la que inhabilita al trabajador para la realización de todas o de las tareas fundamentales de dicha profesión, siempre que se pueda dedicar a otra distinta.
- 3. Incapacidad permanente absoluta para todo tipo de trabajo:** es la que inhabilita al trabajador para la realización de cualquier profesión u oficio.
- 4. Gran invalidez:** es la situación del trabajador afecto de una Incapacidad Permanente y que como consecuencia de las pérdidas anatómicas o funcionales sufridas, necesita la ayuda o asistencia de otra persona para los actos más esenciales y básicos de la vida diaria, como son el vestirse, desplazarse, comer y análogos.



La Ley 42/94 establece que el INSS asumirá la gestión de la incapacidad permanente en todos sus trámites y el RD 1300/95 desarrolla dicha ley y crea los EVIS, como un órgano colegiado integrado en el INSS, de carácter multidisciplinar, encargado de emitir los dictámenes-propuesta en materia de IP ante el director provincial del INSS para su resolución.

Adscritas a las EVIS, están las Unidades Médicas de Valoración que son las unidades de apoyo a las EVIS que están constituidas por médicos inspectores, pertenecientes al Cuerpo de Inspección de la Administración de la Seguridad Social, adscritos al Ministerio de Empleo y Seguridad Social a través de las Direcciones Provinciales del INSS.

El procedimiento para el reconocimiento de las prestaciones de incapacidad laboral permanente

Se realizará según lo dispuesto en la Orden del 18/1/96 que desarrolla el RD 1300/95. Siendo competentes las direcciones provinciales del INSS donde tenga su domicilio el interesado o aquella donde acredite sus últimas cotizaciones.

El procedimiento se puede iniciar:

1. De oficio por la Dirección Provincial de INSS: a) por propia iniciativa; b) por extinción de la situación de IT por el trascurso del plazo máximo; c) por petición de la Inspección de Trabajo; d) por petición del Servicio Público de Salud.
2. Por solicitud del paciente, en los modelos normalizados.
3. A solicitud de las entidades colaboradoras (Mutuas de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social [MATEPSS] y Empresas Colaboradoras), únicamente en el caso de las contingencias profesionales.

El interesado recibe en su domicilio o en el del abogado la resolución administrativa, en la que se le reconoce o se le deniega la prestación de incapacidad permanente o bien se indica la prórroga de la situación de incapacidad temporal hasta un máximo de 30 meses por no existir todavía estabilidad lesional y no estar agotadas las posibilidades terapéuticas. Si la Administración ha denegado la incapacidad permanente y no ha establecido una prórroga de la incapacidad temporal, el paciente debe reincorporarse en el plazo marcado a su puesto de trabajo.

Ante la disconformidad del paciente con la Resolución del INSS el paciente puede efectuar reclamación previa y en caso de no ser estimada recurrir a la vía judicial ante el Juzgado de lo Social.

La revisión de grado

Los grados de incapacidad permanente siempre son revisables (Art. 143 de la TRLGSS) pudiendo realizarse su revisión si las circunstancias de la enfermedad han variado en tanto el incapacitado no haya cumplido la edad establecida para acceder a la pensión de jubilación, por algunas de las siguientes causas:

agravación o mejoría de las lesiones o dolencias que produjeron el estado de invalidez o por error diagnóstico.

En los casos de que se prevea y así se exprese en la resolución, de posible mejoría se incluirá el párrafo con reserva del puesto de trabajo, por un periodo máximo de 2 años, según contemplado en el Estatuto de los Trabajadores (Art. 48)¹⁵.

Criterios de valoración para la incapacidad laboral permanente por cardiopatía isquémica

La indudable importancia económica y social que dentro de la acción protectora del Sistema de la Seguridad Social tienen las prestaciones de incapacidad laboral, hacen necesario la unificación de criterios en la toma de decisiones que permita un acceso de los ciudadanos a dichas prestaciones con preservación de los principios de equidad y seguridad jurídica, de tal forma que ante situaciones similares se tomen las mismas resoluciones¹⁶.

Por lo que la elaboración de protocolos por consenso entre especialistas clínicos de las sociedades científicas (Sociedad Española de Cardiología) y los médicos inspectores de la Seguridad Social¹⁷, que se basen en determinaciones objetivas y permitan decidir sobre la capacidad laboral de los trabajadores, contribuirá a la mayor equidad de las prestaciones de incapacidad laboral.

Para la valoración de estas limitaciones orgánicas y funcionales y con el fin de unificar los criterios se elaboró el Manual de Actuación de los Médicos del INSS (última edición 2013) basado en la Clasificación Internacional de Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud (CIF). También se utilizan como otros criterios orientativos las Guías de Valoración del Menoscabo Permanente basadas en las tablas AMA¹⁹.

Criterios de valoración funcional de la capacidad laboral en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA)

La evaluación de los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) es un asunto complejo²⁰ que va a depender por un lado del grado de afectación funcional del paciente y de su pronóstico (determinado por la función cardiaca, la extensión de la enfermedad coronaria, la posible isquemia residual y el riesgo de arritmia) y por otro, del tipo de la actividad laboral que desempeñe.

Así podemos decir que desde el punto de vista laboral, el grado de incapacidad está en íntima relación con la actividad que el trabajador desarrolle en su puesto de trabajo. De aquí nace el concepto jurídico de 'profesiograma', como aquel conjunto de actividades físicas y/o psíquicas que concurren en una determinada profesión. El reconocimiento de una invalidez o incapacidad laboral, así como el grado de esta por parte de la Seguridad Social va a depender de la relación entre las limitaciones o discapacidad que presenta el paciente y las tareas que tiene que desarrollar en su puesto de trabajo, reflejado en su profesiograma.

La aptitud para la realización de una determinada actividad laboral va a depender de:

1. El pronóstico y la capacidad funcional del paciente. Esta capacidad está influida, por los siguientes factores:

La funcionalidad cardiaca, evaluada por dos parámetros:

- **Función ventricular izquierda**, el método para evaluarla más accesible y utilizado es la fracción de eyección medida por ecocardiografía, ventriculografía isotópica o con contraste o por resonancia magnética cardiaca.
- **Capacidad funcional** (expresada en METS), medida por la prueba de esfuerzo (mejor si es con consumo de oxígeno).

La extensión de la enfermedad coronaria, que puede ser valorada mediante el uso de:

- **Ecocardiografía y/o cardio-resonancia** (detectar alteraciones segmentarias de la contractilidad).
- **Exploraciones isotópicas**, permiten evidenciar alteraciones de la perfusión).
- **Coronariografía o tomografía computarizada cardiaca por multidetectores**, nos permitirá evaluar el nivel de afectación de las distintas arterias coronarias).

La posible isquemia residual y su magnitud, los métodos de valoración de isquemia más utilizados en la actualidad son:

- **La ergometría**, eco de estrés y los métodos de perfusión miocárdica con talio-201 o compuestos tecnecios durante el ejercicio o con dipiridamol, que mejoran la sensibilidad de la prueba, también puede ser utilizada la resonancia de estrés.

Estratificación del riesgo del paciente de sufrir un nuevo evento coronario agudo. La valoración clínica, la respuesta a la prueba de estrés, la cuantificación de la función ventricular y el grado de cardiopatía isquémica son los datos clave para la estratificación del riesgo de un paciente.

Grupo I: riesgo bajo

- Prueba de esfuerzo (PE): clínica y eléctricamente negativa
- Capacidad funcional (CF): >7 METS (grupo funcional I)
- Fracción de eyección (FE): $\geq 50\%$
- Ausencia de arritmias severas fuera de la fase aguda

Grupo II: riesgo medio

- PE: clínica y/o eléctricamente positiva a partir del 5º minuto
- CF: entre 5 y 6,9 METS (grupo funcional II)
- FE: entre 36%-49%
- Ausencia de arritmias severas fuera de la fase aguda

Grupo III: riesgo alto (presenta cualquiera de los siguientes)

- PE: clínica y eléctricamente positiva precoz
- CF: <5 METS (grupo funcional III)
- FE: <35%
- Presencia de arritmias severas fuera de la fase aguda
- Respuesta hipotensiva a la PE
- Paciente con enfermedad coronaria severa no revascularizable

Posibilidades de revascularización y resultados obtenidos. Intervenciones coronarias percutáneas: pueden ser consideradas como un elemento básico para la revascularización inicial de los pacientes SCASEST y con cardiopatía isquémica estable.

2. Los requerimientos energéticos del puesto de trabajo

La legislación española en materia de valoración de incapacidades en el Sistema de Seguridad Social establece que en la calificación de la incapacidad, en sus distintas modalidades, quede determinada la profesión del trabajador.

En este contexto el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) ha elaborado una Guía de Valoración Profesional²², en la que se proporciona información completa y actualizada sobre el conjunto de profesiones más frecuentes en el mercado laboral español y se establecen las aptitudes o facultades psicofísicas que debe poseer un trabajador para realizar una profesión determinada incluyendo entre otros aspectos la valoración del consumo energético o consumo de oxígeno derivado de las tareas de la categoría profesional o del puesto de trabajo. Teniendo en cuenta el límite de gasto energético y la capacidad de trabajo físico, se han fijado los METS equivalentes al consumo de O₂/gasto energético, según el metabolismo requerido para cada profesión. Las principales fuentes para establecer los grupos han sido la tabla de Astrand modificada^{23,24}, y la NTP 323 del INSHT²⁵, basada en la Norma ISO 8996²⁶.

Por tanto, la carga física, viene determinada por el consumo energético que requiere la ejecución del trabajo durante una jornada normalizada de 8 horas.

Un modo adecuado de manejar la capacidad física es medir este consumo de oxígeno en METS y comparar estos valores con actividades ocupacionales y recreativas (Tablas de Requerimientos Energéticos para distintas actividades). Así el riesgo para pacientes isquémicos al desarrollar actividades puede determinarse por la siguiente relación:

METS máx. requerido para la tarea x 100 METS máx. obtenidos en la prueba de esfuerzo	
Bajo riesgo	<50%
Riego moderado	50-80%
Alto riesgo	>80%

En general, tomaremos como referencia al hacer las recomendaciones sobre qué actividades pueden realizar los pacientes isquémicos, el 80% de los METS máximos en la prueba de esfuerzo ('margen de seguridad' para que la actividad se desarrolle con un riesgo moderado), en las actividades que se realizan esfuerzos físicos de forma no continuada. Las circunstancias ambientales, climáticas, geográficas y personales pueden modificar el ejercicio físico con variaciones de hasta el 32% del consumo de oxígeno y la capacidad funcional del sujeto por tanto, en los casos en los que la actividad laboral se desarrolle en condiciones desfavorables y en aquellos en los que el esfuerzo físico deba ser continuado y con FE <35%, tomaremos como referencia el 50% de los METS máx. En la prueba de esfuerzo, aunque siempre sería recomendable disponer de una ergometría con consumo de oxígeno²⁸.

Costes metabólicos de actividades ocupacionales

Tabla 1. Modificado de tablas de requerimientos energéticos para distintas actividades²⁵.

ACTIVIDAD	METS Del puesto de trabajo	VO2 (ml/kg/min)
Sentado: trabajo liviano o moderado		
Sentado escribiendo	1,5	5,25
Conducir un automóvil	1,5	5,25
Uso herramientas manuales, trabajos liviano de ensamblado	1,8	6,30
Conducción de un camión	1,8	6,30
Accionando palancas pesadas	2,0	7,00
Uso de cortadora de césped	2,5	8,75
Operador de grúas	2,5	8,75
Uso de camión-remolque (con subida-bajada frecuente y trabajo con los brazos)	3,0	10,5
De pie: trabajo moderado		
De pie tranquilo, ensamblando piezas en maquina medianamente liviana donde la velocidad no es factor importante.	2,5	8,75
De pie: ej. barra bar.	2,5	8,75
Uso de herramientas manuales (operador de gasolineras, trabajos de montaje...)	2,7	9,45
Limpiando (pisos, paredes, autos, ventanas...)	2,7	9,45
Ensamblando-reparando piezas de maquinaria pesada	3,0	10,5
Soldadura liviana	3,0	10,5
Reposición de estanterías con objetos pequeños-medianos	3,0	10,5
Pulir pisos con pulidora eléctrica	3,0	10,5
Trabajo de portero	3,0	10,5
Arrodillándose para hacer trabajo liviano	3,0	10,5
Ensamblando piezas en línea de montaje a velocidad 500 veces/día	3,5	12,25
Línea de montaje con elevación de piezas de menos de 20 kg durante unos segundos, cada 5 minutos	3,5	12,25
Ídem con piezas mayores de 20 kg	4,0	14,0
Girando manivelas, grandes palancas, enganche remolques	3,5	12,25

Enrollando, tirando de cables	3,5	12,25
Trabajos de albañilería, pintura, empapelado	4,0	14,0
Caminando: trabajo moderado		
Caminando a 5 km/hora	3,0	10,5
Caminando a 6 km/hora	4,0	14,0
Llevando bandejas-plateos	4,2	14,70
De pie y/o caminando: trabajo de brazos pesado		
Levantando y transportando objetos (9-20 kg)	4,5	15,75
Levantando y transportando objetos (20-29 kg)	6,0	21,0
Levantando y transportando objetos (30-38 kg)	7,5	26,25
Levantando y transportando objetos (39-45 kg)	8,5	29,75
Herramientas/martillos neumáticos	6,0	21,0
Pala, pico	8,0	28,0
Moviéndose, empujando objetos pesados de más de 35 kg	8,0	28,0
Empujar una carreta cargada con menos de 35 kg	4,2	14,70
Empujar una carreta cargada con más de 35 kg	4,5	15,75
Pintura interior, azulejado	4,0	14,0
Obras en interior de una casa	4,5	15,75
Cavando	5,0	17,5
Remodelación en exteriores	6,0	21,0
Trabajos industriales pesados: carpintería...	5,0	17,5

Tabla 2. Conjunto mínimo básico de datos para la determinación de la capacidad sociolaboral de un paciente con cardiopatía isquémica.

1. Pronóstico/capacidad funcional del paciente	
A. Funcionalidad cardíaca	
<ul style="list-style-type: none"> • Fracción de eyección ventricular • Capacidad funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía • Ventriculografía isotópica • Cardioresonancia • Ergometría • Eco estrés
B. Extensión enfermedad coronaria	
Alteraciones segmentaras contractilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía • Eco estrés

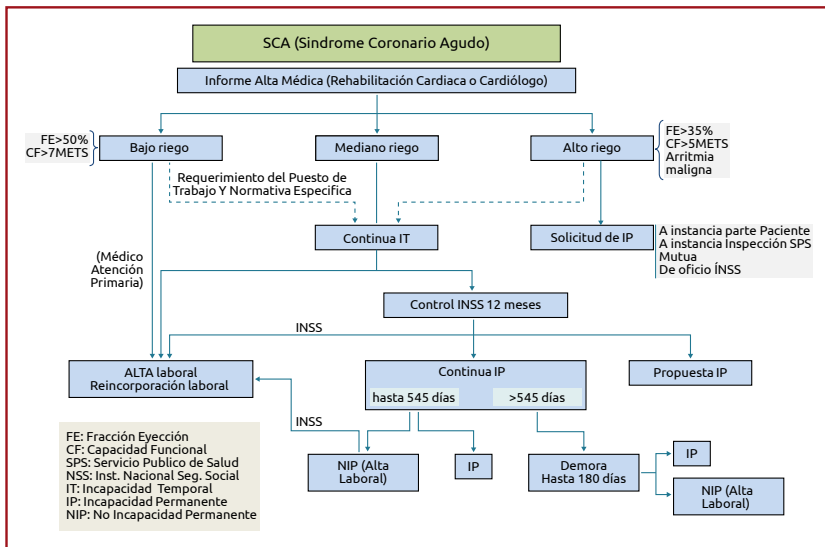
Alteraciones perfusión	<ul style="list-style-type: none"> • Exploraciones isotópicas • RMN estrés
Afectación A. coronarias	<ul style="list-style-type: none"> • Coronariografía
C. Isquemia residual y magnitud	
Positividad clínica/eléctrica	<ul style="list-style-type: none"> • Ergometría
Perfusión miocárdica Eco estrés	<ul style="list-style-type: none"> • Talio/tecnecio con ejercicio o dipiridamol
D. Estratificación del riesgo de nuevos eventos coronarios	
Bajo	Prueba esfuerzo (PE): negativa Capacidad funcional (CF): >7 METS Fracción eyección (FE): >50% Ausencia de arritmias severas fuera fase aguda
Medio	PE: clínica o eléctricamente positiva a partir del 5º minuto CF: 5-6,9 METS FE: 36-49% Ausencia de arritmias severas fuera de fase aguda
Alto	PE: clínica y eléctricamente positiva precoz o respuesta hipotensiva CF: <5 METS FE: <35% Presencia de arritmias severas fuera de fase aguda No revascularizable
E. Posibilidades de revascularización	
Intervenciones coronarias percutáneas Cirugía bypass	
2. Requerimientos energéticos del puesto de trabajo	
Ligero	<2 METS
Moderado	2-4- METS
Pesado	5-6- METS
Muy pesado	7-8 METS
Extenuante	>8 METS

Crterios médicos

Se tendrán en cuenta:

- El tipo de síndrome coronario agudo (SCA) y su severidad: (vasos afectados; complicaciones durante la hospitalización y/o la rehabilitación)
- La persistencia o no de angina (grado de severidad)
- La funcionalidad cardiaca mediante 2 parámetros
- Fracción de eyección (función sistólica), mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica
- La capacidad funcional (CF), mediante la realización de ergometría o prueba de esfuerzo
- La extensión de la enfermedad coronaria, mediante ecocardiografía, exploraciones isotópicas, coronariografía o angio-TAC coronario
- Posible isquemia residual y su magnitud mediante ergometría, ecocardiografía de estrés o exploraciones isotópicas
- Si la revascularización ha sido completa
- El pronóstico (estratificación de riesgo)
- Otros factores pronósticos: edad, infartos previos, comorbilidad

Figura 2. Criterios de valoración funcional para la incapacidad laboral permanente por cardiopatía isquémica.



Criterios no médicos

Se tendrá en cuenta:

- Ocupación laboral (considerar los requerimientos energéticos de las actividades a desarrolla y las condiciones laborales)
- La legislación específica de cada actividad (reglamento de conductores, permisos de embarque...)
- Si el paciente tiene en su puesto de trabajo responsabilidad sobre terceros

Otras consideraciones en relación con las condiciones laborales

- Tener en cuenta que determinadas recomendaciones de tipo preventivo y de estilo de vida que se suelen realizar desde los servicios clínicos, como por ejemplo, “evitar esfuerzos violentos, cambios bruscos de temperatura, estrés emocional intenso, control de los factores de riesgo cardiovascular, etc.”, no implican por sí mismas la prohibición de actividades laborales, sino que van orientadas a actividades de prevención secundaria que incluyen actuaciones en el campo físico, psicológico, laboral y social en pacientes que han superado la fase de convalecencia, encontrándose de nuevo en el ambiente sociolaboral previo, donde es necesario que mantenga los hábitos de vida saludable que posibiliten la recuperación de su condición física y mejoren su capacidad funcional, mejorando su calidad de vida^{21,29}.
- En relación con los riesgos psicosociales (el estrés), tanto las Estrategias Comunitarias y Española de Salud y Seguridad en el Trabajo 2007-2012, han expresado la necesidad de diseñar y poner en práctica herramientas útiles para prevenirlos, reducirlos o eliminarlos, desarrollando técnicas de afrontamiento tanto colectivas como individuales^{30,31,32}.
- Las jornadas de trabajo de un paciente cardiovascular deben de ser de un máximo de 8 horas. Tampoco son recomendables los cambios de turno, en especial los nocturnos, ya que estas variaciones de horarios obligan a realizar ajustes a diferentes niveles (físicos y mentales) que pueden interferir en el tratamiento o toma de medicación^{33,34}.
- Así como tampoco debe de exponerse el paciente a determinadas sustancias tóxicas que puedan afectar negativamente a la evolución de su cardiopatía, así es el caso del disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cloruro de metileno, nitratos, cadmio, arsénico, fluorocarbonados e hidrocarburos clorados.

Plazos recomendados para la reincorporación laboral

La prescripción del regreso a la actividad laboral puede ser ponderada dependiendo de variables del paciente, de la evolución de la enfermedad, de la realización o no de revascularización y el tipo de revascularización en su caso y del tipo de trabajo tales como: edad, criterios de gravedad, factores psicológico, entre otros.

Como normal general y ante procesos cuya evolución haya sido favorable y se cumplan el resto de requisitos que se expondrán en los grupos funcionales orientativos, se recomiendan los siguientes plazos:

La Guía de Práctica Clínica SEC SCASEST 2008 propone: en las primeras 4 a 7 semanas después del alta hospitalaria se efectuará una ergometría o prueba de esfuerzo^{36,37}. Según los resultados de la misma, como normal general, la actividad física podría reanudarse al 50% de la capacidad máxima de ejercicio expresada como equivalentes metabólicos (METS) y aumentarse de forma progresiva gradualmente en el tiempo. Además teniendo en cuenta la estratificación de riesgo expuesta anteriormente se podrá realizar una actividad laboral siguiendo las siguientes recomendaciones²⁰:

- **Los pacientes de bajo riesgo:** en general pueden desarrollar la mayoría de las actividades laborales, sin superar inicialmente el 50% de la capacidad máxima de ejercicio, y puede aumentar de forma progresiva hasta el 80% de esta, si no aparecen complicaciones.
- **Los pacientes de riesgo intermedio:** pueden iniciar actividades laborales que no superen el 50% de la capacidad máxima de ejercicio, incluyéndose trabajos manuales estáticos.
- **Los pacientes de alto riesgo:** podrían realizar trabajos sedentarios si su capacidad de ejercicio superase los 4 METS sin síntomas.

También pueden resultarnos útiles los criterios seguidos en otros países de nuestro entorno como el caso de Francia.

Revascularización coronaria (pacientes estables y tras SCA de bajo riesgo)

Tabla 4. Modificado de los criterios seguidos por la Seguridad Social Francesa (*Securité Sociale l' Assurance Maladie*).

TIPO DE TRABAJO (Requerimientos del puesto de trabajo según la Guía de Valoración Profesional de INSS)	Tiempo recomendado hasta la reincorporación laboral	
	Intervencionismo coronario percutáneo	Bypass aortocoronario
Carga física o manejo de cargas grado 1 LIGERO (peso de la carga <3 kg)	28 días	42 días
Carga física o manejo de cargas grado 2 MODERADO (peso de la carga de 3-15 kg en menos del 40% del tiempo de trabajo)	35 días	56 días
Carga física o manejo de cargas grado 3 ELEVADO (pesos de 3-15 kg más del 40% de la jornada o de 16-25 kg menos del 20% de la misma)	42 días	70 días
Carga física o manejo de cargas grado 4 MUY ELEVADO (pesos de 16-25 kg >20% de la jornada o manejo de cargas superiores a 25 kg)	60 días	90 días

Grupos funcionales orientativos del manual de actuación de los médicos del INSS 2013

Con el fin de mantener la máxima uniformidad, se ha seguido el criterio de la Organización Mundial de la Salud, clasificación CIF (Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud), que establece los siguientes grados de deficiencias de las funciones fisiológicas de los sistemas corporales²¹:

- Grado 0: deficiencia INSIGNIFICANTE
- Grado 1: deficiencia LEVE o LIGERA, poca o escasa
- Grado 2: deficiencia MODERADA, media, regular
- Grado 3: deficiencia MARCADA o importante
- Grado 4: deficiencia SEVERA

Grado funcional 0

Clínica: paciente diagnosticado de cardiopatía isquémica por las pruebas complementarias, que en el momento de la evaluación está totalmente asintomático.

Y además: puede requerir solo tratamiento médico, sin haber sido sometido a ninguna cirugía o angioplastia para permanecer asintomático. Prueba de esfuerzo negativa, desarrollando más de 7,1 METS o con VO₂ pico > a 25 ml/kg/min.

Orientación sobre conclusiones: no se objetivan disfunciones que supongan restricción en la capacidad laboral, en general.

Grado funcional 1

Clínica: paciente diagnosticado de cardiopatía isquémica por las pruebas complementarias, que en el momento de la evaluación está asintomático o con síntomas grado 1 (comprobados por ergometría).

En los pacientes con ergometrías negativas y no concluyentes, con independencia de que desde el punto de vista clínico puedan requerir nuevas exploraciones, desde el punto de vista funcional, si cumplen los siguientes requisitos, también quedarán encuadradas en este grupo. En las ergometrías positivas a alta carga, sería conveniente completar el estudio para descartar isquemia residual, porque en caso de la existencia de esta y no ser corregible, pasaría al grado 2.

Pueden estar incluidos pacientes que han sufrido una angina o una angina de Prinzmetal o un IAM, que han precisado tratamiento médico, ICP o bypass y que tras el mismo, cumplan todos los requerimientos siguientes:

- Fracción eyección: normal ($\geq 50\%$)
- Capacidad funcional: >7,1 METS o con VO₂ pico en valores iguales o superiores a 25 ml/kg/min
- Ausencia de isquemia residual evaluada mediante ergometría o métodos de perfusión miocárdica
- Ausencia de arritmias severas fuera de la fase aguda

Orientación sobre conclusiones: discapacidad para requerimientos muy específicos o de cargas físicas extenuantes, competitivas, etc. (grado 4 de la Guía de Valoración Profesional del INSS) o actividades laborales cuya normativa específica regule el acceso a las mismas.

Grado funcional 2

Clínica: paciente diagnosticado de cardiopatía por las pruebas complementarias, que en el momento de la evaluación presenta síntomas al realizar esfuerzos físicos de moderados a severos (ángor o disnea grado II, u otro síntoma cardiaco comprobados mediante ergometría). Y además: cumple los siguientes requisitos:

- Fracción eyección: normal o con disfunción leve-moderada del VI (FE 36-49%)
- Capacidad funcional: 4,3-7,1 METS o con VO₂ pico en valores entre 15-24 ml/kg/min
- Puede existir isquemia residual y obstrucción significativa no revascularizable
- Ausencia de arritmias severas fuera de la fase aguda
- El trasplante cardiaco será encuadrado, al menos en este grupo funcional

En estos casos, compararemos la capacidad funcional medida en la ergometría con los requerimientos energéticos de su actividad laboral, aplicando un 'margen de seguridad' del 50 o 80%, siguiendo los criterios expuestos anteriormente.

Orientación sobre conclusiones: discapacidad para actividades con requerimientos físicos de moderada-elevada intensidad (grado 2-3 de la Guía de Valoración Profesional), o actividades en las que se esté expuesto a situaciones medioambientales o psicosociales desfavorables (importante exposición al frío o calor, turnos de noche o variables, actividades de mucha responsabilidad o muy estresantes).

Grado funcional 3

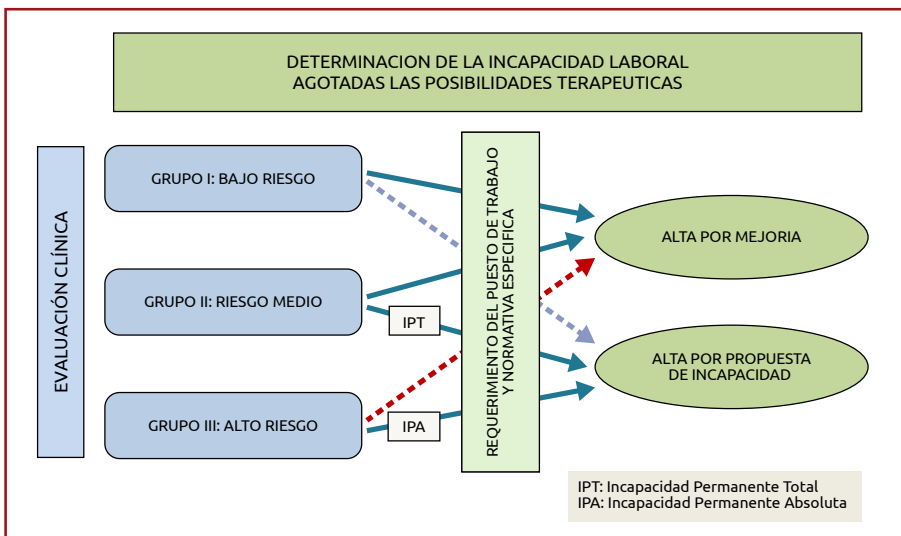
Clínica: paciente diagnosticado de cardiopatía por las pruebas complementarias, que en el momento de la evaluación presenta síntomas al realizar cualquier esfuerzo físico (ángor o disnea grado III o cualquier otro síntoma cardiaco, comprobado mediante ergometría). Y además: cumple al menos uno de los siguientes requisitos:

- Fracción eyección: disfunción severa del ventrículo izquierdo (<35%)
- Capacidad funcional: < 4,1 METS o con VO2 pico en valores inferiores a 15 ml/kg/min
- Presencia de arritmias severas fuera de la fase aguda
- Presencia de signos de insuficiencia cardiaca grado III

Orientación sobre conclusiones: discapacidad para actividad laboral rentable en general, o que implique algún esfuerzo. Solo aptitud para actividades laborales o muy específicas.

Grado funcional 4

Figura 3. Determinación de la incapacidad laboral.



Clínica: paciente diagnosticado de cardiopatía por las pruebas complementarias, que en el momento de la evaluación presenta síntomas en reposo y signos de insuficiencia cardiaca congestiva, que condicionan la necesidad de ayuda para las actividades más básicas de la vida diaria, evaluadas mediante un índice validado (p.e. Índice de Barthel).

Orientación sobre conclusiones: discapacidad para todo trabajo. Puede requerir ayuda para realizar las actividades de la vida diaria (valorar según Escala de Barthel).

Definición de contingencia

Las contingencias protegidas por la seguridad social a nivel contributivo son clasificables atendiendo a su origen o riesgo productor en: contingencias profesionales y contingencias comunes.

Tipos de contingencias

Nuestra normativa establece claras diferencias en cuanto a la Protección y Prestaciones que tienen los daños para la salud en función de si derivan de:

A. Contingencias profesionales: accidentes de trabajo y enfermedad profesional (Art.115 y 116 de la TRLGSS).

B. Contingencias comunes: accidente no laboral y enfermedad común (Art. 117 de la TRLGSS).

Accidente de trabajo: Artículo 115 (1) del Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de junio, que aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social): se entiende por accidente de trabajo (A.T.) toda LESION corporal que el trabajador sufra con ocasión o por consecuencia del trabajo que ejecuta por cuenta ajena.

Para los trabajadores autónomos: se establece la Disposición Adicional 34:

- **Artículo 115.2 (I) (L.G.S.S.):** tendrán consideración de A.T.: los que sufra el trabajador al ir y volver del trabajo ('in itinere'). Por el desempeño de cargos de carácter sindical, y al ir y volver.- En misión.- Tareas distintas por orden del empresario. - Actos de salvamento o análogos.
- **Artículo 115.2 (II) (L.G.S.S.):** las enfermedades que contraiga con motivo de la realización de su trabajo y cuya causa sea exclusiva. Enfermedades anteriores

que se agravan como consecuencia de la lesión consecutiva de accidente. Modificaciones de la lesión por enfermedades intercurrentes.

- **Artículo 115.3 (L.G.S.S.):** se presumirá, salvo prueba en contrario que son constitutivas de Accidente de Trabajo las lesiones que sufra el trabajador durante el tiempo y en el lugar del trabajo (presunción ‘iuris tantum’).

Enfermedad profesional: artículo 116 (TRLGSS): se entenderá por enfermedad profesional (EP) la contraída: **a consecuencia** del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las **actividades que se especifiquen en el cuadro** que se aprueba por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta ley y que este provocada por **la acción de los elementos o sustancias** que en dicho cuadro se indiquen para cada enfermedad profesional. **RD 1299/2006, de 10 de noviembre:** cuadro de EP en el Sistema de la Seguridad Social.

La enfermedad profesional es un concepto muy restrictivo: los síndromes coronarios agudos (SCA) no están incluidos en dicho Cuadro de EP.

Accidente no laboral (ANL): el que conforme a lo establecido en el artículo 115 no tenga la consideración de accidente de trabajo. (Art. 117 TRLGSS).

Enfermedad común (EC): las alteraciones de la salud que no tengan la condición de accidente de trabajo ni de enfermedad profesional, conforme a los dispuesto en los artículos 115 y 116. (Art. 117 TRLGSS).

¿Cuándo se considera al infarto de miocardio un accidente de trabajo?

Tradicionalmente se ha considerado accidente de trabajo a todo infarto ocurrido en el trabajo, debido a la evolución doctrinal de la interpretación de la presunción ‘iuris tantum’ (nº 3 del artículo 115 del Texto Refundido de la Ley Gral. de la Seguridad Social) por la que se presume, salvo prueba en contrario, que son constitutivas de accidente de trabajo las lesiones que sufra el trabajador durante el tiempo y el lugar del trabajo^{42,43}.

Las primeras sentencias referentes a patología cardiovascular las encontramos en el Tribunal Supremo de 1934 sobre un IAM, pero fue realmente en los años 70

cuando la jurisprudencia comienza a plantearse que el IM puede tener su origen en el ámbito laboral y a día de hoy:

“Siempre y cuando se manifieste en tiempo y lugar de trabajo” se presumirá, en virtud del Art. 115 de (LGSS), que ha tenido su causa en el desempeño del trabajo.

El criterio doctrinal pasó paulatinamente desde entonces de ser restrictivo a cada vez más permisivo. De tal manera que actualmente el 23% de las muertes producidas por accidente de trabajo lo son a consecuencia de cardiopatía isquémica.

Y últimamente esta consideración del infarto ocurrido durante el trabajo como accidente del trabajo tiende a matizarse en los tribunales en función de las circunstancias individuales de cada caso. En general, la jurisprudencia suele exigir que el trabajador demuestre fehacientemente que el infarto tiene su causa en algún hecho o circunstancia relacionada directamente con el trabajo⁴⁴.

Conscientes de que es difícil precisar la causa del IAM, se admite que pueden desencadenarlo factores presentes en el ambiente laboral, siendo realmente el azar lo que determinará donde se encuentre el trabajador cuando se produzca el IAM⁴⁵.

Así, si el Infarto lo sufre el trabajador durante su jornada laboral, se presume automáticamente que es un accidente laboral. Si se produce el evento agudo durante el desplazamiento de ida o vuelta a la empresa, en principio no tendrá la consideración de AT ‘in itinere’^{46,47}.

Normativa específica

La ley de Prevención de Riesgos Laborales (Ley 31/1995, de 8 de noviembre. En su artículo 25 trata de la protección de los trabajadores especialmente sensibles: “los trabajadores no serán empleados en aquellos puestos de trabajo en los que a causa de sus características personales, estado biológico o por su discapacidad física, psíquica o sensorial debidamente reconocida, puedan ellos, los demás trabajadores u otras personas relacionadas con la empresa, ponerse en peligro”.

El artículo 22.1, establece que la vigilancia de la salud solo podrá llevarse a cabo cuando el trabajador preste su consentimiento, de este carácter voluntario, solo

se exceptuaran los supuestos en que la realización de los reconocimientos sea imprescindible para evaluar los efectos de las condiciones de trabajo sobre la salud de los trabajadores pueda constituir un peligro para el mismo , para los demás trabajadores o para otras personas relacionadas con la empresa o cuando así este establecido en una disposición legal en relación con la protección de riesgos específicos.

El médico inspector-evaluador debe de conocer y manejar la normativa específica de determinadas profesiones con el fin de tener una referencia y un criterio a la hora de la toma de decisiones sobre las situaciones de incapacidad temporal en la que se encuentra el trabajador y poder decidir si procede alta laboral, prorrogar la situación de IT ante la no estabilidad del cuadro clínico y no haberse agotado las posibilidades terapéuticas o bien iniciar o tramitar la incapacidad permanente., así como conocer las posibilidades de revisión⁴⁸.

Conductores

ANEXO IV del RD 818/2009. BOE nº 138. 8 de junio de 2009. Aptitudes psicofísicas requeridas para obtener o prorrogar la vigencia del permiso o licencia de conducción.

Exploración (1)	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios		Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas	
	Grupo 1: AM A1, A2, A, B, B + E y LCC (art. 45.1a) (2)	Grupo 2: BTP, C1, C1 + E, C, C + E, D1, D1 + E, D, D + E (art. 45.1b y 2) (3)	Grupo 1 (4)	Grupo 2 (5)
4.5 Cardiopatía isquémica.	No debe existir antecedente de infarto agudo de miocardio durante los últimos tres meses.	Ídem grupo 1.	No se admiten.	No se admiten. En caso de padecer antecedentes de infarto de miocardio, previa prueba ergométrica negativa y con informe del cardiólogo, el periodo de vigencia del permiso será, como máximo, de un año.
	No se admite la cirugía de revascularización ni la revascularización percutánea.	Ídem grupo 1.	Transcurrido un mes desde una intervención consistente en cirugía de revascularización o de revascularización percutánea, en ausencia de sintomatología isquémica y con informe del cardiólogo, se podrá obtener o prorrogar el permiso o licencia con un periodo máximo de vigencia de dos años, fijándose posteriormente, previo informe favorable del cardiólogo, el periodo de vigencia a criterio facultativo.	Transcurridos tres meses desde una intervención consistente en cirugía de revascularización o de revascularización percutánea, en ausencia de sintomatología isquémica, con prueba ergométrica negativa y con informe del cardiólogo, con un periodo máximo de vigencia de un año, se podrá obtener o prorrogar el permiso.
	No debe existir ninguna cardiopatía isquémica que origine sintomatología correspondiente a una clase funcional III o IV.	No se admite ninguna cardiopatía isquémica que origine sintomatología correspondiente a una clase funcional II, III o IV.	No se admiten. En caso de padecer cardiopatía isquémica que origine sintomatología correspondiente a una clase funcional II, con informe favorable del cardiólogo, se podrá obtener o prorrogar el permiso o licencia con un periodo de vigencia máximo de dos años.	No se admiten

Pilotos y personal de vuelo

(Orden FOMM 1267/2008) BOE nº 110 (6 de mayo 2008) JAR-FCL 3.1

Requisitos de las licencias de la tripulación de vuelos de aviones y helicópteros civiles.

Subparte B. Requisitos médicos de clase 1 (pilotos comerciales o profesionales) JAR-FCL 3.140. Sistema cardiovascular-enfermedad coronaria

(a) El solicitante con sospecha de isquemia cardiaca será sometido a investigación. El solicitante con una enfermedad coronaria leve y asintomática, que no requieran tratamiento, pueden ser evaluados como aptos por la AMS (Agencia Española de Seguridad Aérea), si las investigaciones del párrafo 5 del Apéndice 1 de la Subparte B han sido satisfactorias.

(b) Los solicitantes con enfermedad coronaria sintomática o con síntomas cardiacos controlados con medicación, serán calificados como no aptos.

(c) Después de un suceso isquémico cardiaco (definido como infarto de miocardio, angina, arritmia significativa o fallo cardiaco debido a isquemia o cualquier tipo de revascularización cardiaca) no será posible la certificación para los solicitantes de clase 1. La AMS puede otorgar una evaluación de apto en reconocimientos de renovación y revalidación si la investigación a que se refiere el párrafo 6 del Apéndice 1 de la Subparte B ha sido satisfactoria.

Subparte C. Requisitos médicos clase 2 (pilotos privados y tripulantes de cabina de pasajeros) JAR-FCL 3.260. Sistema cardiovascular-enfermedad coronaria

(a) El solicitante con sospecha de isquemia cardiaca será investigado. Los que padezcan una coronariopatía leve, asintomática, que no requiera tratamiento, podrán ser considerados aptos por la AMS, si las investigaciones a que se refiere el párrafo 5 del Apéndice 1 de la Subparte C son satisfactorias.

(b) Los solicitantes con enfermedad coronaria sintomática o con síntomas cardiacos controlados con medicación, serán calificados como no aptos.

(c) Después de un suceso isquémico cardíaco (definido como infarto de miocardio, angina, arritmia significativa o fallo cardíaco debido a isquemia o cualquier tipo de revascularización cardíaca) la certificación para solicitantes de clase 2 puede ser considerada por la AMS si la investigación a que se refiere el párrafo 6 del Apéndice 1 de la Subparte B ha sido satisfactoria.

Apéndices 5 y 6 de las subpartes B y C

5. Ante la sospecha de enfermedad coronaria asintomática o enfermedad arterial periférica, se requerirá una ergometría (de acuerdo con el párrafo 6 (a) del apéndice 1 de las Subpartes B y C) seguida, si es necesario, de más pruebas (una gammagrafía, ecocardiografía de esfuerzo, angiografía coronaria, o pruebas equivalentes aceptadas por la AMS) que demostraran que no hay evidencias de isquemia miocárdica o estenosis significativa de las arterias coronarias.

6. Después de un suceso de isquemia cardíaca, incluida revascularización o enfermedad arterial periférica, los solicitantes sin síntomas reducirán cualquier factor de riesgo vascular hasta un nivel aceptable. Los fármacos usados para controlar sintomatología cardíaca no son aceptables. Todos los aspirantes podrían tener un tratamiento secundario aceptable de carácter preventivo.

Se dispondrá de un angiograma coronario obtenido con proximidad o durante un acontecimiento isquémico cardíaco. La AMS dispondrá de un informe clínico completo y detallado del acontecimiento isquémico, de un angiograma y de cualquier procedimiento operativo.

No existirá estenosis de más del 50% en cualquier vaso mayor no tratado, en cualquier vena o injerto de arteria o en el lugar de una angioplastia/stent, excepto en un vaso que haya sufrido un infarto. No serán aceptables más de dos estenosis entre el 30 y el 0% en el árbol vascular.

La totalidad del árbol coronario vascular será evaluado satisfactoriamente por un cardiólogo aceptado por la AMS se prestara particular atención a las estenosis múltiples y/o a las revascularizaciones múltiples.

Una estenosis no tratada superior al 30% en la arteria principal izquierda o próxima a la arteria coronaria anterior descendente debería ser inaceptable.

En plazo máximo de 6 meses desde un acontecimiento isquémico cardiaco, incluyendo la revascularización, se realizaras las siguientes investigaciones:

(a) ECG de esfuerzo y con limitación de síntomas hasta un estadio IV de Bruce, o equivalente, que no muestre evidencia de isquemia miocárdica o perturbación del ritmo.

(b) Ecocardiograma (o prueba equivalente aceptada por la AMS) que muestre una función ventricular izquierda satisfactoria con anormalidades no importantes del movimiento de las paredes (por ejemplo discinesia o acinesia) una fracción de eyección ventricular izquierda del 50% o más.

(c) En casos de angioplastia/stent, una gammagrafía, eco cardiografía de esfuerzo (o prueba equivalente aceptada por la AMS) que demuestre que no hay evidencia de isquemia miocárdica reversible. Si hay alguna duda sobre la irrigación miocárdica en otros casos (infarto o injerto de bypass) se requerirá una gammagrafía.

(d) Otras investigaciones, como un registro electrocardiográfico ambulatorio continuo de 24 horas pueden ser necesarias para evaluar el riesgo de cualquier alteración del ritmo. Se hará un seguimiento anual (o más frecuentemente si es necesario) para garantizar que no se deteriora el estado cardiológico. Incluirá una revisión cardiológica l por un cardiólogo aceptado por la AMS, incluyendo un ECG de esfuerzo y una evaluación de riesgo cardiológico. Pueden ser requeridas por la AMS pruebas complementarias. Después de un injerto de bypass venoso se realizara una gammagrafía (o una prueba equivalente aceptada por la AMS) si hay alguna indicación y, en cualquier caso, dentro de los 5 años siguientes al procedimiento. En todos los casos se debe considerar una angiografía coronaria, o prueba equivalente aceptada por la AMS, si existen síntomas, signos o pruebas no invasivas que indican isquemia cardiaca.

Evaluación AMS

Los solicitantes de Clase 1 que hayan completado satisfactoriamente la revisión de 6 meses serán tomados en consideración para una evaluación positiva con limitación multipiloto (OML Clase 1). Los solicitantes de Clase 2 que cumplan satisfactoriamente los puntos del párrafo 6 pueden volar sin la limitación piloto de seguridad (OSL Clase 2) pero la AMS puede requerir un periodo de vuelo con

piloto de seguridad antes de ser autorizado para el vuelo solo. Los aspirantes a revalidación o renovación de Clase 2 pueden volar, a discreción de la AMS, con limitación OSL Clase 2 habiendo superado solamente un ECG de esfuerzo con los estándares del párrafo 6(a).

Controladores aéreos

ORDEN FOM/2418/2007. BOE nº188. De 7 agosto de 2007.

2.3: Coronariopatía:

Requisitos. Variaciones a los requisitos y recomendaciones

2.3(a) El solicitante con sospecha de coronariopatía debe ser estudiado con más detalle. El solicitante con coronariopatía asintomática y de grado menor debe ser considerado apto por la AMS siempre que se cumplan los requisitos señalados en el párrafo 2.3.1.

2.3.1. En los casos de sospecha de coronariopatía asintomática se debe efectuar un electrocardiograma de esfuerzo y, si fuera necesario, a continuación del mismo, una gammagrafía miocárdica, una coronariografía o ambas.

2.3(b). Los solicitantes con coronariopatía sintomática deben ser considerados no aptos.

2.3(c). Los solicitantes deben ser considerados no aptos cuando hayan sufrido un infarto miocárdico. La AMS puede considerar apto al solicitante siempre que se cumplan los requisitos recogidos en el párrafo 2.3.2.

2.3.2. El solicitante asintomático con factores de riesgo satisfactoriamente controlados (o sin factores de riesgo) y que no requiere medicación para controlar el dolor cardiaco de origen isquémico al cabo de 6 meses de haber sufrido la complicación (el infarto miocárdico) debe ser evaluado con detalle para que se pueda demostrar:

2.3.2(a) un ECG de esfuerzo satisfactorio respecto a la sintomatología limitante;

2.3.2(b) una fracción de eyección ventricular izquierda superior al 50% sin alteraciones significativas de la movilidad parietal y con normalidad de la función ventricular derecha;

2.3.2(c) un ECG ambulatorio de 24 horas con características satisfactorias, y

2.3.2(d) una coronariografía con estenosis inferior al 30%, o bien otras pruebas de imagen sin demostración de isquemia reversible significativa en ninguno de los vasos alejados del infarto miocárdico y sin alteraciones funcionales del miocardio irrigado por cualquiera de estos vasos.

2.3.2(e) en el seguimiento de estos pacientes es necesaria una revisión anual del sistema cardiovascular que incluya ECG de esfuerzo o gammagrafía de esfuerzo. Es necesaria la realización de coronariografía o de alguna otra prueba de imagen no más allá de 5 años después de la complicación inicial, a menos que los resultados obtenidos en las pruebas no invasoras (por ejemplo, ECG de esfuerzo/ecocardiografía de esfuerzo) sean completamente normales.

2.3(d) Los solicitantes que demuestren una recuperación satisfactoria 6 meses después de la realización de cirugía de revascularización coronaria o de angioplastia coronaria pueden ser considerados aptos por la AMS siempre que se cumplan los requisitos recogidos en el párrafo 2.3.3.

2.3.3. Se puede revisar la situación de un solicitante asintomático, con control satisfactorio de los factores de riesgo y tratado (si fuera necesario) con bloqueadores beta, inhibidores de la ECA, estatinas o aspirina, y que no requiera medicación para la supresión del dolor cardiaco de origen isquémico. Esta revisión, que se debe efectuar 6 meses después de la complicación índice, debe incluir las pruebas que se recogen a continuación con los resultados siguientes:

2.3.3(a) ECG de esfuerzo satisfactorio respecto a la sintomatología limitante, en estadio 4 de Bruce o equivalente;

2.3.3(b) fracción de eyección ventricular izquierda 50% sin alteraciones significativas de la movilidad parietal y con normalidad de la fracción de eyección ventricular derecha;

2.3.3(c) resultados satisfactorios en el ECG ambulatorio de 24 horas, y

2.3.3(d) coronariografía tras el tratamiento con demostración de permeabilidad de los injertos y flujo adecuado; estenosis inferior al 30% en cualquier vaso principal injertado; ausencia de modificaciones en el aspecto del vaso intervenido mediante angioplastia, y ausencia de alteraciones funcionales en el miocardio irrigado por cualquiera de estos vasos. La evaluación de seguimiento requiere una revisión anual del sistema cardiovascular que incluya un ECG de esfuerzo y o una gammagrafía de esfuerzo. Es necesaria la realización de una coronariografía o de alguna otra prueba de imagen no más allá de 5 años desde la complicación inicial, a menos que los resultados obtenidos en las pruebas no invasoras (por ejemplo, ECG de esfuerzo/ecocardiografía de esfuerzo) sean completamente normales.

Trabajadores del mar

(BOE nº 313, 31 de diciembre 2007): Reglamento de los Trabajadores del Mar. RD 1696/2007. 2.9 Enfermedades del sistema circulatorio.: 2.9.1.1 Cardiopatía isquémica: serán considerados no aptos: aquellos casos en los que se dé alguna de las siguientes condiciones:

- Prueba de esfuerzo clínica y/o eléctricamente positiva.
- Capacidad funcional menor de 7 METs en trabajos que requieran esfuerzos intensos y menor de 5 METs en trabajos que precisen esfuerzos medios.
- Fracción de eyección inferior al 50% en trabajos que requieran esfuerzos intensos y menor al 40% en trabajos que precisen esfuerzos medios.
- Presencia de arritmias severas fuera de la fase aguda.

Buceadores y actividades subacuáticas

(BOE nº173, 20 de julio 1973): Reglamento de los Trabajadores del Mar. OM 26/4/1973. Anexo 9. Apartado I: reconocimiento médico inicial para la práctica de actividades de buceo laborables.

5. Serán considerados no aptos: aquellos candidatos en cuya historia clínica figuren cualquiera de las enfermedades siguientes:

5.1. Enfermedades bronco-pulmonares agudas o crónicas.

5.2. Cardiopatías en cualquier fase de compensación.

6.2. Corazón. Debe ser normal a la auscultación y a los rayos X. Será causa de exclusión cualquier tipo de arritmia menos las sinusales, así como las taquicardias permanentes y las crisis taquicardias. La arterioesclerosis, varices y hemorroides serán, igualmente, causa de inutilidad.

Vigilantes y seguridad privada

RD 2487/1998, de 20 de noviembre, por el que se regula la acreditación de la aptitud psicofísica necesaria para tener y usar armas y para prestar servicios de seguridad privada. Anexo. Apartado IV. → Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca (incluso las corregidas por procedimientos médicos o quirúrgicos):

- No se admiten para obtención.
- En revisiones solo se admiten en estadio I.
- (1): Interrumpido hasta la resolución del cuadro clínico (+ reducción de la vigencia si se estima oportuno y evaluación posterior de las posibles complicaciones evolutivas).
- (3): Revisión cada año.

ESTADIO 1: existe enfermedad orgánica del corazón pero no hay sintomatología. Andar y subir escaleras libremente y llevar a cabo las actividades diarias, no produce síntomas. El esfuerzo prolongado, la tensión emocional, el estrés, subir cuevas o realizar actividades deportivas o similares no produce sintomatología. No hay señales de congestión cardiaca.

Ferrovianos

ORDEN FOM 2872/2010. (BOE nº 271, 9 de noviembre 2010) Anexo IV: condiciones de capacidad psicofísica para la certificación de valoración de aptitud del personal de conducción:

No se deberá padecer enfermedad ni tomar medicación, drogas o sustancias que puedan provocar los siguientes efectos:

Pérdida repentina de la conciencia; disminución de la atención o concentración; incapacidad repentina; pérdida del equilibrio o de la coordinación; limitación significativa de la movilidad.

Bomberos

ORDEN de 30 de julio de 2010, por la que se convocan pruebas selectivas para el ingreso en el cuerpo de bomberos de la Comunidad de Madrid (BOCM nº221 de 15 de septiembre 2010). Anexo IV: cuadro de aptitud médica. El aspirante ha de estar exento de toda enfermedad orgánica, de toda secuela de accidente y de cualquier deficiencia física o psíquica que pueda constituir una dificultad en la práctica profesional, teniendo como base los criterios que se indican a continuación: aparato cardiovascular: no padecer:

- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardiaca
- No haber sufrido infarto de miocardio
- Coronariopatías

Policía Nacional

Orden de 11 de enero de 198. BOE nº 16 de 19 enero 1988. Por la que se estable el cuadro de exclusiones medicas para el ingreso en el Cuerpo Nacional de Policía.

4.3.3 Aparato cardiovascular: hipertensión arterial de cualquier causa, no debiendo sobrepasar las cifras en reposo los 145 mm/Hg en presión sistólica, y los

90 mm/Hg en presión diastólica; varices o insuficiencia venosa periférica, así como cualquier otra patología o lesión cardiovascular que, a juicio del Tribunal Médico, pueda limitar el desempeño del puesto de trabajo.

Policía Local

Anexo II de la Orden de 23 de noviembre de 2005, de la Conselleria de Justicia, Interior y Administraciones Publicas, publicada en el DOGV de fecha de 2 de diciembre del 2005. Cuadro de Exclusiones Medicas de los Policías Locales de la Comunidad Valenciana: 6. **Aparato cardiovascular...** “Cualquiera que, al juicio de los asesores médicos, pueda limitar el desempeño del puesto de trabajo”.

Bibliografía

- ¹ Manual Medicina CTO. 3ª Edición. 2001. Medicina Preventiva, pp. 637-647.
- ² Nace el primer proyecto en España para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la empresa. Por Fundación Española del Corazón. Publicada. 5/7/2010. Noticias de Cardiología.
- ³ García Ruiz P, Pérez Leal I, de la Fuente Madera JL, Feriche Linares R, et al. Jornadas de actualización para Médicos Inspectores del Instituto Nacional de la Seguridad Social 2012-2013.
- ⁴ Jiménez Sánchez M, Mata Escriche C, Bascuas Hernández J, Abad Domingo E, García Felipe A. y Rubio Calvo E. Reincorporación Laboral del trabajador coronario: criterios objetivos para un cambio de puesto de trabajo. Trauma Fund MAPFRE 2008 vol 19 nº 3: 165-170).
- ⁵ Gutiérrez Morlote J, Vacas Arlandis M, Lobato García A, Llorca Díaz J, y cols. Impacto del infarto de miocardio en la situación laboral de los pacientes. Rev Esp Cardiol 1999, 52:556-62.
- ⁶ Lozano M. Soto A, Padín J. Factores psicosociales y cardiopatía isquémica. En Maroto JM. De Pablo C, Artigao R y Morales MD. Editores. Rehabilitación Cardíaca.
- ⁷ Gutiérrez Morlote J, Vacas Arlandis M, Lobato García A, Llorca Díaz J, Prieto Solís JA, Domenech J y San José Garagarza JM. Impacto del infarto de miocardio en la situación laboral de los pacientes. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 556-562.

- ⁸ Del Castillo Carnevali H, De Pablo C, Barquero J, Molero , Portuondo MT, Prados C, Portabales L, Zamorano JL. Reincorporación Laboral tras un programa de rehabilitación cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65 Supl 3.163.
- ⁹ Ley 31/1995 de 8 de Noviembre, Ley de Prevención de Riesgos Laborales. BOE nº 269 de 10 de noviembre de 1995. Actualizada Ley 32/2010.
- ¹⁰ Jiménez Sánchez M, Mata Escriche C, Bascuas Hernández J, Abad Domingo E, García Felipe AI, Rubio Calvo E. Reincorporación laboral del trabajador coronario: criterios objetivos para un cambio de puesto de trabajo. *Trauma Fund. MAPFRE* 2008 Vol. 19 nº3: 165-170.
- ¹¹ Real Decreto Legislativo 1/1994, de 20 de Junio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social. BOE nº 154 de 29/6/1994. Edición actualizada 13/11/2012.
- ¹² Motos J, Calvet X. Cobertura Sociolaboral en enfermedades crónicas: invalidez permanente y minusvalías.
- ¹³ Ley 42/1994, de 30 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social. BOE nº 313 de 31/12/1994.
- ¹⁴ Real Decreto 1300/1995, de 21 de julio, por el que se desarrolla en materia de incapacidades laborales del Sistema de la Seguridad Social. BOE nº 198 de 19/08/1995.
- ¹⁵ Estatuto de los Trabajadores de 1995. Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo. Ministerio Trabajo y Seguridad Social. BOE 29 marzo 1995, núm. 75, [p. 9654]
- ¹⁶ García Ruiz P, Pérez Leal I, Sosa Rodríguez V, Feriche Linares R, Tallón Moreno R, de la Fuente Madero JL, Vizcaíno M., González Valdayo M. Criterios de valoración de la Capacidad Laboral en pacientes con cardiopatía isquémica. *Rev ESMST* 2012; 7(3): 140-151.
- ¹⁷ Pérez Leal I, Barón Esquivas G, García Ruiz P, Castro Conde A, Barrabes Rius A, Fernández Lozano I, Feriche Linares R, Jiménez , Jiménez J, De la Fuente Madero JL, Sosa Rodríguez V. Manual de Actuación de los Médicos Inspectores del INSS 2013. Criterios orientativos para la valoración médica de la incapacidad en patologías cardiológicas. Madrid: Instituto Nacional de la Seguridad Social. Catálogo general de publicaciones oficiales.
- ¹⁸ Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud 'CIF'. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaria General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO) 2001.
- ¹⁹ Tablas de Evaluación del Menoscabo permanente de la Asociación Americana (AMA). BOE 16-17 de Marzo de 1984, Orden Ministerial de 6 de Marzo de 1984.

- ²⁰ Sosa Rodríguez V. Estudio de la Incapacidad Laboral por Enfermedades Cardiocirculatorias. 2ª Edición. Madrid: Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo 1998.
- ²¹ Fox KA, Dabbous OH, Golberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, De Weerf FV, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333:1091.
- ²² Instituto Nacional de la Seguridad Social: Guía de Valoración Profesional. Madrid: Instituto Nacional de la Seguridad Social 2009; 523.
- ²³ Astrand Y. Aerobic work capacity in men and women with especial reference to age. *Acta Physiol Scand* 1960; 49(169 suppl): 45-60.
- ²⁴ Astrand PO, Rodahl K, *Textbook of work Physiology*. New York: Mc Graw Hill; 1986; 391-411.
- ²⁵ NTP 323: Determinación del metabolismo energético. Instituto Nacional de la Seguridad e Higiene en el Trabajo. [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Fichas Técnicas/NTP/ Ficheros/301ª400/ntp-323.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Fichas_Técnicas/NTP/Ficheros/301ª400/ntp-323.pdf).
- ²⁶ [ISO 8996 Ergonomic-Determination of metabolic heat production 2004](#)
- ²⁷ *Clinical Cardiac Rehabilitation*, Pashkow FJ, Dafne WA., eds. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992;360-375.
- ²⁸ 20th Bethesda Conferenc insurability and employability of the patient with ischemic heart disease 3-4 October 1988- Bethesda, Maryland.
- ²⁹ Cazorla Roca M, Galán Fernández S, Corcoy Rigola R. y col. Rehabilitación Cardíaca. ¿Cómo mantener los estilos de vida en nuestros pacientes? *Enferm. en Cardiol.* nº 32-33(2004).
- ³⁰ Rial E. Las prioridades de investigación sobre seguridad y salud en el trabajo: el desafío para una Europa de 27. *Arch Prev Riesgos Labor* 2006; 9 (2): 56-59.
- ³¹ Análisis de la Regulación Jurídico Laboral de los Riesgos Psicosociales. [www.seg-social.es /prdi00/ groups/public/ documents/binario/1000617.pdf](http://www.seg-social.es/prdi00/groups/public/documents/binario/1000617.pdf)
- ³² Estrategia española de Seguridad y Salud en el Trabajo 2007-2012. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- ³³ [Fundación Española del Corazón. Cardiopatía isquémica: vuelta al trabajo.](#)
- ³⁴ [Sociedad Española de Cardiología. Reincorporación laboral de pacientes con cardiopatía isquémica.](#)
- ³⁵ Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1070.e1-e80.

- ³⁶ Boudrez H, de Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2000; 55: 341-9.
- ³⁷ Turkulin K, Cerovec D, Baborski F. Predictive markers of occupational activity in 415 post myocardial infarction patients after one-year follow-up. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl L:103-8.
- ³⁸ Société française de cardiologie, *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, tome 94 n° 7 juillet 2001.
- ³⁹ Official disability Guidelines 12th edition, 2009.
- ⁴⁰ Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud 'CIF'. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaría General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO) 2001.
- ⁴¹ Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Med J* 1965; 14: 61-65.
- ⁴² Reinoso Barbero L, Bandrés Moya F, Santiago Dorego C, Gómez Gallego F. Marcadores biológicos emergentes de riesgo cardiovascular en población laboral. *MAPFRE MEDICINA* 2006, 17: 25-37.
- ⁴³ Hevia-Campomanes E, Miranda F, Vivanco EC. Los accidentes de trabajo y las enfermedades profesionales. Editorial Coles. 2000, pp. 103-118.
- ⁴⁴ Cervilla Garzón MJ. Tratamiento jurisprudencial de los riesgos psicosociales como contingencia profesional desde la perspectiva de la Seguridad Social. Capítulo 4º. Concepto y tratamiento jurídico de los riesgos psicosociales. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaría de Estado de la Seguridad Social. Orden TAS/1587/2006, 17 de marzo.
- ⁴⁵ Cervilla Garzón MJ. Los riesgos psicosociales como contingencia profesional desde la perspectiva de la Seguridad Social. Cádiz, 9 de julio de 2008.
- ⁴⁶ Lobato Cañón R. Procedimiento y criterios para la valoración de la determinación de la contingencia en las unidades medicas del INSS. 1º Congreso de Inspección de la Administración de la Seguridad Social. Alicante 2011.
- ⁴⁷ Vicente Pardo JM. Mesa de contingencias profesionales. 1º Congreso de Inspección de la Administración de la Seguridad Social. Alicante 2011.
- ⁴⁸ Sánchez Galán L, Baidés Gonzalvo MP, Sainz González J, Regal Ramos R, Cabello Herranz MJ. Taller de Valoración de Normativa Específica. Jornadas de Actualización para Médicos inspectores del Instituto Nacional de la Seguridad Social 2012-2013.

CAPÍTULO 7

FARMACOECONOMÍA DEL MANEJO DEL SCA (Dr. Jaime Fernández de Bobadilla)

ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS DEL INTERVENCIONISMO EN EL SCA

Dres. Luis Rodríguez Padial y José Moreu Burgos
Servicio de Cardiología Complejo Hospitalario de Toledo

Introducción

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) juega un papel esencial en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), tanto en los pacientes que en los que el electrocardiograma tienen elevación del segmento ST (SCACEST) como en aquellos otros que presentan descenso del segmento ST (SCASEST). En el primer caso, las guías de práctica clínica recomiendan la realización del ICP en las primeras horas del SCA, la denominada angioplastia primaria, con el objetivo de disminuir el tamaño del infarto y, con ello, mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes. En el segundo caso, SCASEST, se recomienda la realización del ICP en las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico, según el estado clínico y la situación de riesgo del paciente. En este artículo se revisan los datos existentes sobre aspectos farmacoeconómicos del ICP en el tratamiento del SCA.

Breve introducción a la farmacoeconomía

El objetivo fundamental de los sistemas sanitarios es maximizar la salud de la población dentro de los límites de presupuesto disponibles y siempre dentro de un marco ético construido bajo los principios de equidad y solidaridad. Los

fármacos o dispositivos innovadores pueden contribuir a mejorar la salud de la población pero ejercen una presión continua en el presupuesto de los servicios de salud, lo que obliga a una evaluación precisa de estas innovaciones. Obviamente, se hace necesario desarrollar y poner a disposición de la población estos nuevos fármacos y tecnologías que ofrecen un beneficio terapéutico, pero realizarlo a un coste aceptable, es decir, que sean coste-efectivos y, así, cubrir necesidades terapéuticas no cubiertas¹. Para que un fármaco o dispositivo sea coste-efectivo debe producir un beneficio, medido en años de vida o QALY, a un coste total que está por debajo de un umbral considerado por la sociedad como adecuado². Los años de vida ajustados por calidad (QALY) miden el resultado en salud de un tratamiento evaluando dos dimensiones: en primer lugar, los años de vida conseguidos, y en segundo lugar la calidad de la vida, medida mediante un índice (nivel de utilidad) que evalúa la calidad de vida entre 0 (muerte) o salud perfecta¹. El incremento en QALY puede producirse por incremento de la longevidad o de la calidad de la vida evaluada subjetivamente por el paciente. Un problema importante es situar el umbral que nos indica que algo es coste-efectivo. Clásicamente se han considerado 40.000 euros por QALY como un umbral razonable, cifra que se ha tomado de un procedimiento socialmente aceptado como coste-efectivo, como la diálisis, dado que se estima que la razón incremental del coste-efectividad de la diálisis es de aproximadamente 160.000 euros por unos 4 QALYs. La OMS considera que el umbral puede situarse en el PIB per cápita, que, por ejemplo, en Bélgica sería de 32.000 euros. Realmente, este umbral se sitúa a discreción de las autoridades sanitarias, de forma que en el Reino Unido se sitúa en 20.000 libras esterlinas por QALY. Se dice que una intervención es dominante cuando su aplicación produce un ahorro. Los costes por QALY ganados de algunas intervenciones coste-efectivas son: rehabilitación cardiaca (dominante), consejo médico para dejar de fumar (2.000 euros), estatinas en prevención secundaria en el estudio 4S (5.000 euros), cóctel de fármacos para el SIDA (14.000 euros), fármacos de última generación para la esclerosis múltiple (35.000 euros), diálisis renal (40.000 euros), mamografía anual para mujeres de 70 años (70.000 euros), prueba de esfuerzo para varones de 45 años asintomáticos (95.000 euros) y TAC anual para descartar cáncer de pulmón en fumadores severos (1.000.000 euros)^{3,4,5}. Cuando se comparan dos estrategias terapéuticas se suele utilizar la razón incremental de coste efectividad (ICER), que compara la diferencia entre el coste y los resultados en salud de dos estrategias terapéuticas que compiten por los mismos presupuestos. Suele interpretarse como el coste adicional para obtener un resultado en salud adicional.

Farmacoeconomía del ICP en el SCA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados, entre los que se encuentra España. En el año 2010 la cardiopatía isquémica supuso el 12,8% del total de muertes en el mundo siendo el SCA en todo su espectro la causa más prevalente de muerte dentro de este grupo. La enfermedad coronaria importa el 18% del total del gasto sanitario español, la mitad en hospitalizaciones, un 46% en pruebas y alta tecnología y solo un 6% en fármacos⁷. Desde un punto de vista estrictamente económico, el coste durante el ingreso por SCA aumenta siempre que se adopte una actitud agresiva con coronariografías y/o intervencionismo coronario. En nuestro análisis sobre el coste efectividad de la ICP en estos pacientes vamos a distinguir claramente dos situaciones clínicas, SCA con y sin elevación del ST, y analizar los datos existentes a corto medio y largo plazo sobre el coste del tratamiento con ICP de estos pacientes.

Farmacoeconomía del intervencionismo coronario en SCACEST

En los años 80 se comenzaron a tratar los pacientes con SCACEST con trombolíticos, inicialmente con estreptoquinasa (SK). El fármaco demostró en todos los estudios una reducción de la mortalidad aguda del 4% respecto al placebo (92% vs. 88%) con una supervivencia media aproximada de 15 años y a un coste medio de 400 dólares en esos ensayos. De acuerdo a esto se puede calcular la mejora en la relación coste-efectividad de la terapia respecto al placebo:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta \text{Costo}}{\Delta \text{Esperanza de vida}} &= \frac{\$ 400 - 0}{(0.92 \times 15) - (0.88 \times 15)} = \\ &= \frac{400}{0.6} = \boxed{\$667/\text{año de vida añadido}} \end{aligned}$$

Relación coste-efectividad de la terapia respecto al placebo

Posiblemente se trate del fármaco más coste/efectivo descubierto hasta la fecha para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. El activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA) de mayor coste (2.200 dólares) desplazó por completo a la SK. Se realizó el estudio GUSTO que incluyó más de 40.000 pacientes comparando ambos trombolíticos. Los resultados fueron positivos para el nuevo fármaco con una reducción de la mortalidad de solo el 1% con respecto a la estreptoquinasa. No encontraron diferencias en los gastos de hospitalización y seguimiento de los pacientes y solo en el precio del fármaco (2.200 dólares rTPA vs. 270 dólares SK). Como la esperanza de vida de los supervivientes llegó hasta los 15,4 años, la relación coste efectividad para el rTPA fue de 27.000 dólares por año de vida ganado. Notablemente superior a la SK pero por debajo del valor de la hemodiálisis⁸.

En los pacientes con SCACEST, la ICP primaria ha demostrado reducir la mortalidad post-IAM así como la tasa de reeinfartos y otros eventos cardiovasculares mayores adversos (MACE) respecto a la trombolisis. Existen análisis de costes de la ICP primaria comparada con la trombolisis de la década de los 90. En el estudio MITI, la ICP primaria fue un 13% más cara que la estrategia de trombolisis. En el estudio PAMI el coste hospitalario de la ICP primaria era 3.468 dólares más barato que la trombolisis si se excluían los gastos de personal médico; en otro caso se igualaban⁹. Parmely a finales de los 90 realiza un magnífico estudio de coste efectividad de la ICP primaria respecto a la trombolisis con las siguientes conclusiones:

1. La ICP con respecto a la no intervención permite salvar 287 vidas/10.000, 4.310 años de vida y 4.183 QALYs.
2. La ACTP con respecto a la trombolisis permite salvar 52 vidas/10000, 684 años de vida y 741 QALYs.
3. El coste añadido de la trombolisis con respecto a la no intervención es de 150.000 dólares por vida salvada, 14.000 dólares por año de vida y 15.000 dólares por QALY.
4. El coste añadido de la ACTP con respecto a la no intervención es de 120.000 dólares por vida salvada, 11.000 dólares por año de vida y 12.000 dólares por QALY¹⁰.

El análisis económico realizado por la INAHTA en 2005 favorece la ICP primaria sobre la trombolisis siempre que el recurso este en funcionamiento en los centros^{11,12}. De todas formas, con la aplicación en la practica diaria de las

recomendaciones contenidas en las guías de tratamiento del IAM, la discusión queda zanjada^{13,14}. El estudio coronariográfico y tratamiento percutáneo de la lesión responsable del infarto está indicado en las primeras 24 horas después de la fibrinólisis aunque esta haya sido eficaz. Por tanto, asumiendo que el resto de gastos es idéntico el coste del proceso infarto con trombolisis siempre será superior a la angioplastia al menos en la misma cuantía que el fármaco trombolítico utilizado. La trombolisis solo presenta una relación coste-efectividad superior cuando el laboratorio de hemodinámica no está instalado. El precio de la alta tecnología así como el mantenimiento del recurso de la angioplastia primaria con un régimen 24h/365 días/año hace prohibitiva su universalización en todos los centros hospitalarios. Para obviar este inconveniente y extender al máximo de la población la ICP primaria con una relación coste efectividad asumible se han creado las redes asistenciales para el infarto agudo. En nuestro país se encuentran en perfecto funcionamiento en las comunidades de Murcia¹⁵, Navarra¹⁶, Galicia¹⁷, Cataluña¹⁸, Baleares¹⁹ y Castilla-La Mancha²⁰. No existen datos hasta el momento que nos permitan comparar el coste efectividad del tratamiento del infarto entre los distintos programas asistenciales.

Farmacoeconomía del intervencionismo coronario en SCASEST

En nuestro país se ha realizado un registro importante para evaluar el tratamiento de los pacientes con SCA. El estudio DESCARTES²¹ incluyó 1.877 pacientes ingresados en 47 hospitales en el año 2002. El tratamiento recibido por los pacientes se alejaba mucho del tratamiento adecuado según las guías existentes en aquel momento. Cuando se comparó la subpoblación de alto riesgo (n=478) con el resto (n=1.399) se comprobó que aunque la coronariografía y la ICP se utilizó en un número significativamente mayor de pacientes (46,9% vs. 39,5%, p=0,005 y 23,2% vs. 18,8%, p=0,035, respectivamente) el porcentaje era muy bajo y el no tratamiento era un factor de riesgo independiente de mortalidad.

La discusión sobre el manejo agresivo o conservador de esta patología fue resuelta a favor de la vía invasiva para todos los pacientes de riesgo moderado alto. La última actualización de 2012 de las guías americanas para el tratamiento del SCASEST aconseja el tratamiento invasivo precoz en los pacientes con inestabilidad clínica, hemodinámica o eléctrica y en los de elevado índice de riesgo. El tratamiento invasivo posterior está recomendado para los pacientes estabilizados con tratamiento médico o de riesgo intermedio²². Según estas premisas, la mayoría de los procedimientos de ICP realizados en el contexto del SCA

son considerados apropiados. En un registro norteamericano que incluía más de 500.000 procedimientos de ICP, el 71,1% fue realizado por una patología aguda; de ellas, el 98,6% fueron consideradas como apropiadas, siguiendo las recomendaciones de las guías. Por el contrario, solo el 50,4% de las ICP realizadas en patología no aguda fueron consideradas como apropiadas según esta clasificación; en este grupo de pacientes, el 12,1% de las indicaciones fueron considerada inapropiadas, observándose una gran variación entre los distintos hospitales²³. Se ha estudiado el coste-efectividad del ICP en los pacientes con SCA y se ha observado que esta estrategia terapéutica es coste-efectiva en los pacientes con riesgo intermedio o alto, mientras que existen dudas sobre su coste-efectividad en los pacientes de riesgo bajo²⁴. De igual forma, se ha observado que los procedimientos percutáneos realizados en los pacientes con SCA son coste-efectivos, especialmente los realizados en mujeres (20.320 dólares por QALY ganado) y en mayores de 75 años (16.538 dólares por QALY ganado), aunque se ha observado una importante incertidumbre en el modelo utilizado para el cálculo²⁵.

Seguimiento postICP. Análisis farmacoeconómico

La mayoría de pacientes con SCA tratados con ICP reciben al menos un stent coronario. No existen estudios específicos en el subgrupo de pacientes con SCA sobre coste efectividad comparando los distintos dispositivos. Si podemos aportar la información existente que compara desde el punto de vista de la economía de la salud el seguimiento de pacientes tratados con diferentes stents coronarios. En el año 2009 analizamos el impacto presupuestario de la sustitución de los stents convencionales (BMS) por stents recubiertos de drogas antiproliferativas (DES) en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y lo comparamos incluso con el tratamiento quirúrgico²⁶. Se construyó un modelo de Markov con ciclos mensuales para integrar los datos de eficacia de cada una de las opciones comparadas. El uso de recursos y los costes de las intervenciones también se compararon con sus consecuencias a medio y largo plazo. El modelo permitió calcular los costes por paciente asociados a cada opción y estimar el coste-efectividad incremental del DES frente las alternativas disponibles en España. En el análisis básico, la efectividad se midió utilizando el indicador combinado MACE, y por tanto los resultados del análisis se expresan en términos de coste por MACE evitado con DES. Para la elaboración del indicador MACE se contabilizaron por separado en el modelo de Markov la tasa de muerte, infarto agudo de miocardio (con y sin onda Q), necesidad de revascularización, y se sumaron las tasas para cada ciclo del modelo. Por otro lado, se calculó el coste por revascula-

rización evitada que aunque está integrada dentro del indicador de MACE es la justificación clínica de la utilización de los DES. Se extrapolaron los resultados de los estudios revisados en Cochrane y del estudio ARTS I a 5 años, junto con la combinación de valores de utilidad asociados a los estados de salud del modelo. Esto permitió estimar los AVAC de cada opción, y por consiguiente el indicador de coste-utilidad, AVAC ganados con un tipo de DES, respecto a cada comparador. El análisis del impacto presupuestario se basó en la diferencia entre el coste de los pacientes tributarios de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en un escenario sin DES y el coste potencial de la introducción gradual de un tipo de DES en esta población, utilizando el coste por paciente para cada opción. Para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros en los resultados del estudio, y analizar la solidez de estos, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden, simulando 1.000 veces el coste-utilidad de cada comparación. El coste anual por paciente el primer año tras la intervención varió según la intervención realizada, con costes anuales desde 8.128 euros por paciente en el grupo con BMS hasta 11.569 euros en el grupo intervenido con bypass. Para el grupo con DES el coste durante el primer año fue un 6% mayor respecto al BMS y un 36% menor que con la cirugía de bypass. Los DES presentaron unos costes totales superiores a los BMS (767 euros, 833 euros y 925 euros a 1, 2 y 5 años, respectivamente), reduciendo las tasas de revascularización entre un 11,2% y un 8,5% (a 1 y 5 años, respectivamente) y dando lugar a un coste por revascularización evitada de 6.851 euros (1 año) y 10.831 euros (5 años). En términos de coste por MACE evitado con el DES, los resultados fueron de 7.003 euros y 11.322 euros, respectivamente. Y la menor incidencia de complicaciones con los DES de segunda generación respecto a BMS se tradujo en una mejora de la supervivencia ajustada por calidad de los pacientes, que fue progresiva y fuertemente asociada al periodo de simulación del análisis, siendo prácticamente nula a 1 año (0,830 frente a 0,824 con DES y BMS, respectivamente) y alcanzando los 0,088 AVAC adicionales con DES en el análisis a 5 años (3.693 frente a 3.605). Este incremento de la ganancia en AVAC con el tiempo indica que los resultados del análisis de coste-utilidad tienen una relación estrecha con el horizonte temporal, con valores de coste por AVAC ganado de 132.877 euros, 34.229 euros y 10.505 euros a 1, 2 y 5 años, respectivamente. En nuestro estudio, así como en el análisis de coste-efectividad del estudio BASKET²⁷, los mayores costes de los DES respecto a los BMS se debían principalmente al mayor coste inicial del procedimiento, y los resultados a partir de los 2 años muestran que estos mayores costes a corto plazo son parcialmente compensados por las reducciones posteriores en la in-

cidencia de complicaciones y de necesidad de revascularización, y la ratio de coste-efectividad también disminuye con el tiempo. En el año 2009 comenzamos a incluir pacientes en el estudio REDES, un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico diseñado con el objetivo de evaluar la efectividad y el uso de recursos utilizados durante un año tras la implantación de un DES de segunda generación (resolute) en lesiones nativas. El objetivo primario fue el MACE a 1, 6 y 12 meses, y entre los objetivos secundarios se encontraba el gasto de recursos durante ese primer año de implantación. Se incluyeron 450 pacientes (6,9% isquemia silente; 28,3% angina estable; 31% angina inestable; y 33,9% infarto). Los resultados de seguimiento a un año han sido publicados parcialmente²⁸. El coste total medio por paciente y año teniendo en cuenta todos los costes directos incluida la medicación es de 11.795,72 euros, de ellos el 61% corresponden al coste del procedimiento inicial. El análisis de subgrupos nos permitirá definir adecuadamente el coste del intervencionismo coronario con DES en los pacientes con SCA y compararlo con los pacientes estables.

Fármacos recomendados en el ICP en el SCA

Durante los procedimientos de ICP se utilizan terapias antiagregantes y anticoagulantes con la intención de reducir los MACE. En la actualidad, existe una variedad de fármacos antiagregantes para su uso peri-procedimiento. Los fármacos usados con mayor frecuencia son heparina no fraccionada o de bajo peso molecular ± inhibidores del receptor de ADP de la plaqueta ± inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Estos agentes disminuyen las tasas de complicaciones isquémicas y trombóticas periprocedimiento, aunque estos beneficios se obtienen a costa de una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas. Como se ha indicado, varios fármacos antiagregantes y anticoagulantes han demostrado ser efectivos reduciendo la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad cardiovascular, aunque es también fundamental conocer el impacto económico de dichas estrategias terapéuticas.

Ácido acetilsalicílico

En los estudios de coste-efectividad realizados se ha observado que AAS es coste-efectivo en prevención primaria en pacientes de alto riesgo y en la prevención secundaria de todos los pacientes con patología cardiovascular²⁹.

Clopidogrel

Clopidogrel es un fármaco antiagregante cuyo mecanismo de acción es la inhibición selectiva del receptor de ADP de la plaqueta y que ha demostrado beneficio en la reducción de los eventos trombóticos en el SCA, y en un subgrupo de pacientes que fueron tratados con ICP. Las guías actuales recomiendan su uso en asociación con AAS durante el menos un año tras un episodio de SCA. Se han realizado numerosos trabajos que han evaluado el coste-efectividad de clopidogrel en el tratamiento del SCA. Diversos análisis han demostrado que clopidogrel es coste-efectivo en el tratamiento de los pacientes con SCA incluidos en el estudio CURE, en el que se objetivó una reducción del riesgo del 20% en los pacientes tratados con AAS más clopidogrel con respecto a los tratados solo con AAS. Los investigadores del estudio CURE han comunicado que el uso de clopidogrel durante un año en pacientes con SCA es coste-efectivo, con un coste incremental por año de vida ganado con clopidogrel que iba de 2856 dólares a 4775 dólares en la población general con SCA del estudio, mientras que en la población tratada con ICP iba de ser dominante (beneficio en expectativa de vida ahorrando dinero) a un coste de 935 dólares por año de vida ganado³⁰. En otro estudio, la comparación de clopidogrel más AAS con AAS solo demostró que tenía un coste incremental por año de vida ganado de 8.132 euros (valor de 2003) y de 1.365 euros en Suecia (valores 2000). En los pacientes que fueron tratados con ICP, el coste incremental por año de vida ganado fue de 10.993 euros (valor de 2004), valores todos ellos muy por debajo del límite considerado como coste-efectivo³¹. Datos similares, que indican el buen perfil de coste-efectividad de clopidogrel en el tratamiento a un año de pacientes con SCA, han sido comunicados también en Alemania³². En Canadá se ha demostrado que el uso de clopidogrel en los pacientes incluidos en el estudio CURE fue coste-efectivo, con razones de coste-efectividad menores de 10.000 dólares por complicación prevenida y menos de 4.000 dólares por años de vida ganado. La probabilidad de que clopidogrel resulte en un coste por año de vida ganado de menos de 20.000 dólares fue de 0,975 para los pacientes del CURE y 0,904 para los incluidos en el PCI-CURE³³. Incluso recientemente, en un país como Grecia que sufre duramente la crisis económica, se ha demostrado que el uso de clopidogrel durante un año asociado a AAS en pacientes con SCASEST es coste-efectivo³⁴. La razón incremental de coste-efectividad (ICER) de la adición de clopidogrel fue de 2.951 euros por cada año de vida salvado y de 3.541 euros por cada QALY ganado, cifras bastante aceptables. Dada la variabilidad en la respuesta antiagregante a clopidogrel, se ha propuesto la realización de un test genético para determinar qué pacientes, por ser malos respondedores, serían candidatos a tratamiento con

otros antiagregantes. En un estudio recientemente realizado en Nueva Zelanda se ha observado que la realización de este test puede ser coste-eficiente en algunas poblaciones, aunque el resultado es muy dependiente del número de eventos presentados por la población considerada³⁵.

Pasugrel

Prasugrel es un angiagregante que tiene un mecanismo de acción similar a clopidogrel pero presenta menor variabilidad en su metabolismo, lo que le confiere un efecto antiagregante más predecible. En el estudio TRITON-TIMI 38, en el que ha sido comparado con clopidogrel en el tratamiento de pacientes con SCA ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes diabéticos, con ICP y trombosis de la endoprótesis o con SCA-EST. Su coste-efectividad ha sido analizada en algunos estudios. En uno reciente, realizado en USA se ha observado que el uso de prasugrel es coste-efectivo cuando se compara con clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a ICP³⁶; de acuerdo con estos autores, el uso de prasugrel permitió ahorrar dinero con respecto a clopidogrel, con una razón de coste-efectividad de uno con respecto al otro de 6.643 dólares a 13.906 dólares por año de vida ganado, aunque, obviamente, estas cifras son muy dependientes del precio de cada medicamento. También se ha comunicado un estudio realizado en diversos países europeos (Alemania, Suecia, Holanda) y en Turquía, y han hallado que el uso de prasugrel es coste-efectivo en estos distintos sistemas sanitarios. El coste incremental por QALY salvado con prasugrel fue de 6.520 euros (Suecia) a 14.350 euros (Alemania), siendo el coste por QALY aún más favorable en pacientes diabéticos y en los que presentaban un SCACEST.

Ticagrelor

El ticagrelor pertenece a una nueva clase de fármacos antiplaquetarios (ciclo-pentiltriazolopirimidinas) que se diferencia de las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) en que se une de forma reversible al receptor plaquetario P2Y₁₂, mientras que los otros lo hace de forma irreversible. Tiene un inicio de acción más rápido que clopidogrel, así que, al igual que prasugrel, una acción antiplaquetaria más intensa. Su eficacia, en comparación con clopidogrel, ha sido confirmada en el estudio PLATO³⁸. Diversos estudios han realizado análisis farmacoeconómicos del uso de ticagrelor en distintos entornos sociales y económicos, desde Alemania³⁹ a Tailandia⁴⁰. En resultado de todos estos análisis demuestra que ticagrelor es coste-eficiente en comparación con clopidogrel en

el tratamiento de los pacientes con SCA. En el análisis realizado en Canadá⁴¹ se ha observado un ICER de 1.125 dólares por año de vida ganado. En Brasil, el uso de ticagrelor se asoció con una ganancia de 0,10 QALY, fundamentalmente por la disminución de la mortalidad. El coste incremental por QALY ganado fue de 8.966 dólares en el sistema sanitario público considerado⁴².

Al igual que con prasugrel, se ha calculado el coste-efectividad del uso de un test genético que detecte la variabilidad en el metabolismo de clopidogrel, y, por tanto, en su acción antiagregante para decidir el tratamiento antiagregante más apropiado (clopidogrel vs. ticagrelor) con la utilización indiscriminada de ticagrelor, que presenta una respuesta antiagregante homogénea y se ha observado que el uso de ticagrelor es más coste efectivo que la utilización del test genético; los resultados, obviamente, dependen de los precios pero estos autores indican que el uso de ticagrelor estuvo bajo el umbral de 50.000 dólares por QALY ganado en más del 97% de las simulaciones realizadas en el modelo utilizado.

Al igual que con prasugrel, se ha calculado el coste-efectividad del uso de un test genético que detecte la variabilidad en el metabolismo de clopidogrel, y, por tanto, en su acción antiagregante para decidir el tratamiento antiagregante más apropiado (clopidogrel vs. ticagrelor) con la utilización indiscriminada de ticagrelor, que presenta una respuesta antiagregante homogénea y se ha observado que el uso de ticagrelor es más coste efectivo que la utilización del test genético; los resultados, obviamente, dependen de los precios pero estos autores indican que el uso de ticagrelor estuvo bajo el umbral de 50.000 dólares por QALY ganado en más del 97% de las simulaciones realizadas en el modelo utilizado⁴³.

Triple antiagregación

En pacientes con SCASEST de alto riesgo sometidos a ICP se ha hallado que el uso de triple antiagregación (AAS+clopidogrel+inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa) es coste-efectivo. En los pacientes con un score TIMI de 3 o mayor se observó que la triple antiagregación era coste-efectiva, con un ICER por año de vida ganado de 15.150 euros⁴⁴.

Anticoagulantes

Un estudio reciente ha revisado el coste-efectividad del uso de diversos anticoagulantes en el tratamiento del SCA en el contexto actual de uso intensivo

de ICP, para lo que ha analizado los datos de 22 estudios realizados con diversos anticoagulantes (enoxaparina, bivaluridina, fondaparinux) entre los que se incluyen el ASSENT-3, OASIS-5, EXTRACT TIMI-25, ACUITY y HORIZONS AMI. Aunque los estudios realizados tienen sesgos y limitaciones de validez interna y externa, los autores de este análisis concluyen que enoxaparina es una alternativa económicamente atractiva al comparar la con la heparina no fraccionada en pacientes con SCASEST tratados de forma conservadora y en pacientes con SCACEST tratados mediante trombolisis. De igual forma, bivaluridina es coste-efectiva comparados con heparina más inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCA y fondaparinux es coste-efectivo cuando se compara con enoxaparina en SCA-SEST⁴⁵.

La bivaluridina es un inhibidor directo de la trombina con una vida media corta y una farmacocinética lineal, lo cual resulta en unas concentraciones plasmáticas y efecto anticoagulante muy predecibles. Por este motivo, bivaluridina se ha establecido como una alternativa a la heparina más los inhibidores de la GP IIb/IIIa tanto en la enfermedad coronaria estable como en el SCA. El estudio HORIZONS-AMI, se comparó la monoterapia con bivaluridina con la combinación de heparina más inhibidores de la GP IIb/IIIa en una amplia población con SCACEST que fueron sometidos a ICP primaria. El tratamiento con bivaluridina se asoció con una mayor supervivencia libre de complicaciones a los 30 días y una reducción de los sangrados mayores, por lo que este fármaco fue incluido en las guías de práctica clínica. En el seguimiento a 3 años de este estudio, bivaluridina ha seguido demostrando beneficios sostenidos, entre los que se incluyen reducción de la mortalidad total, de la mortalidad cardiovascular, reinfartos y hemorragias mayores⁴⁶.

En resumen, en las últimas décadas numerosos fármacos y estrategias terapéuticas han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular en los pacientes con SCA, al mismo tiempo que, en numerosas situaciones clínicas, han demostrado ser coste-efectivos, como hemos revisado en este artículo.

Bibliografía

- ¹ OECD 2003. Report of the Belgian EU Presidency, adopted by the EU Council of Ministers of Health in December 2010.
- ² Annemans L, et al. Health economics for non-health economists. Academia Press 2008.
- ³ Probstfield JL. How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2003;91(10A):22G-27G.
- ⁴ Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.* 1995 Jun;15(3):369-90.
- ⁵ Johannesson M, Jönsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(5):332-6.
- ⁶ World Health Organization (WHO). The Top 10 causes of death. Fact sheet N°310. June 2011.
- ⁷ Gisbert R, Brosa M. Evolución del coste de la enfermedad en España: 1980-2000. XXV Jornadas de Economía de la Salud. Barcelona, julio de 2005.
- ⁸ Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*, 1995; 332:1418-1424.
- ⁹ Cohen DJ, Taira DA, Berezin R, Cox DA, Morice MC, Stone GW, Grines CL. Cost-effectiveness of coronary stenting in acute myocardial infarction: results from the stent primary angioplasty in myocardial infarction (stent-PAMI) trial. *Circulation.* 2001 Dec 18;104(25):3039-45.
- ¹⁰ Parmely WW. Cost-effectiveness of reperfusion strategies. *Am Heart J.* 1999 Aug;138(2 Pt 2):S142-52.
- ¹¹ Lie TA, Guerley RJ, Lundstrum RJ, et al. Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1741-1750.
- ¹² INAHTA Brief: Clinical effectiveness and cost effectiveness of immediate angioplasty for acute myocardial infarction: Systematic review and economic evaluation. 2006, Issue 2006/68.
- ¹³ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acutemyocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619.

- ¹⁴ 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):529-55.
- ¹⁵ M Valdés Chávarri, E Pinar Bermúdez, J Lacunza Ruiz, JR Gimeno Blanes, J Hurtado Martínez, J García de Lara, R Valdesuso Aguilar. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Región de Murcia. *Rev Esp Cardiol*.2011; 11(Supl.C) :28-34.
- ¹⁶ R Lezáun, MAlcasena, M Basurte, J Berjón, C Maraví, M Aleu, JR Carmona, N Basterra, M.A. Imizcoz, J Abad. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Navarra *Rev Esp Cardiol*.2011; 11(Supl.C) :21-7.
- ¹⁷ A Iñiguez Romo, N Vázquez González, R Trillo Nouche, et al. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Galicia. *Rev Esp Cardiol*.2011; 11(Supl.C) :44-50.
- ¹⁸ X Bosch, A Curós, JM. Argimon, M Faixedas, J Figueras, FJ Jiménez Fàbrega, R Masià, J Mauri, R Tresserras. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en Cataluña. *Rev Esp Cardiol*.2011; 11(Supl.C) :51-60.
- ¹⁹ V Peral, A Carrillo, A Bethencourt, M Fiol, A Gómez-Jaume, M Alameda, M Pascual, C Fernández-Palomeque, C Rubert, L Socías. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en las islas Baleares. *Rev Esp Cardiol*.2011; 11(Supl.C) :35-43.
- ²⁰ J Moreu, S Espinosa, R Canabal, J Jiménez-Mazuecos, V Fernandez Vallejo,T Cantón, C la Fuente Gormaz y F Lozano. Modelo de intervención coronaria percutánea primaria en la Comunidad de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(C):61-68.
- ²¹ Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M; Investigadores del Estudio DESCARTES. [Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español) study] *Rev Esp Cardiol*. 2005 Mar;58(3):244-52.
- ²² 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* Vol. 60, No. 7, 2012.
- ²³ Chan, PS; Patel, MR; Klein, LW; Krone, RJ; Dehmer, GJ; Kennedy, K; Nallamothu, BK; Douglas, Weaver W; Masoudi, FA; Rumsfeld, JS; Brindis, RG;

- Spertus, JA. Appropriateness of Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2011;306:53-61.
- ²⁴ Henriksson M, Epstein DM, Palmer SJ, Sculpher MJ, Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Buxton MJ, Fox K.A.A. The cost-effectiveness of an early interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome based on the RITA 3 trial. *Heart* 2008; 94:717-723.
- ²⁵ Clement FM, Ghali WA, Rinfret S, Manns BJ. Economic evaluation of increasing population rates of cardiac catheterization. *BMC Health Serv Res*, 2011;11:324.
- ²⁶ J Moreu, A Cequier, M Brosa, JM. Rodriguez, C Crespo, JM. Hernandez, N Vazquez, F Fernandez-Vazquez, JM. Ruiz-Nodar, P Brasseur. Evaluación económica e impacto presupuestario del stent recubierto Endeavor en España. *Gac Sanit.*2009;23(6):540-547.
- ²⁷ Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921-9.
- ²⁸ Moreu J, Hernández JM. Ruiz Nodar JM , Vazquez N, Cequier A, Fernandez Vazquez F, Crespo C (2012). Chapter 10 “Effectiveness and efficiency of drug eluting stents”. *Coronary Artery Disease- Current Concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment*. Dr. David Gaze (ed), ISBN: 978-953-51-0262-5, InTech.
- ²⁹ Arnold SV, Cohen DJ, Magnuson EA. Cost-effectiveness of oral antiplatelet agents-current and future perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:580-91.
- ³⁰ Mahoney EM, Mehta S, Yuan Y, Jackson J, Chen R, Gabriel S, Lamy A, Culler S, Caro J, Yusuf S, Weintraub WS; CURE Study Investigators. Long-term cost-effectiveness of early and sustained clopidogrel therapy for up to 1 year in patients undergoing percutaneous coronary intervention after presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2006;151:219-27.
- ³¹ Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Clopidogrel: a pharmacoeconomic review of its use in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2006;24:709-26.
- ³² Brüggjenjürgen B, Lindgren P, Ehlken B, Rupprecht HJ, Willich SN. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *Eur J Health Econ* 2007;8:51-7.
- ³³ Kolm P, Yuan Y, Veledar E, Mehta SR, O'Brien JA, Weintraub WS. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Canada: a long-term analysis based on the CURE trial. *Can J Cardiol* 2007;23:1037-42.

- ³⁴ Kourlaba G, Fragoulakis V, Maniadakis N. Economic evaluation of clopidogrel in acute coronary syndrome patients without ST-segment elevation in Greece: a cost-utility analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:261-71.
- ³⁵ Panattoni L, Brown PM, Te Ao B, Webster M, Gladding P. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Zealand evaluation. *Pharmacoeconomics* 2012;30:1067-84.
- ³⁶ Mauskopf JA, Graham JB, Bae JP, Ramaswamy K, Zagar AJ, Magnuson EA, Cohen DJ, Meadows ES. Cost-effectiveness of prasugrel in a US managed care population. *J Med Econ* 2012;15:166-74.
- ³⁷ Davies A, Bakhai A, Schmitt C, Barrett A, Graham-Clarke P, Sculpher M. Prasugrel vs. Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Model-Based Cost-Effectiveness Analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey. *J Med Econ*. 2013 Jan 22. [Epub ahead of print].
- ³⁸ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045.
- ³⁹ Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost effectiveness of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome in Germany. *Value in Health* 2011;14:A376-A377.
- ⁴⁰ Permsuwan U, Yamwong S, Tinmanee S, Sritara P. Long-term cost-effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome in Thailand. *Value in Health* 2012;15:A633.
- ⁴¹ Mittmann N, Chan B, Seung SJ, Liovas A, Cohen E. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: Results from the plato study: A canadian analysis. *Value in Health* 2011;14:A378-A379.
- ⁴² Nicolau JC, Piha T, Nikolic E, Rikner K, Mellstrom C. Long term cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes from a Brazilian public healthcare perspective based on data from the PLATO trial. *Value in Health* 2011;14:A380.
- ⁴³ Crespin DJ, Federspiel JJ, Biddle AK, Jonas DE, Rossi JS. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value Health* 2011;14:483-91.
- ⁴⁴ Latour-Pérez J, de Miguel Balsa E, Betegón L, Badia X. Using triple antiplatelet therapy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome managed invasively: a cost-effectiveness analysis. *Value Health* 2008;11:853-61.

- ⁴⁵ Latour-Pérez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of anticoagulation in acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2012;30:303-21.
- ⁴⁶ Shah, A; Feldman, DN. Outcome of the HORIZONS-AMI trial: bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:115-23.

ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS DEL USO DE ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES EN EL SCA

Dr. Esteban López de Sá y Areses

*Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos. Hospital Universitario La Paz
(Madrid)*

Introducción

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica se basan exclusivamente en los aspectos de eficacia clínica y seguridad, en general no tienen en cuenta la situación económica de cada sociedad, ni de los pacientes a los que van dirigidos. En la situación actual de crisis económica, toman especial relevancia los aspectos farmacoeconómicos de los tratamientos recomendados por estas directrices. Un razonamiento previo a cualquier análisis económico, es conocer primero la percepción que cada sociedad tiene sobre cuál es el coste que se puede permitir para determinado un efecto. Una situación habitual es la ausencia un marco claro de referencia para decidir si es posible asumir el coste de un tratamiento, y las implicaciones económicas no están arraigadas en España. Esta situación no es excusa para que en ocasiones se considera que deben de emplearse en todos los pacientes todos los recursos disponibles independientemente del coste. Por otra parte, una restricción indiscriminada de los nuevos productos, a la que se tiende últimamente, exclusivamente porque son más caros, no debe de plantearse sin una información sobre su coste-efectividad previa a su denegación o limitación. En el presente apartado solo se valorarán los aspectos farmacoeconómicos de los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en el síndrome coronario agudo (SCA). No se abordarán aspectos de eficacia clínica que son discutidos en otros apartados de esta obra.

Aanticoagulantes

La anticoagulación está recomendada para todos los pacientes además del tratamiento antiplaquetario^{1,2}. Los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de

los SCA para inhibir la formación o la actividad de la trombina, son efectivos en combinación con la antiagregación plaquetaria y más efectivos que cualquiera de los tratamientos por separado. Su recomendación actual rutinaria se circunscribe a la fase aguda, durante la fase hospitalaria con un máximo de 8 días de duración. Los fármacos recomendados solo son fármacos administrados por vía parenteral (subcutánea o intravenosa). En la actualidad no existe una recomendación formal del empleo anticoagulantes orales tanto en la fase aguda, como después del alta, aunque existen datos prometedores de su posible eficacia³. Por lo tanto, el análisis de costes se centrará en los fármacos recomendados (heparina no fraccionada, enoxaparina, fondaparinux y bivalirudina). Los anticoagulantes recomendados en las diferentes formas de presentación del SCA y tipo de manejo, tienen precios muy diversos que oscilan entre un promedio de 4,71 euros/día para la heparina no fraccionada (sin considerar los controles de anticoagulación) y los 400-800 euros/día con bivalirudina (según el peso del paciente); pasando por los 11,58 - 27,32 euros/día de la enoxaparina (dependiendo del peso del paciente) y los 13,8 euros/día de fondaparinux.

La heparina no fraccionada, ha sido el tratamiento anticoagulante de base y los nuevos anticoagulantes se han comparado inicialmente con ella. No existen estudios farmacoeconómicos que hayan analizado la coste-efectividad de la heparina no fraccionada en el SCA. Por ser un fármaco de bajo coste, no se ha cuestionado su utilización por motivos económicos, solo por aspectos de seguridad y eficacia.

Enoxaparina

Los ensayos clínicos en los que se han basado las recomendaciones del empleo de enoxaparina sobre la heparina no fraccionada son el estudio ESSENCE⁴ y el TIMI 11b⁵ en el SCA-SEST y el ASSENT-3⁶ y el EXTRACT-TIMI 23⁷ en el SCACEST. Basado en sus resultados se ha publicado un análisis farmacoeconómico para evaluar la coste-efectividad del tratamiento con enoxaparina en comparación con heparina no fraccionada en pacientes españoles con SCA⁸. Este análisis está basado en datos y costes de fuentes españolas, realizados desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. La estimación de gastos y recursos sanitarios utilizados se calculó a partir de los resultados de los ensayos clínicos anteriormente citados. En este análisis, la estimación del coste para cada opción, se llevó a cabo utilizando únicamente los recursos sanitarios directos involucrados en el cuidado de pacientes con SCA (desde la perspectiva hospitalaria de nuestro

Sistema Nacional de Salud). En el análisis económico incluyó el coste de adquisición del fármaco, y los gastos de administración y control, procedimientos de revascularización y estancia hospitalaria. El mayor precio de la enoxaparina se compensa con una reducción en los procedimientos de revascularización y hospitalización para los tratados con enoxaparina obteniéndose un ahorro neto en comparación con la heparina no fraccionada tanto a corto como largo plazo (Tabla 1). Por cada 1000 pacientes tratados con enoxaparina, al conseguirse que sobrevivan 34 pacientes más y sin complicaciones en comparación con la heparina, resulta en un ahorro neto que oscila entre 450.000 euros y 600.000 euros (a un mes y 1 año, respectivamente) en costes sanitarios directos. Resultados similares se han obtenido en estudios realizados en otros países^{9,10}.

Tabla 1. Desglose de los costes de los tratamientos con enoxaparina y heparina no fraccionada en SCA-SEST (valor en euros de 2001).

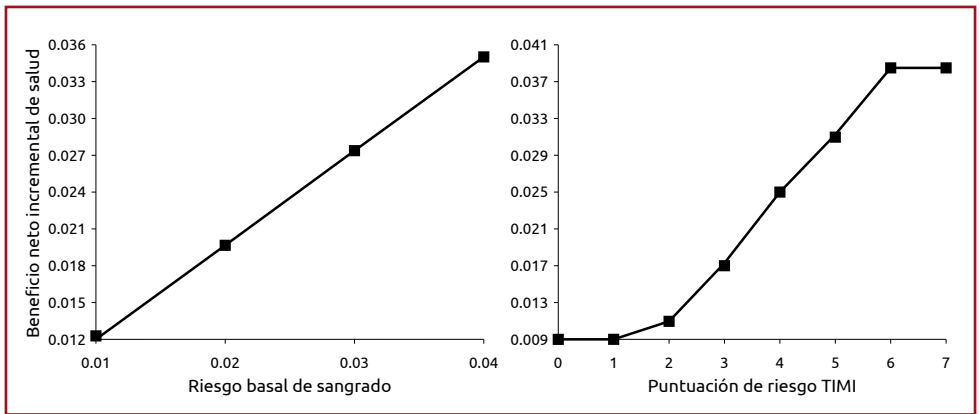
	UFH	Enoxaparina	Enoxaparina - HNF (% del coste)
Análisis a corto plazo			
Coste de adquisición del fármaco	2	44	42 (9)
Administración del fármaco	21	1	-20 (-4)
Cateterismo diagnóstico	452	425	-27 (-6)
Revascularizaciones	1.352	1.146	-207 (-46)
Estancia hospitalaria	5.300	5.062	-238 (-53)
Costes totales	7.126	6.678	-448 (-100)
Análisis de seguimiento a 1 año			
Coste de adquisición del fármaco	2	44	42 (6)
Administración del fármaco	21	1	-20 (-3)
Cateterismo diagnóstico	452	425	-27 (-4)
Revascularizaciones	1.942	1.761	-181 (-27)
Estancia hospitalaria	8.263	7.789	-474 (-72)
Costes totales	10.680	10.020	-660 (-100)

HNF = Heparina no fraccionada. Adaptado de cita⁸.

Los resultados en el SCACEST difieren de la efectividad demostrada del estudio en el que se basen pero todos ellos con un balance hacia un menor costes en pacientes tratados con enoxaparina. Por ejemplo, Kaul et al.¹¹ realizaron un análisis de coste-efectividad con un horizonte temporal de 30 días y 1 año sobre la base del la estudio ASSENT-3⁶ y los costes de Estados Unidos en pacientes tratados con trombolisis. En este escenario, la enoxaparina fue también más efectiva y menos costosa que la trombolisis asociada a heparina no fraccionada. Por lo tanto, en cualquiera de las formas de presentación no parece justificado el empleo de heparina no fraccionada tanto en el SCASEST, como en el SCACEST tratado con trombolisis, al ser la opción menos efectiva y más cara en comparación con enoxaparina.

Fondaparinux

Con respecto al fondaparinux, las ventajas sobre enoxaparina no son aceptadas globalmente. Las guías de práctica clínica del ACC/AHA¹² asignan un grado de recomendación entre ambos enoxaparina y fondaparinux similar en el SCASEST, por el contrario las guías europeas, asignan un grado de recomendación superior a fondaparinux y solamente recomiendan similar grado a enoxaparina cuando el riesgo de hemorragia es bajo². Un análisis farmacoeconomico quizá puede ayudar a tomar una decisión al respecto, especialmente cuando se busca la eficiencia. En un modelo económico donde los datos sobre los costes en salud se obtuvieron de estudios españoles y basándose en un paciente tipo de 65 años y un TIMI risk score de 4, se calculó que el uso de fondaparinux se asoció con un menor coste esperado por paciente, una menor tasa de sangrados, menor tasa de eventos cardiacos mayores, una mayor supervivencia y más AVACs (años de vida ajustados a la calidad o QALY) que la enoxaparina, es decir, se obtiene un incremento de costes negativo¹³. Cabe destacar que el uso de fondaparinux resultó económicamente favorable, incluso en pacientes con bajo riesgo de hemorragia. El beneficio económico fue mayor cuanto menor fue la edad del paciente, mayor riesgo basal de sangrado, y mayor riesgo de eventos (*TIMI risk score*) (Figura 1).



En este trabajo de acuerdo con la simulación de Monte Carlo, el uso de fondaparinux ahorra gastos en 99,9% de los casos y coste-efectivo en el 0,1% restante. Teniendo en cuenta que en este escenario de pacientes el coste por AVAC puede oscilar entre 10.000 y 70.000 euros y un ahorro promedio por paciente de -52 euros. Estos resultados favorecen las recomendaciones de las guías europeas sobre las americanas. Pero están en contra de la apreciación de las guías europeas, que sugieren que enoxaparina debe usarse solo si el riesgo de hemorragia es bajo. Sin embargo, el tratamiento con fondaparinux en 1.000 pacientes con un riesgo basal de sangrado tan bajo como el 1% (y resto de las variables, como en el caso de referencia), se obtendría una ganancia total de 12 AVACs y se ahorrarían 28.000 euros. Por lo tanto, también en esta situación la recomendación más eficiente es el fondaparinux. Dado que en el SCACEST, no se recomienda su empleo, no se analiza su eficiencia en esta situación.

Bivalirudina

Desde el punto de vista farmacoeconómico el antitrombótico que resulta más interesante de analizar es la bivalirudina. En el SCASEST, las guías de práctica clínica recomiendan su uso con un grado de recomendación I en Europa¹ y un grado IIa en las de Estados Unidos¹⁴. Con una evidencia B en ambas para aquellos pacientes que necesitan una estrategia invasiva urgente o precoz basadas en el estudio ACUITY¹⁵. Sin embargo, en el SCACEST, basados en el estudio HORIZONS-AMI¹⁶, tanto las guías europeas como las americanas coinciden en un grado de recomendación I y nivel de evidencia B^{2,17}; sobre todo en casos con riesgo

hemorrágico elevado. Curiosamente, esta última recomendación, es quizá una de las sugerencias que menos se sigue. Los dos estudios en los que se basan las guías, han propiciado, mas que la utilización de bivalirudina, una menor utilización de los anti I Ib/IIIa. El argumento económico es el que se esgrime frecuentemente, basado en el elevado precio de la bivalirudina y el elevado precio de los anti I Ib/IIIa. Aunque no existen registros españoles recientes sobre el manejo del antitrombótico del SCACEST, resulta llamativo que en algún importante estudio español publicado recientemente, sobre intervencionismo primario en el SCACEST, todavía se evidencia una utilización de bivalirudina de solo en el 7% de los pacientes, mientras que anti I Ib/IIIa se emplean todavía en nuestro país en más del 50% de los casos¹⁸, cuando el grado de recomendación de esta estrategia es I Ib en las guías europeas². No se ha publicado ningún análisis farmacoeconómico de bivalirudina en ámbito sanitario español. Fundamentalmente porque el principal estudio en el que se sustenta su recomendación es el estudio HORIZONS-AMI, donde España tuvo una escasa representación, incluyéndose solamente a 6 pacientes. En su defecto, se analizaran los análisis de económicos en otros países. La evaluación NICE analizó los costes adicionales y la rentabilidad de la bivalirudina, llevadas a cabo desde una perspectiva Servicio Nacional de Salud del Reino Unido¹⁹. Aun asumiendo que en un 7,2% de los pacientes tratados con bivalirudina necesitarán un anti I Ib/IIIa, la estrategia basada en la administración de bivalirudina fue más barata que la estrategia de heparina con anti I Ib/IIIa. Esto es debido fundamentalmente por la disminución de los costes iniciales de antitrombóticos y costes derivados de la hospitalización. Todo ello unido a una menor tasa de eventos. Por el contrario, los costes de tratamiento ambulatorio después del alta durante el periodo inicial de 1 año o 3 años, fueron más elevados en la estrategia de bivalirudina, como reflejo de una mayor supervivencia y su correspondiente mayor consumo de fármacos. En este estudio el predominio de la bivalirudina se mantuvo también en la mayoría de los escenarios supuestos. En el escenario extremo, que combina varios supuestos desfavorables para bivalirudina, como un uso exclusivo de eptifibatida (el anti I Ib/IIIa mas económico), el 100% de uso de acceso arterial radial con su correspondiente menor mejoría de la supervivencia y sin diferencias en la duración de la estancia hospitalización inicial, el coste incremental de la utilización de bivalirudina fue de 6.309 euros por AVAC (QUALY) ganado. Si bien es cierto que el presente modelo asume una utilización de anti I Ib/IIIa del 100% en el brazo de comparación. Por lo tanto, no se pueden generalizar los resultados a la práctica general, pues depende de la utilización de anti I Ib/IIIa. Kessler et al.²⁰ trataron de evaluar las consecuencias económicas de la utilización de bivalirudina en una

población no seleccionada de pacientes con SCACEST que fueron tratados de acuerdo a la preferencia del médico en lugar de un ensayo clínico, tomado de la base de datos de *Premier Perspective™*. En esta evaluación se analizaron los gastos en 64.872 pacientes y se clasificaron los centros en cuartiles de utilización de bivalirudina. Hubo algún sangrado clínicamente relevante en 9,2% del total de los pacientes y estuvo inversamente relacionada con el cuartil de uso de bivalirudina. La mortalidad hospitalaria global fue baja (3,3%) y no hubo diferencias entre los cuartiles de uso de bivalirudina. El estudio sugiere que el uso de bivalirudina reduce los gastos generales de tratamiento de pacientes con SCACEST en comparación con el uso de heparina no fraccionada con anti IIB/IIIa. La reducción de gastos asociados con bivalirudina parecen estar mediados por una reducción de la duración de la estancia y la tasa de sangrados. Estos resultados se basaron en un análisis de los patrones de tratamiento y los resultados en una muestra grande de hospitales representativos. Parece desprenderse que el mejor perfil económico de la bivalirudina se sustenta especialmente en el ahorro en anti IIB/IIIa. Existen muy pocos datos del impacto económico de la bivalirudina en comparación con otros anticoagulantes comercializados. Recientemente un análisis económico del *Pompidou registry* ha intentado determinar el coste de los pacientes con SCA tratados con bivalirudina frente a otros anticoagulantes (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) sin el uso de anti IIB/IIIa²¹. En este análisis el coste total de la estancia hospitalaria fue menor para el grupo de bivalirudina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,059$). En contraste, el coste de la medicación fue 400 euros más elevado en el grupo de bivalirudina ($P < 0,001$). El coste total resultante, fue menor pero no significativo en el grupo de bivalirudina, el mayor coste farmacológico se compensó con un menor coste de hospitalización. Cuando el análisis se limitó a los pacientes que no se sometieron a cirugía de revascularización coronaria, los costes totales fueron 12.586 ± 10.570 euros y 9.167 ± 3.688 euros en los tratados sin bivalirudina y con bivalirudina respectivamente ($P = 0,49$). En el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a una ICP, el coste medio fue de 11.802 ± 10.695 euros en los pacientes que no recibieron bivalirudina y 9.387 ± 3.606 euros en los pacientes que la recibieron ($P = 0,99$). Además, los resultados clínicos de este registro, los pacientes tratados con bivalirudina fueron al menos tan buenos como los observados con anticoagulantes alternativos sin anti IIB/IIIa, con una tasa de sangrados y transfusiones ligeramente inferior.

Antiagregantes plaquetarios

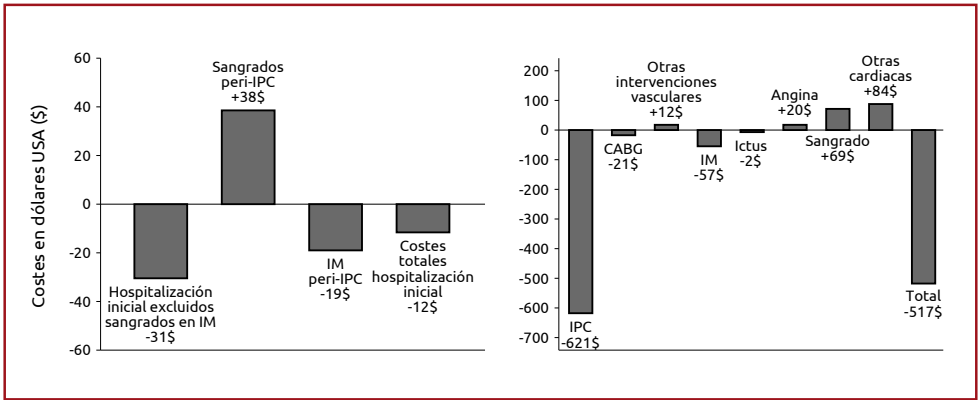
Las guías europeas y americanas recomiendan que se debe administrar AAS a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones con una dosis de carga inicial de 150-300 mg y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg diarios a largo plazo independientemente de la estrategia de tratamiento. También recomiendan que se debe de añadir un inhibidor P2Y12 al AAS y mantenerlo durante 12 meses independientemente de la estrategia empleada. Por lo tanto el análisis económico será independiente de si se ha realizado revascularización o no y el tipo de la misma^{1,2,12,17}. El hecho de que con el empleo de diferentes tipos de stent se recomiende una mayor o menor duración de la doble antiagregación en principio, tiene solamente impacto en la revascularización percutánea fuera del SCA. Ya que la recomendación de las guías de práctica clínica en el SCA es mantener la doble antiagregación al menos 12 meses independientemente de si se han empleado stent o no y el tipo del mismo. El empleo de AAS no se cuestiona, dado su bajo precio, por lo que el análisis se centrará en el tipo de inhibidor P2Y12 plaquetario.

Clopidogrel

Existen al menos dos estudios farmacoeconómicos que han analizado la coste-efectividad de la adición del clopidogrel a la terapia estándar en el SCASEST en España^{22, 23}. En el estudio de Latour-Pérez et al.²², se calcula que el incremento del gasto por AVAC (QALY) va a variar, dependiendo de la edad y riesgo (TIMI) del paciente, entre 5.272 euros y 37.726 euros, si se trata de un paciente joven de alto riesgo o un anciano de bajo riesgo respectivamente. Los cálculos están basados en datos de utilidad obtenidos de estudios realizados en el entorno internacional. En un enfermo tipo de 64 años y un riesgo intermedio el incremento del coste por AVAC (QALY) ganado fue de 12.221 euros. En el estudio de Badia et al.²³, con una información sobre uso de recursos y costes basado en 2 registros españoles de pacientes con SCA, calculan que a corto plazo, la administración de clopidogrel tiene un coste adicional por evento evitado de 17.190 euros y un coste incremental por año de vida ganado de 8.132 euros. Con ambos estudios se ha considerado que el clopidogrel además de ser eficaz, resulta una intervención coste-efectiva, teniendo en cuenta que el cálculo se ha realizado con un precio del fármaco superior antes de que hubiese genéricos disponibles del mismo. Por lo tanto, en la actualidad no se cuestiona, ya que está por debajo de los 30.000 euros por año de vida ganado.

Prasugrel

El caso de prasugrel solo se contempla como alternativa al clopidogrel en pacientes con SCA manejados de una forma invasiva percutánea, ya que todos los análisis se fundamentan en los resultados del estudio TRITON-TIMI 38²⁴. Por otra parte, desde su comercialización en el mercado español, su comparador el clopidogrel ha experimentado una reducción del precio al estar actualmente disponible como genérico. Desgraciadamente no existen estudios de coste-efectividad en el ámbito español, por ese motivo es necesario extrapolar los resultados de estudios realizados para otros países. Mahoney et al.²⁵, realizaron un análisis económico elaborado a partir de datos de todos los pacientes incluidos en 8 países predefinidos: Estados Unidos, Australia, Canadá, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Francia (los datos necesarios para caracterizar el uso de recursos, solo se recogían en los pacientes de estos países). El objetivo primario económico fue el coste total dentro del estudio, y una evaluación de coste-efectividad incremental. Los precios calculados fueron con clopidogrel de mercado antes de estar disponible genéricos, con una diferencia de coste diario en Estados Unidos de 0,62 euros más en los tratados con prasugrel. El cálculo se efectuó para el horizonte del resto de la vida. Como resultados interesantes, demostraron que el coste de la hospitalización inicial fue similar con ambas estrategias, el incremento del coste de prasugrel y el incremento de los sangrados se compensa económicamente por la reducción costes debidos a los infartos de miocardio post-inclusión. Los costes en el seguimiento fueron menores en el grupo de prasugrel, debidos a la reducción de las rehospitalizaciones. Bajo los supuestos de un caso medio, el tratamiento con prasugrel frente a clopidogrel durante una mediana de 14,7 meses (la duración media del estudio) se resultó disminución de costes medio de 165,4 euros por paciente y un aumento de la esperanza de vida de 0,102 años, haciendo que el tratamiento con prasugrel sea estrategia económicamente dominante (Figura 2). En un horizonte de la vida restante el coste por año de vida ganado es de 2.072 euros. Los autores calculan que en un escenario en el se incluyese el genérico de clopidogrel, el año de vida ganado, solamente seria superior a 37.420 euros (50.000 dólares), si la diferencia diaria del tratamiento con prasugrel y clopidogrel genérico fuese superior a 7 euros. Actualmente la diferencia diaria de coste en España es de 1,5 euros. Para los pacientes sometidos a ICP en el entorno ACS, el tratamiento con prasugrel en comparación con clopidogrel es coste-efectivo. Dependiendo del escenario, en algunas circunstancias constituye un ahorro, tanto en fase subaguda y como a largo plazo.

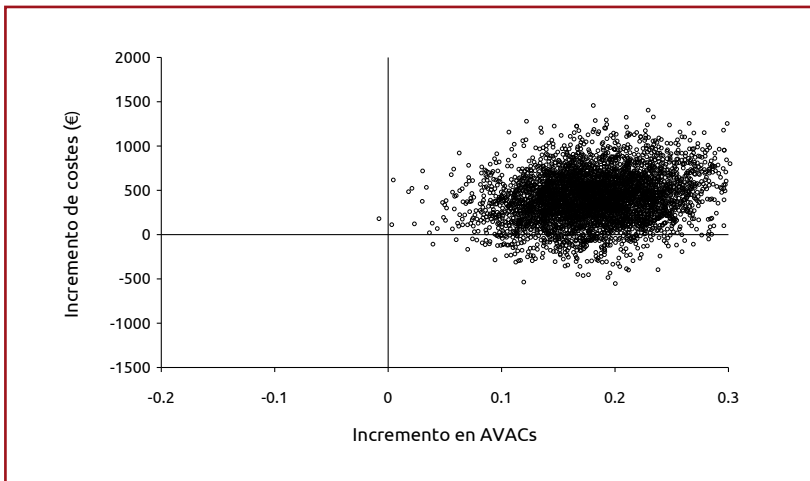


En otro estudio más reciente, Davies et al.²⁶ realizaron un modelo basado en análisis coste-eficacia para Alemania, Suecia, Países Bajos y Turquía del tratamiento con prasugrel frente a clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a intervención coronaria percutánea ya en el escenario de clopidogrel genérico. En este estudio, los costes derivados de las hospitalizaciones fueron menores con prasugrel que con clopidogrel en los primeros 12 meses, pero superiores más allá del periodo de 12 meses de tratamiento debido a la mayor esperanza de vida en los tratados con prasugrel. El coste adicional del prasugrel osciló entre 364 euros para Turquía y 818 euros en Alemania, con un coste incremental por AVAC (QALY) con prasugrel de 7.294 euros y 14.350 euros, respectivamente. El coste por AVAC fueron proporcionalmente menores en las poblaciones en mayor riesgo de eventos isquémicos como en los subgrupos SCACEST y diabéticos, y algo más elevado en el grupo de SCASEST, alcanzando un máximo de 18.530 euros en Alemania. El principal determinante de las diferencias internacionales en la rentabilidad del prasugrel es el costo de adquisición del fármaco, siendo de aproximadamente 1,50 euros en Suecia y los Países Bajos (como en España); 1,00 euro en Turquía y el más alto en Alemania 2,30 euros. Se empleó el precio de los medicamentos que estaban al día en el momento de los análisis. Este análisis difiere del de Mahoney et al,²⁵ ya que en que este último no incluía los costes sanitarios cardiovasculares acumulados más allá del período cubierto por el estudio. Aunque la diferencia más importante entre ambos es que el coste de las revascularizaciones, estas son de un precio muy superior en Estados Unidos, en comparación con Europa.

Las guías NICE hacen una valoración diferente a las publicaciones anteriormente referidas²⁷. En ellas se resalta que el análisis económico difiere en gran medida, si este con hace referencia a la población aprobada en ficha técnica, o a la población donde se observó un claro beneficio, como pacientes sin ictus previo, menores de 75 años, SCACEST, diabéticos y del horizonte temporal que se considere. Así, si se refiere a un horizonte temporal de solamente un año y población aprobada en ficha técnica el coste-efectividad incremental es de 184.398 euros por AVAC ganado. Si por el contrario, se considera un horizonte temporal de 40 años el coste por AVAC ganado es de 3.975 euros, ya que el gasto solo se efectúa el primer año y sigue obteniéndose beneficio posteriormente. En la poblaciones de especial beneficio clínico, como los diabéticos el coste por AVAC ganado es de 1.667 euros y en SCA-CEST es de 2.508 euros.

Ticagrelor

Ticagrelor es el último fármaco antitrombótico disponible para el tratamiento de los SCA. Por este motivo, con este fármaco es con el que menos información farmacoeconómica existe. No se ha publicado ningún análisis en el ámbito de España y la información sobre otros países también es escasa. Recientemente se ha publicado un subestudio de coste-efectividad del PLATO²⁸ a nivel del escenario de Suecia. Se empleó para el cálculo un coste de clopidogrel genérico de 0,06 euros/día (en España el precio mínimo de referencia es 0,75 euros/día) y de 2,21 euros para el ticagrelor (en España el precio de referencia es 3,20 euros/día). Los costes sanitarios, sin incluir el medicamento de estudio, fueron inferiores con la estrategia de ticagrelor, debido principalmente a la reducción del número de días de hospitalización e intervenciones. La estrategia con ticagrelor se asoció con un prolongación de 0,1316 AVACs (QALY) a un coste incremental de 362 euros, lo que produce un coste por AVAC ganado de 2.753 euros en comparación con la estrategia de clopidogrel genérico (a los precios anteriormente citados). El coste por año de vida ganado fue 2.372 euros. Los autores también hacen un cálculo con otros precios de ticagrelor. Con un precio parecido al español (3 euros por día) permite calcular un coste por AVAC (QALY) ganado con ticagrelor de 4.874 euros, lo que sería un precio más aproximado al marco español. El mayor coste por AVAC con ticagrelor fue 6.400 euros (angina inestable) y el más bajo de 102 euros en el SCACEST (Figura 3).



Las guías NICE, también hacen una evaluación algo diferente. Con un horizonte temporal de 40 años, el modelo construido estima que ticagrelor proporciona una ganancia en salud incremental de 0,108 AVAC comparado con clopidogrel, a un costo adicional de 439 euros, que resulta en un coste-efectividad incremental de 4.074 euros por AVAC ganado. Los resultados cambian dependiendo del horizonte. Cuando se utiliza un horizonte temporal de 1 año, resulta en un coste-efectividad incremental de 39.069 euros por AVAC ganado. No existen estudios comparativos entre prasugrel y ticagrelor, dado que ambos cumplen criterios de criterios de una intervención coste-efectiva, por lo que probablemente la mejor opción deberá seguir las indicaciones de las guías y en situaciones con similar nivel de indicación seguir una orientación económica ya que tanto el ticagrelor como el prasugrel cumplen criterios de eficiencia sobre el clopidogrel en este escenario.

Conclusiones

En resumen se puede decir que los tratamientos anticoagulantes que se han comparado con la heparina no fraccionada en el SCASEST, se da la paradoja de que con cada avance parece producirse la situación ideal en farmacoeconomía, que realmente sucede en pocas ocasiones en la práctica médica, donde la nueva

estrategia es una estrategia dominante: presenta similar o mayor eficacia, menos efectos secundarios y un menor coste a pesar del incremento en el precio con los nuevos fármacos. En el escenario del SCACEST tratado con intervencionismo percutáneo, no se puede poner en cuestión el coste-efectividad de bivaluridina argumentando que el comparador (anti IIB/IIIa) cada vez se utiliza menos en la práctica clínica, ya que bivaluridina resulta también coste-efectiva frente a los demás comparadores.

En el caso de los antiagregantes, los nuevos antiagregantes incrementan el coste sobre el clopidogrel, no existen estudios comparativos entre prasugrel y ticagrelor, pero ambos cumplen criterios de coste-efectividad frente a clopidogrel en este escenario. Las indicaciones de cada uno deberá atender a las indicaciones de las guías y la orientación económica.

Bibliografía

- ¹ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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* 2011; 32:2999-3054.
- ² Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
- ³ Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-194.
- ⁴ Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:447-4525.
- ⁵ Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593-16016.

- ⁶ Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605-613.
- ⁷ Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-14888.
- ⁸ Brosa M, Rubio-Terres C, Farr I, et al. Cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin in the secondary prevention of acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:979-9879.
- ⁹ Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events [unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction]. *Circulation* 1998; 97:1702-170710.
- ¹⁰ Detournay B, Huet X, Fagnani F, et al. Economic evaluation of enoxaparin sodium versus heparin in unstable angina. A French sub-study of the ESSENCE trial. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:83-8911.
- ¹¹ Kaul P, Armstrong PW, Cowper PA, et al. Economic analysis of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) study: costs of reperfusion strategies in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149:637-64412.
- ¹² Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:645-68113.
- ¹³ Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of fondaparinux in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics* 2009; 27:585-59514.
- ¹⁴ Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular

- Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:e215-36715.
- 15 Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-221616.
 - 16 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-223017.
 - 17 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, 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* 2013; 61:e78-e14018.
 - 18 Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1482-149019.
 - 19 Schwenkglens M, Toward TJ, Plent S, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2012; 98:544-55120.
 - 20 Kessler DP, Kroch E, Hlatky MA. The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2011; 162:494-500 e49221.
 - 21 Puymirat E, Cohen S, Vedrenne G, et al. Cost analysis of bivalirudin versus reference anticoagulants without GP IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in routine clinical practice. *Pompidou registry. Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 201222.
 - 22 Latour-Perez J, Navarro-Ruiz A, Ridao-Lopez M, et al. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value Health* 2004; 7:52-6023.
 - 23 Badia X, Bueno H, Gonzalez Juanatey JR, et al. [Short-and long-term cost-effectiveness analysis of adding clopidogrel to standard therapy in acute coronary syndrome patients in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1385-139524.
 - 24 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-201525.
 - 25 Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121:71-7926.

- ²⁶ Davies A, Bakhai A, Schmitt C, et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey. *J Med Econ* 2013;27.
- ²⁷ Hill RA, Chung H, George E, et al. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention: NICE technology appraisal guidance. *Heart* 2010; 96:1407-140828.
- ²⁸ Nikolic E, Janzon M, Hauch O, et al. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2013; 34:220-228.

GESTIÓN DE RECURSOS EN EL SCA

Antoni Sicras Mainar

*Dirección de Planificación y Recursos, Badalona Serveis Assistencials, SA.
(Barcelona)*

Resumen

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados, originando una importante utilización de los recursos sanitarios. En este sentido el síndrome coronario agudo ([SCA], infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST [infarto agudo de miocardio no Q], y la angina inestable) son la manifestación clínica final de un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular puesto en marcha por diferentes agentes que causan daño en el endotelio. Estos pacientes representan un espectro heterogéneo con distintos niveles de riesgo y pronóstico de la enfermedad. El manejo clínico incluye aspectos como la evaluación inicial, la confirmación del diagnóstico y evaluación del riesgo, una estrategia invasiva, la selección de las modalidades de revascularización, el alta hospitalaria y el seguimiento posterior de los pacientes. No obstante, cabe destacar que a pesar de la existencia de numerosas guías de práctica clínica (nacionales e internacionales), existe una variabilidad importante en la adherencia a estas recomendaciones.

El impacto potencial en términos de mortalidad y morbilidad de las medidas tomadas en el periodo inmediatamente posterior a la oclusión coronaria, tanto fuera del hospital como en la llegada del paciente al mismo, justifican el desarrollo de un plan integral de atención a los pacientes con SCA. Por tanto, las mejores medidas coste-efectivas se centran en reducir la mortalidad precoz, las complicaciones graves y/o los retrasos en la administración de la reperfusión; y posiblemente en aumentar la proporción de angioplastia primaria y/o la utilización de la coronariografía, por citar algunos ejemplos. En pocas enfermedades, como en el SCA, se puede esperar tanta repercusión clínica de las mejoras en organización y logística. El SCA constituye un importante problema de salud y representa una de las principales prioridades en las políticas sanitarias de la mayor parte de los países, ocasionando un elevado coste sanitario. Los estudios disponibles sobre el uso de los recursos y sus costes se centran en la evaluación

económica de medicamentos, técnicas o determinadas estrategias de intervención, y hay muy pocos estudios sobre el coste real de la enfermedad. A pesar de la gran variabilidad existente en la cuantificación del coste de la enfermedad, los costes más destacados corresponden a los días de hospitalización (ingresos y reingresos posteriores). Con estos datos, parece evidente la importancia de la prevención primaria, y de realizar intervenciones más agresivas en prevención secundaria, tal como recomiendan las sociedades científicas.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados, originando una importante utilización de los recursos sanitarios^{1,2}. En España, la mortalidad por accidente cerebrovascular en comparación con otros países industrializados se encuentra en una posición intermedia, mientras que por enfermedad coronaria es menor. La tasa de incidencia anual de enfermedad coronaria, también muestra una situación favorable respecto a otros países³⁻⁴.

El síndrome coronario agudo ([SCA], infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST [infarto agudo de miocardio no Q], y la angina inestable) son la manifestación clínica final de un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular puesto en marcha por diferentes agentes que causan daño en el endotelio. La rotura o la erosión de la placa aterosclerótica vulnerable provocan la trombosis y la aparición del SCA, con una importante respuesta inflamatoria local y sistémica. La presentación clínica de los diferentes SCA depende de la extensión y duración de la isquemia secundaria a la obstrucción del flujo coronario⁵. Por tanto, los términos de SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST) y SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST) deben distinguirse para estratificar y planificar el manejo del paciente⁶.

En Europa, los registros existentes estiman que la incidencia anual de admisiones hospitalarias por SCASEST está en alrededor de 3 cada 1.000 habitantes³. En este sentido, la mortalidad hospitalaria es más alta en los pacientes con SCACEST que en pacientes con SCASEST (el 7 y el 5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad de ambos cuadros son muy parecidas (el 12 y el 13%, respectivamente)⁷.

La cardiopatía isquémica ocasiona muchas muertes (31% del total; un 40% en varones y un 24% en mujeres), con una tasa de morbilidad hospitalaria del 352/100.000 habitantes (493/100.000 varones y 215/100.000 mujeres). Se estima que el 16,5% de los años potenciales de vida perdidos por muertes antes de los 70 años de edad son debidos a la enfermedad cardiovascular.

Las tendencias nos indican que debido al envejecimiento progresivo de la población y a los constantes avances en el manejo de la enfermedad, aparecerá un aumento de la morbilidad hospitalaria con una reducción de la mortalidad, repercutiendo en una progresiva demanda asistencial⁷⁻¹¹.

Prioridades en la prevención

Prevención primaria

En prevención primaria (antes de la aparición del SCA) deben potenciarse las estrategias dirigidas a reducir al mínimo el consumo de tabaco, aumentar la actividad física, reforzar los hábitos alimenticios y moderar el consumo de alcohol. En esta estrategia poblacional existen algunos colectivos de especial prioridad en la intervención, entre estos estarían: *a)* los niños en general, *b)* las mujeres fumadoras, *c)* los pacientes con enfermedad arteriosclerótica establecida, y/o *d)* las personas sin diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica, pero expuestas a un alto riesgo de sufrirla por presentar una combinación de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, etc.)¹².

Prevención secundaria

En prevención secundaria (después de la aparición del SCA), las estrategias de intervención van dirigidas a la estabilización de la placa, es decir, a reducir su carga inflamatoria, el riesgo de rotura y la posterior trombosis. Además, las numerosas evidencias disponibles ponen de manifiesto la importancia del control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), el cambio de estilo de vida y las acciones farmacológicas (aspirina, estatinas, IECAs) en la prevención de las complicaciones aterotrombóticas¹²⁻¹³. En este aspecto, algunos de los principales ensayos clínicos realizados con estatinas en el SCA, como el MIRACL¹⁴, PROVEIT-TIMI-22¹⁵ o el A to

Z (faseZ)¹⁶ ponen de manifiesto que los beneficios de una terapia intensiva con estatinas son hasta cierto punto independientes de los valores basales de colesterol. Estos resultados han influido en las últimas guías americanas (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)¹⁷, que recomiendan valores <70 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo, como los que han presentado un SCA. Cabe destacar que en estos pacientes, y con el objetivo de mejorar su calidad de vida, se complementa con Programas de Rehabilitación Cardíaca; que incluyen pautas de adecuación física, psicológicas y de control de los factores de riesgo. Diversos estudios han demostrado su efectividad, tanto en términos del regreso al trabajo, como de disminución de la morbimortalidad de los pacientes. La primera fase de estos programas se inicia durante la estancia hospitalaria (movilización precoz de las diferentes articulaciones, ejercicios respiratorios y actuación psicológica)¹⁸.

Coordinación entre distintos niveles asistenciales en la prevención

Además, para mejorar la prevención es indispensable que existan programas multifactoriales y una coordinación adecuada entre los profesionales sanitarios que deben ocuparse de estos pacientes en las distintas etapas de seguimiento. Así lo recomiendan las sociedades científicas europeas¹⁹. La coordinación entre el estamento hospitalario y el extrahospitalario, que seguirá al paciente de forma ambulatoria (consulta del hospital, cardiólogo extrahospitalario, médico de atención primaria, diplomados en enfermería u otros profesionales de la salud), deberá ser lo más estrecha posible. Por otro lado, la información y educación del paciente y de sus familiares tiene una importancia también primordial. En algunos países, entre ellos el nuestro, se han puesto en marcha programas de cuidado compartido y continuado de estos pacientes, que tienen por objeto conseguir un mejor cumplimiento de la prevención secundaria²⁰.

Manejo de los pacientes con SCA

Estos pacientes representan un espectro heterogéneo con distintos niveles de riesgo y pronóstico de la enfermedad. Es importante señalar, que algunos hallazgos específicos obtenidos en pacientes individuales pueden dar lugar a desviaciones de la estrategia propuesta. Por tanto, para cada paciente se debe tomar una decisión individual que tenga en cuenta sus antecedentes personales, su estado clínico actual, los hallazgos obtenidos en la evaluación inicial

durante el primer contacto y las opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles^{12,13,19}.

Evaluación inicial

En la mayoría de las ocasiones el dolor torácico o las intomatología inicial van a conducir al paciente a buscar una demanda médica. En este sentido, las unidades especializadas de dolor torácico son las que deberían proporcionar la mejor atención²⁰. Los dos objetivos primordiales de las unidades de dolor torácico son la detección temprana y efectiva del SCA y la identificación de los pacientes de bajo riesgo que pueden ser tratados de forma ambulatoria. La necesidad de su creación se apoya en diversas razones de carácter clínico, pero especialmente económicas. Los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con dolor torácico suponen una proporción importante del volumen de urgencias y su atención aún dista de ser óptima: el 8% son dados de alta sin que se diagnostique el SCA que en realidad presentan, y en un 60% de los ingresos hospitalarios por dolor torácico finalmente se demuestra que no padecían un SCA²¹⁻²².

Confirmación del diagnóstico y evaluación del riesgo

Después de que el paciente sea correctamente diagnosticado (SCASEST, SCA-CEST) se debe iniciar los tratamientos intravenosos y orales de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas. El tratamiento del paciente individual se debe hacer a medida y de acuerdo con la evaluación del riesgo de posteriores episodios, que debe evaluarse también de forma precoz en el momento de la presentación inicial, y también luego si hay síntomas persistentes o repetitivos, según la información adicional obtenida de la bioquímica clínica o las técnicas de imagen²¹. La evaluación del riesgo es un componente importante del proceso de toma de decisiones y está sujeto a una constante reevaluación. Incluye la evaluación tanto del riesgo isquémico como del riesgo hemorrágico. Durante esta etapa se debe tomar la decisión de si el paciente debe someterse o no a cateterismo²²⁻²³.

Estrategia invasiva

El cateterismo cardíaco está recomendado para prevenir complicaciones precoces o mejorar el resultado clínico a largo plazo. En consecuencia, se tiene que decidir la necesidad de una intervención invasiva y el momento más adecuado para

hacerla de acuerdo con la gravedad del riesgo según tres categorías: estrategia conservadora, estrategia invasiva precoz o estrategia invasiva urgente^{19,22,24}.

Modalidades de revascularización

Si la angiografía coronaria no muestra lesiones coronarias críticas, se debe derivar a los pacientes a tratamiento médico²⁵⁻²⁶. El diagnóstico de SCASEST puede reconsiderarse, y se debe prestar especial atención a otras posibles razones que expliquen la aparición de los síntomas antes de dar el alta hospitalaria. No obstante, la ausencia de lesiones coronarias críticas no excluye el diagnóstico en los casos en que la presentación clínica indicaba dolor torácico y los biomarcadores dieron positivo^{19,22}.

Alta hospitalaria y seguimiento

En los SCA, el diagnóstico y la estratificación del riesgo están estrechamente ligados. Durante el proceso diagnóstico de los SCA y la exclusión de diagnósticos diferenciales, el riesgo se evalúa repetidamente y sirve como guía para el manejo terapéutico^{19,22}. En el SCA la mayoría de los episodios adversos ocurren en la fase precoz, el riesgo de IM o muerte permanece elevado durante varios meses²⁷⁻²⁸. El alta hospitalaria depende de los hallazgos clínicos y angiográficos. Es necesario realizar una modificación intensa de los factores de riesgo en todos los pacientes después del diagnóstico del SCA, especialmente en colectivos o enfermedades específicas (ancianos, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia y/o sujetos con arterias coronarias normales)^{1,12,22}.

Variabilidad de la práctica clínica

Cabe destacar que a pesar de la existencia numerosas guías de práctica clínica (nacionales e internacionales), existe una variabilidad importante en la adherencia a las recomendaciones de las guías, tanto dentro de un mismo país como entre países. Hay variaciones en el uso de procedimientos diagnósticos y en la aplicación de la estratificación del riesgo. De manera similar, hay grandes diferencias en el uso de tratamientos médicos e intervencionistas y en la selección de pacientes para estrategias terapéuticas específicas²⁸⁻³⁰. Estas variaciones en la aplicación de las estrategias basadas en la evidencia conllevan diferencias en el resultado clínico, y también en el uso de los recursos sanitarios. Estas diferencias se pueden atribuir a factores relacionados con el pacien-

te, pero sobretudo a la política sanitaria del país, y específicamente al sistema de gestión de los proveedores sanitarios y a los propios profesionales²⁹. Además, existen diversos estudios de práctica clínica habitual que demuestran que el cumplimiento de las medidas orientadas al manejo y prevención en los pacientes que han sufrido un SCA es insuficiente y, por tanto, que aún queda margen de mejora^{19,21}. El estudio EUROASPIRE II demostró que, a los 6 meses de seguimiento, el 53% de los hipertensos aún mantenían cifras elevadas de presión arterial y que el 58% tenían un colesterol total elevado³¹. Otros estudios ponen de manifiesto que algunos de los tratamientos recomendados por las guías en el SCA están infrutilizados, y que el porcentaje de pacientes controlados es moderado-bajo³²⁻³⁵. En este aspecto, las tasas de angioplastia primaria y la utilización de la coronariografía en nuestro país son inferiores a las de otros países de nuestro entorno. También, destaca la variabilidad entre hospitales observada en el estudio PRIAMHO II en terapias de indicación universal, como la reperusión primaria, la aspirina, los bloqueadores beta y los IECA³⁶. Las recomendaciones incluidas en las guías de las sociedades científicas están clasificadas según el grado de evidencia científica y eficacia clínica, por lo que su aplicación a la práctica diaria no debería presentar dificultades; sin embargo, los resultados contradicen esta hipótesis. Seguramente se tendría que transmitir a los pacientes la idea del beneficio que suponen estas intervenciones (adherencia al tratamiento farmacológico), además de mejorar la coordinación entre los dispositivos de atención primaria y el centro de referencia de atención especializada (coordinación).

La preocupación por la escasez de recursos y el elevado coste de la atención sanitaria, así como la necesidad de aplicar los avances de forma racional y científica, ha dado origen a la medicina basada en la evidencia. Las sociedades científicas contribuyen mediante la publicación de guías de tratamiento (*guidelines*) y consensos a este proceso de racionalización. Sin embargo, a pesar de sus esfuerzos, la forma de diagnosticar y tratar una determinada enfermedad varía ampliamente de un país a otro, e incluso dentro del mismo entorno. Los factores que determinan esta variabilidad son múltiples, incluyendo el nivel científico de un determinado servicio, el interés de sus médicos, su formación y la infraestructura de la que dispongan^{13,20,22}.

Accesibilidad al centro hospitalario

Servicio de Urgencias

El dolor torácico es la expresión clínica más típica del SCA, pero también la causa más frecuente de presentación de los enfermos en la Urgencia hospitalaria. Alrededor del 5-20% de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de un hospital lo hacen por dolor torácico. En este sentido, será esencial la discriminación rápida entre los enfermos que presentan dolor por isquemia miocárdica y aquellos que lo presentan por otras causas³⁷⁻³⁸. Los retrasos en llegar a urgencias y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento revascularizador son esenciales y pueden repercutir en la evolución del paciente con SCA. Por tanto, la estabilización de los retrasos es un aspecto preocupante, si bien se trata de un tema complejo en el que inciden factores diversos, como la educación sanitaria, la organización del sistema de emergencias y la coordinación intrahospitalaria³⁹⁻⁴⁰.

Unidad Coronaria de Cuidados Intermedios

Los datos obtenidos del SCA en nuestro país nos indican que una proporción importante de pacientes recibe una atención subóptima, en parte debido a una organización inadecuada de los recursos asistenciales o a la falta de estos la necesidad, la estructura y la organización de las Unidades Coronarias de Cuidados Intermedios. Estas unidades surgieron de la necesidad de corregir estos aspectos y gestionar con eficiencia unos recursos escasos y de elevado coste. Sus objetivos son: a) proporcionar a cada paciente el grado de cuidados que requiere; b) optimizar los recursos estructurales, técnicos y humanos, y c) facilitar el continuo asistencial y el gradiente de cuidados⁴¹⁻⁴².

El impacto potencial en términos de mortalidad y morbilidad de las medidas tomadas en el periodo inmediatamente posterior a la oclusión coronaria, tanto fuera del hospital como en la llegada del paciente al mismo, justifican el desarrollo de un 'plan integral de atención' a los pacientes con SCA⁴³.

Farmacoeconomía

La farmacoeconomía es una aplicación de la economía de la salud, focalizada en el campo de la evaluación económica de los medicamentos⁴⁴. Los estudios de farmacoeconomía nos pueden permitir conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas utilizables para tratar las distintas enfermedades, y, por lo tanto, nos ayudarán a determinar qué mejores opciones terapéuticas deberían emplearse de forma rutinaria⁴⁵. Por tanto, también se podría definir como la relación existente entre las posibles complicaciones clínicas (mortalidad, insuficiencia cardíaca, etc.) y sus efectos económicos (coste en la gestión de estos eventos) que podrían haberse evitado mediante un adecuado control del SCA en todas y cada una de las facetas comentadas con anterioridad⁴⁶.

Disponemos de distintos diseños de estudios de farmacoeconomía: análisis de coste-beneficio, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de minimización de costes y estudios de coste de la enfermedad⁴⁵. Las medidas que han demostrado tener mayor eficacia sobre la reducción de la morbimortalidad del SCA han sido la abstención completa de tabaco, el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial, los Programas de Rehabilitación Cardíaca y, sobre todo, el control eficaz de los lípidos plasmáticos^{20,22}. Por tanto, las mejores medidas coste-efectivas se centran en reducir la mortalidad precoz, las complicaciones graves y/o los retrasos en la administración de la reperfusión; y posiblemente en aumentar la proporción de angioplastia primaria y/o la utilización de la coronariografía, por citar algunos ejemplos²⁴. En pocas enfermedades, como en el SCA, se puede esperar tanta repercusión clínica de las mejoras en organización y logística.

Uso de los recursos y coste del SCA

Ante este escenario, el SCA constituye un importante problema de salud y representa una de las principales prioridades en las políticas sanitarias de la mayor parte de los países, ocasionando un elevado coste sanitario. Los estudios disponibles sobre el uso de los recursos y sus costes se centran en la evaluación económica de medicamentos, técnicas o determinadas estrategias de intervención⁴⁷, y hay muy pocos estudios sobre el coste real de la enfermedad. No obstante, sin una adecuada estandarización de las metodologías en cuanto a las características de los pacientes, así como en el número y medida de las varia-

bles estudiadas, los resultados de los costes del SCA deben de interpretarse con prudencia obligándonos a ser cautelosos en la validez externa de los resultados.

Uso de los recursos

Etemad⁴⁸, en un estudio observacional de carácter retrospectivo realizado en Estados Unidos sobre un total de 13.731 pacientes (51,7% con angina inestable; 39,6% con infarto; 8,7% con ambos), puso de manifiesto que los procedimientos de revascularización fueron los mayores predictores del coste. En otro estudio de diseño similar realizado en nuestro país⁴⁹ (N=1.020), los costes de hospitalización representaron el 63% de los costes totales; los costes directos constituyeron el 87% (atención primaria: 20%; atención especializada: 67%); mientras que la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares a los dos años fue del 16%. Johnston⁵⁰, en una selección de pacientes hospitalizados por SCA (N=30.200) observó importantes costes directos e indirectos para estos pacientes; destacando también que los reingresos hospitalarios son comunes y representan una gran parte del coste. Shetty⁵¹, a partir de los datos de 15.508 pacientes, comparando casos incidentes con prevalentes de SCA, observó que los casos recurrentes presentan más duración de la estancia hospitalaria y una mayor probabilidad de revascularización, ocasionando mayores costes sanitarios; mientras que los costes en medicamentos únicamente representaron el 8,3%. Los autores recomendaron un mayor seguimiento de las guías de tratamiento para mejorar los resultados en el seguimiento de los pacientes.

Costes sanitarios y no sanitarios

El coste del SCA desde una perspectiva social efectuado por Wieser⁵² en Suiza (N=14.955 pacientes), observó una estancia media hospitalaria de 9,1 días/paciente; con unos costos directos estimados de 630 millones de francos suizos, y de 462 millones para las aseguradoras de salud. En este estudio los costes directos fueron mayores en los pacientes con SCACEST (45,8%). El estudio de Sicras⁴⁹ evidenció que el coste total de la atención de los pacientes con SCA fue de 14,7 millones de euros. El coste medio por paciente nuevo frente al recurrente fue de 22.750 euros frente a 12.350 euros; y el promedio/unitario de los costes totales fue de 14.069,2 euros (SCACEST: 14.445 euros y SCASEST: 13.458,1 euros). Los datos del estudio también mostraron que los pacientes diabéticos (N=386) en comparación con los no diabéticos, presentaron un mayor promedio unitario del coste total (14.882,5 euros frente a 13.571,2 euros). Los resultados de Johnston⁵⁰,

constataron un coste medio incremental de 40.671 dólares. Arnold⁵³, utilizando datos del estudio MERLIN-TIMI 36, evaluó la asociación entre el grado de angina después de un SCA y utilización de los recursos de 5.460 pacientes durante un periodo de 8 meses. La frecuencia de las anginas se clasificaron como ninguna (2.739 pacientes), mensual (1.608 pacientes), semanal (854 pacientes) y diaria (259 pacientes), y los costes fueron de 2.928 dólares, 3.909 dólares, 4,558 dólares y 6.949 dólares, respectivamente. Las diferencias entre los costes se debieron principalmente a mayores tasas de hospitalización y de revascularización coronaria.

Por otra parte, Taylor⁵⁴ estimó los costes de los medicamentos prescritos, las intervenciones realizadas y los costes de la hospitalización durante el primer año de seguimiento del SCA. Los países examinados fueron Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España. Los costes más destacados fueron los relacionados con las estancias hospitalarias y los procedimientos de revascularización; la medicación representó el 14-25% del coste directo. Las estimaciones del coste total fueron de 1,9 millones de euros en el Reino Unido; 1,3 en Francia; 3,3 en Alemania; 3,1 millones en Italia y 1,0 en España. El promedio del coste/unitario osciló entre los 7.009 euros (Reino Unido) y los 12.086 euros (Italia).

Bakhai⁵⁵, en un estudio observacional prospectivo de un año de duración, observó que los costes directos fueron más elevados en los pacientes con complicaciones (infarto, accidente cerebrovascular, angina inestable, revascularización urgente o insuficiencia cardíaca aguda; 14%) que los que no las presentaron (8.988 libras frente a 5.809 libras). Los autores concluyeron que el riesgo de padecer un nuevo evento clínico durante el año siguiente a un SCA, el elevado entre los pacientes europeos, ocasionando un mayor consumo de recursos sanitarios y costes asociados. Zhao⁵⁶ comparó las diferencias en el coste de salud y la utilización de recursos del SCA según la presencia o ausencia de diabetes mellitus, durante un año. De los 12.502 pacientes estudiados, el 24% tenían antecedentes de diabetes. Estos pacientes tenían mayores costes sanitarios totales (35.400 dólares frente a 24.080 dólares), especialmente en hospitalización (32.577 dólares frente a 29.150 dólares). Los autores evidenciaron los elevados costes que ocasiona el SCA.

En todos los estudios revisados los costes más destacados corresponden a los días de hospitalización y a los reingresos posteriores. En este colectivo de pacientes los costes en incapacidad laboral son escasos, en parte por que son pacientes que presentan una media de edad alta, que sitúa a la mayoría en situación laboral no activa, por lo que las pérdidas de productividad no son elevadas, si se

compara con otras enfermedades. También es posible que se produzcan bajas de corta duración (inicios de tratamiento o descompensaciones) que no se registren en los partes de incapacidad laboral. Las evidencias disponibles en este terreno de los costes, son aún escasas⁴⁹. Además, el éxito de la atención a largo plazo de los pacientes que han sufrido un SCA debería basarse en intervenciones de equipos pluridisciplinarios que promuevan intervenciones efectivas en las que los pacientes estén altamente comprometidos en su autocuidado, de los factores psicosociales y de la incapacidad de sus secuelas, con la finalidad de realizar un abordaje integral curativo y sobretodo preventivo.

Conclusiones

El SCA causa un elevado consumo de recursos y costes sanitarios totales. En todos los estudios revisados se observa una elevada incidencia de morbimortalidad existiendo un cierto margen de mejora clínica. La coordinación entre distintos niveles asistenciales en la prevención es esencial. A pesar de la gran variabilidad existente en la cuantificación del coste de la enfermedad, los costes más destacados corresponden a los días de hospitalización (ingresos y reingresos posteriores). Con estos datos, parece evidente la importancia de la prevención primaria, y de realizar intervenciones más agresivas en prevención secundaria, tal como recomiendan las sociedades científicas.

Bibliografía

- ¹ World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risk, promoting healthy life. Geneve: World Health Organization; 2002.
- ² Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Coste de la hipertensión arterial según grados de morbilidad en atención primaria. *Med Clin (Barc)*.2009;133:290-295.
- ³ Negi S, Anand A. Atherosclerotic coronary heart disease-epidemiology, classification and management. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:257-61.
- ⁴ Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Alvarez R, Marín A; investigadores del estudio ZACARIS. Coronary disease risk attribu-

- table to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-6.
- 5 Fleischmann KE, Zègre-Hemsey J, Drew BJ. The new universal definition of myocardial infarction criteria improve electrocardiographic diagnosis of acute coronary syndrome. *J Electrocardiol*. 2011;44:69-73.
 - 6 Findlay IN, Cunningham AD. Definition of acute coronary syndrome. *Heart*. 2005;91:857-9.
 - 7 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*. 1998;80:40-4.
 - 8 Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-515.
 - 9 Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-346.
 - 10 García J, Elosúa R, Tormo MJ, Audicana C, Zurriaga O, Segura A, et al. Mortalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *MedClin (Barc)* 2003;121:606-12.
 - 11 Lorgis L, Zeller M, Beer JC, Lagrost AC, Buffet P, L'Huillier I, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome in Europe. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2007;56 Suppl 1:S2-7.
 - 12 Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al; The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):776S-814S.
 - 13 López BL, Arós BF, Lidón Corbí RM, Cequier FA, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
 - 14 Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108:1560-6.
 - 15 Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipids lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.

- ¹⁶ De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott S, Lewis E, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
- ¹⁷ National Cholesterol Education Program – Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- ¹⁸ Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Future Cardiol*. 2012;8:729-51.
- ¹⁹ Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; European Atherosclerosis Society; International Society of Behavioural Medicine; European Stroke Organisation; European Society of Hypertension; European Association for the Study of Diabetes; European Society of General Practice/Family Medicine; International Diabetes Federation Europe; European Heart Network. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:585-667.
- ²⁰ Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Alvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al.; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish adaptation. *Rev Clin Esp*. 2009;209:279-302.
- ²¹ Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, Cabadés O'Callaghan A, Iglesias Gárriz I, Jiménez Nacher JJ, et al; Grupo de Trabajo ad hoc de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:143-54.
- ²² Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFaden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-32.

- ²³ Lim MY, Pruthi RK. Outcomes of management of acute coronary syndrome in patients with congenital bleeding disorders: a single center experience and review of the literature. *Thromb Res.* 2012;130:316-22.
- ²⁴ Cohen M, Diez JE, Levine GN, Ferguson JJ 3rd, Morrow DA, Rao SV, Zidar JP; ACC; AHA. Pharmacoinvasive management of acute coronary syndrome: incorporating the 2007 ACC/AHA guidelines: the CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report-III. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:525-38.
- ²⁵ Bangalore S, Faxon DP. Coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: does every culprit lesion require revascularization?. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12:330-7.
- ²⁶ Menegato A, Galli M. Timing and modality of control after acute coronary syndrome treated with revascularization: some reflections. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;66:142-6.
- ²⁷ Boden H, van der Hoeven BL, Karalis I, Schlij MJ, Jukema JW. Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment. *J Intern Med.* 2012;271:521-36.
- ²⁸ Brieger D. Antithrombotic strategies to reduce adverse clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2012;110:1200-6.
- ²⁹ Miller KL, Pollack CV Jr, Peterson ED. Moving from evidence to practice in the care of patients who have acute coronary syndrome. *Cardiol Clin.* 2006;24:87-102.
- ³⁰ Astley CM, Tonkin AM, Mahar LJ, Davidson PM, Boyden AN, Brieger DB et al. Clinical effectiveness in everyday practice: improving outcomes for all patients through a national acute coronary syndrome data collaborative. *Intern Med J.* 2011;41:206-10.
- ³¹ Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001;357:995-1001.
- ³² Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:807-11.
- ³³ 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.* 2008;61:803-16.

- ³⁴ Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español. Estudio DESCARTES. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:242-50.
- ³⁵ Shehab A, Al-Dabbagh B, Alhabib KF, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Sulaiman K, et al. Gender Disparities in the Presentation, Management and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients: Data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *PLoS One*. 2013;8:e55508.
- ³⁶ Arós F, Cuñat J, Loma-Orsorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al; PRIAMHO II Study. Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
- ³⁷ Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*. 2000;35:449-61.
- ³⁸ López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización(2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
- ³⁹ Trupp RJ, Sieck SG. Society of chest pain centers: building better value into healthcare. *Crit PathwCardiol*. 2012;11:160-2.
- ⁴⁰ Peacock WF, Fonarow GC, Ander DS, Collins SP, Gheorghia de M, Kirk JD, et al. Society of Chest Pain Centers recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient-parts 1-6. *Acute Card Care*. 2009;11:3-42.
- ⁴¹ Alonso JJ, Sanz G, Guindo J, García-Moll X, Bardají A, Bueno H; Grupo de Estudio sobre las Unidades Coronarias de Cuidados Intermedios. Unidades coronarias de cuidados intermedios: base racional, infraestructura, equipamiento e indicaciones de ingreso. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:404-14.
- ⁴² Mafri A. Risk management in coronary care units. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2007;8(5 Suppl1):46S-52S.
- ⁴³ Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernaud C, Annemans L, Van de Werf F. EPI-COR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2013;165:8-14.
- ⁴⁴ Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *MEDIFAM*. 2001;11:147-55.
- ⁴⁵ Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *MedClin (Barc)*. 1994;103:143-9.
- ⁴⁶ Drummond M, Jönsson B, Rutten F. The role of economic evaluation in the pricing and reimbursement of medicines. *Health Policy*. 1997;40:199-215.

- ⁴⁷ Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens J, Leaviss J, Al Khalaf M, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *HealthTechnol Assess.*2013;17:1-188.
- ⁴⁸ Etemad LR, McCollam PL. Predictors of high-cost managed care patients with acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin.*2005;21:1977-84.
- ⁴⁹ Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. *Rev Clin Esp.* 2011;211:560-71.
- ⁵⁰ Johnston SS, Curkendall S, Makenbaeva D, Mozaffari E, Goetzel R, Burton W, Maclean R. The direct and indirect cost burden of acute coronary syndrome. *J Occup Environ Med.* 2011;53:2-7.
- ⁵¹ Shetty S, Halpern R, McCollam PL. Cost of care for new versus recurrent acute coronary syndrome patients. *J Med Econ.* 2008;11:81-99.
- ⁵² Wieser S, Rütthemann I, De Boni S, Eichler K, Pletscher M, Radovanovic D, et al. Cost of acute coronary syndrome in Switzerland in 2008. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13655.
- ⁵³ Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, Cohen DJ, Mahoney EM, Braunwald E, Chan PS. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:344-53.
- ⁵⁴ Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:495-503.
- ⁵⁵ Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, Zeymer U; APTOR Trial Investigators. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. *J Interv Cardiol.* 2012;25:19-27.
- ⁵⁶ Zhao Z, Zhu B, Anderson J, Fu H, LeNarz L. Resource utilization and health-care costs for acute coronary syndrome patients with and without diabetes mellitus. *J Med Econ.* 2010;13:748-59.

Contenidos audiovisuales

Como colofón al trabajo colaborativo desarrollado durante meses, el director y los coordinadores del 'Proyecto WikiSCA' han participado en una serie de tertulias en las que se profundiza sobre los contenidos de los siete capítulos del libro.

Presentación del 'Proyecto WikiSCA': epidemiología, factores de riesgo y prevención cardiovascular



Dra. Inés Margalet. Directora Dpto. Médico y de Registros de AstraZeneca España

Dr. José A. Barrabés. Unidad de Cuidados Cardiológicos Críticos. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Jaume Marrugat. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Barcelona

La reperfusión en el IAMEST y atención del paciente con SCASEST



Dr. Javier Goicolea Ruigómez. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid)

Dra. Magda Heras Fortuny. Hospital Clinic (Barcelona)

Nuevos antitrombóticos en el tratamiento del SCA



Dr. Juan Miguel Ruiz-Nodar. Hospital General Universitario de Alicante

Dr. Francisco Marín Ortuño. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Dr. Antonio Tello Montoliu. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Papel de las técnicas de imagen en la evaluación de pacientes con SCA, manejo del paciente al alta y farmacoeconomía del manejo del SCA



Dr. Gonzalo Barón y Esquivias. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dr. Roman Arnold. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Dr. Luis Rodríguez Padial. Complejo Hospitalario de Toledo

También es posible visionarlos en la web <http://wikisca.secardiologia.es>

Ebook realizado por:



Con la colaboración de:

