

Documento de **CONSENSO** sobre salud vascular

Junio 2019

Con el aval de:



Con la colaboración de:

Documento de **CONSENSO**
sobre salud vascular

Junio 2019

Coordinador:

Dr. Francisco Zaragozá, catedrático de Farmacología en la Universidad de Alcalá.

Autores:

- **Dr. Juan José Gómez Doblas**, director del Área del Corazón del Hospital Xanit Internacional.
- **Dr. José Ramón González-Juanatey**, jefe de servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Santiago de Compostela. CIBERCV
- **Dr. Álvaro Hidalgo**, Grupo de investigación economía de la salud y Gestión Sanitaria, Universidad de Castilla La Mancha.
- **Dr. Josep M Piqué**, director general del Servicio Andorrano de Atención Sanitaria.
- **Dr. Vicent Rimbau**, jefe de Cirugía Vasculat del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico de Barcelona.
- **Dña. Maite San Saturnino**, presidenta de Cardioalianza.
- **Dra. Carmen Suárez**, jefa de Servicio de Medicina Interna del Hospital de La Princesa.
- **Dra. Lucinda Villaescusa**, Profesora Titular de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá.
- **Dr. José Vivancos**, jefe de servicio de Neurología del Hospital de La Princesa.

Índice del documento

Introducción (Dr. Zaragoza)	7
1. Eventos vasculares y principales patologías que los provocan (Dr. José Ramón González-Juanatey, Dr. Juan José Gómez Doblas, Dr. Vicente Riambau y Dr. José Vivancos)	9
1.1 Enfermedad arterial coronaria (Dr. Juan José Gómez-Doblas)	9
1.2 Ictus (Dr. José Vivancos)	13
1.3 Enfermedades arteriales periféricas (Dr. Vicent Riambau)	17
2. Prevención de los eventos vasculares mediante el control de los factores de riesgo (Dra. Carmen Suárez)	21
3. Población de alto riesgo vascular. Tipos de pacientes y paciente polivascular (Dra. Carmen Suárez)	25
4. Situación actual y necesidades no cubiertas a nivel farmacológico (Dra. Lucinda Villaescusa)	29
5. Contribución de los anticoagulantes orales de acción directa en la protección vascular (Dr. Juan José Gómez-Doblas y Dr. José Ramón González-Juanatey)	37
6. Impacto económico de los eventos vasculares y el valor de su prevención. (Dr. Álvaro Hidalgo y Dr. Josep M Piqué)	41
7. Impacto de la enfermedad vascular en la vida de los pacientes (D ^a Maite San Saturnino)	51
8. Organización de la atención a la enfermedad crónica (Dr. Josep M Piqué)	57
9. Referencias	60

Introducción

Dr. Francisco Zaragoza,

Catedrático de Farmacología en la Universidad de Alcalá

El mundo de la farmacoterapia avanza a pasos agigantados, pero lo hace en muchas ocasiones siguiendo las corrientes que van marcando la necesidad de llenar diferentes vacíos en los tratamientos, evidenciados por los estudios fisiopatológicos.

En la investigación de los medicamentos, se busca una innovación disruptiva, es decir, la introducción de productos que solucionen claramente una situación patológica para la que, hasta ese momento, no había más que pequeñas aportaciones. Pero, como no siempre se tiene la fortuna de que los hallazgos sean de esta naturaleza, se intenta aportar algún valor añadido, como puede ser una mayor actividad, un mejor acceso al órgano diana, una menor toxicidad, una adherencia mejorada y, si es posible, una nueva indicación.

Esto último es especialmente importante en la patología vascular. Efectivamente, en lo referente a los eventos vasculares, la enfermedad aterotrombótica está constituyendo el centro de atención de los investigadores, tanto en la prevención como en la investigación de fármacos que aporten un apreciable valor incremental.

En el documento que se presenta, se considera fundamentalmente la enfermedad vascular, como algo más genérico que la patología cardiovascular y, además, se hace especial hincapié en las medidas preventivas, como acabamos de afirmar.

En relación con el manejo de fármacos, recientemente se ha venido utilizando la asociación de anticoagulantes antivitamina-K con antiagregantes plaquetarios en patología vascular, además de los tratamientos hipolipemiantes y antidiabéticos o antihipertensivos, en su caso. Pero, es incuestionable que la introducción de los fármacos anticoagulantes de acción directa, ha constituido un hito importantísimo en la terapia vascular. Su actuación específica sobre el factor Xa o sobre la trombina garantiza, desde su diseño, una actuación con menos colateralidades, algo que la clínica se ha encargado de corroborar. El foco de atención de estos medicamentos se ha ido centrando, hasta ahora, en la enfermedad arterial coronaria, pero seguían existiendo necesidades terapéuticas sin cubrir.

En efecto, los pacientes con enfermedad arterial periférica, que con frecuencia presentan arteriosclerosis generalizada, tienen un riesgo importante de sufrir aterotrombosis en diferentes territorios vasculares y un mayor riesgo de muerte.

Las consecuencias de esta enfermedad polivascolar reclaman la necesidad de disponer de una protección vascular eficaz a largo plazo, sin las limitaciones de la terapia antiagregante actual.

Esta es la razón fundamental del documento de consenso que ahora se presenta.

La base de sus apartados, con una lógica articulación y la consistencia científica de los autores, todo ello con un acompañamiento de valoraciones económicas y la opinión de los pacientes, componen un valioso documento que culmina con unas recomendaciones para este tipo de enfermos que, en definitiva, serán los mayores beneficiados.

1. **Eventos vasculares y principales patologías que los provocan**

1.1 **Enfermedad arterial coronaria**

Dr. Juan José Gómez-Doblas,

Director del Área del Corazón del Hospital Xanit Internacional

Epidemiología

La enfermedad vascular representa la principal causa de muerte siendo el origen de 17,3 millones de muertes al año a nivel mundial. El 85 % de las muertes por enfermedad vascular (EV) se relacionan con enfermedad arteriosclerótica, incluyendo la enfermedad coronaria y el ictus. En España sigue siendo la primera causa de muerte: en concreto, las enfermedades del aparato circulatorio fueron la causa del 29,17 % de las muertes en 2016. (Figura 1). Aunque es cierto que la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular desciende por undécimo año consecutivo, según datos del INE. Aproximadamente un 50% de la magnitud del descenso se puede atribuir a las mejoras en el tratamiento, tanto en las medidas de prevención secundaria tras un evento coronario, como en el manejo en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos (SCA), el tratamiento para la insuficiencia cardíaca y la revascularización para la angina de pecho crónica. El otro 50% se ha atribuido a un mejor control de los factores de riesgo en la población general. Este descenso de la letalidad, con una incidencia que parece estable, ha conducido a un aumento de la prevalencia de la cardiopatía isquémica y de sus complicaciones.¹

Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica han descendido en las últimas décadas en los países desarrollados, pero sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de sujetos menores de 35 años.²

Tipos de eventos coronarios

Con respecto a la repercusión clínica, está claro que el evento vascular más importante es la mortalidad cardiovascular. La mortalidad cardiovascular incluye cualquier muerte resultante de un infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por ictus, muerte por hemorragia intracerebral, muerte tras procedimientos vasculares y muerte por otras causas vasculares (incluye embolismo pulmonar y

mortalidad por enfermedad arterial periférica). Subclasificar la mortalidad vascular es difícil e impreciso porque muchos pacientes solapan algunas de estas causas (por ejemplo, muerte súbita, insuficiencia cardiaca e IAM).

Los eventos coronarios se clasifican en base a su presentación clínica como:

1. Síndrome Coronario Agudo con o sin elevación del ST. Este término hace referencia a los eventos coronarios de presentación aguda con o sin evidencia de necrosis miocárdica (elevación de biomarcadores tipo troponinas o hallazgos postmorten) y una presentación clínica, electrocardiográfica y de técnicas de imagen compatible.
2. Angina crónica estable. En este caso nos referimos a pacientes con enfermedad coronaria establecida sintomática en mayor o menor grado, pero de presentación no aguda.
3. Complicaciones de la cardiopatía isquémica. Este concepto abarca desde la revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, urgentes o electivas a la hospitalización por insuficiencia cardiaca de origen coronario o la presencia de eventos arrítmicos.

Solo a modo de recordatorio, los eventos neurológicos incluyen el ictus (isquémico o hemorrágico) y el ataque isquémico transitorio. Los eventos relacionados con la enfermedad arterial periférica pueden variar, pero, en general, incluyen isquemia aguda del miembro, amputación mayor o menor o revascularización periférica por isquemia.

Por último, a la hora de valorar eventos vasculares es muy importante considerar la incapacidad o discapacidad que estos puedan producir, aunque no supongan la muerte del paciente. En este sentido, cabe destacar la discapacidad asociada a un ictus grave, a una amputación mayor o la disfunción ventricular severa postinfarto. Estas patologías no solo producen unos costes asociados al propio evento, sino otros mayores y permanentes asociados a la discapacidad provocada.

Factores de riesgo y enfermedad vascular

Se sabe de la existencia de ciertas asociaciones estadísticas, derivadas de la epidemiología, que permiten predecir que unas personas tienen más riesgo que otras de padecer un evento coronario, como un infarto agudo de miocardio o una angina. De ahí se deriva el concepto de «factores de riesgo».

Los factores de riesgo mayores en la cardiopatía isquémica son la dislipemia, la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo reconocidos son el sedentarismo, la obesidad, los antecedentes familiares, la edad, el sexo, las alteraciones hemostáticas, la homocistinemia y factores psicológicos. Estos factores de riesgo pueden ser clasificados en diferentes categorías: factores no modificables, factores modificables y estilos de vida. Es importante esta distinción, pues nuestros esfuerzos se dirigirán, por un lado, a la identificación de todos los factores de riesgo modificables o no, para realizar una evaluación del riesgo global del paciente, y, por otro, a tratar aquellos factores sobre los que es posible alguna intervención.

Los factores de riesgo son las características que posee el individuo, en general variables continuas, que se asocian de forma estadística con la prevalencia de la enfermedad coronaria o con la tasa de acontecimientos de la misma. Esta relación no excluye la existencia de la enfermedad en ausencia de esos factores, ni tampoco la falta de la misma en presencia de ellos. Algunos factores de riesgo (hipercolesterolemia) son también factores etiológicos, pero otros tienen relación con los anteriores: por ejemplo, la obesidad y el sedentarismo. Existen

otros cuya participación es compleja, como el estrés, y, por último, hay algunos que aún no conocemos o cuya importancia empezamos a entrever. Además, se consideran factores de riesgo la edad, el sexo masculino y los antecedentes de la misma enfermedad en la familia, lo que probablemente traduce la importancia del sustrato genético. **La detección y control de los factores de riesgo vascular sigue siendo la estrategia fundamental para prevenir las enfermedades vasculares.**

La ausencia de medidas objetivas en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) impide determinar la prevalencia real de los factores de riesgo vascular a escala estatal. Los estudios epidemiológicos poblacionales, que incluyen medidas antropométricas, de presión arterial y de laboratorio, permiten en cambio hacerlo con precisión en muestras representativas poblacionales. Se han realizado diferentes estudios de este tipo en diferentes comunidades españolas. El estudio DARIOS agrupa varios de ellos y analiza la prevalencia conjunta de factores de riesgo en 11 estudios desarrollados en 10 comunidades autónomas españolas en la primera década del siglo XXI.³ En este estudio la prevalencia estandarizada de HTA es del 43% y la de dislipemia (colesterol total > 250 mg/dl) en el 41%. Por último, más de la cuarta parte de dicha población era fumadora; el 29%, obesa, y el 13%, diabética. Mas del 75% de la población se alejaba de los puntos de corte de colesterol total < 190 mg/dl o de cLDL < 115 mg/dl propuestos por las guías europeas en prevención primaria.⁴

La principal fortaleza de este estudio es que permite estimar la prevalencia actual de los principales factores de riesgo vascular en España, dado que la población cubierta por las poblaciones, en las que se han llevado a cabo los estudios de los que se han analizado los resultados, cubre un 70% de la población estatal. La Encuesta Nacional de Salud se basa en las declaraciones de los individuos sin que se hayan validado con medidas objetivas, por lo que las cifras aportadas son más bajas y no permiten conocer cuál es la proporción de morbilidad no diagnosticada. En la Figura 2 se aprecian las prevalencias de factores de riesgo vascular en el estudio DARIOS y en la ENS de 2006 en hombres y mujeres.

Fig. 1. Mortalidad Cardiovascular en España 2016. Adaptado de la SEC.

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte en España

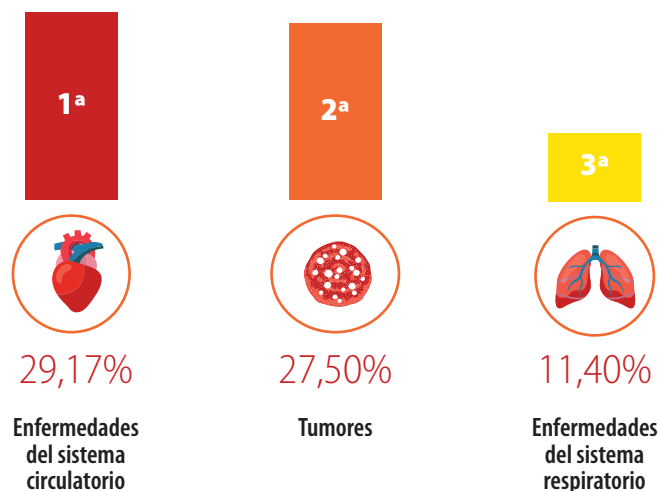


Fig.2. Prevalencias de factores de riesgo vascular en el estudio DARIOS y en la ENS de 2006 en varones (A) y mujeres (B)



1.2 Ictus

Dr. José Vivancos,

Jefe de servicio de Neurología del Hospital de La Princesa

Definición

Ictus es una palabra de origen latino que significa "golpe", lo que se relaciona con el curso agudo inesperado y el inicio brusco de la enfermedad. El ictus engloba al infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea, siendo el ictus isquémico el más frecuente (85% vs 15%).

Epidemiología

El ictus, por su incidencia, prevalencia y repercusión sociosanitaria de gran magnitud, es uno de los eventos y enfermedades vasculares más relevantes^{5,6,7}. El impacto del ictus en la vida del paciente se reparte en tres esferas. La primera es la propia víctima que puede fallecer o quedar gravemente incapacitada para el resto de su vida. La segunda esfera es la propia familia, que además del sufrimiento por su ser querido debe adaptar su vida diaria al cuidado continuo del paciente desde ese momento, y, por último, la tercera esfera somos el resto de la sociedad, que, sin esa carga afectiva, sufrimos el impacto del altísimo coste para nuestro sistema de salud de los cuidados y complicaciones de estos pacientes en situación de dependencia.

El ictus en cifras en nuestro país

- El ictus tiene una incidencia aproximada de entre 160-180 casos por 100.000 habitantes/año, lo que supone unos 80.000 ictus al año. Ocurre un ictus cada 6 minutos.⁸
- 1 de cada 6 españoles sufrirá un ictus a lo largo de su vida. Aproximadamente el 75% de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años y se estima que para el año 2025, 1.200.000 españoles habrán sobrevivido a un ictus, de los cuales más de 500.000 tendrán alguna discapacidad.⁹
- Es la primera causa de discapacidad grave del adulto. Uno de cada cuatro pacientes que sufren un ictus sufrirán secuelas motoras, sensoriales, expresivas, cognitivas o conductuales discapacitantes.⁷⁻⁹
- Es la segunda causa de demencia.⁸
- Es la primera causa de muerte en la mujer y la segunda globalmente. En 2016, en España fallecieron por enfermedades cerebrovasculares 27.122 personas, lo que supone aproximadamente un 10% de la mortalidad total⁶. No obstante, existe una tendencia decreciente en las cifras de mortalidad en los últimos 30 años, relacionada con la detección y el control de los principales factores de riesgo, en particular la hipertensión arterial, con la presentación de formas clínicas más leves y con la mejora de atención sanitaria prestada a estos pacientes.¹⁰

Factores de riesgo

El ictus es una enfermedad en gran medida asociada al envejecimiento. De esta forma, a partir de los 65 años su incidencia se incrementa siguiendo una progresión exponencial. No obstante, y siendo esto cierto, el ictus puede aparecer a cualquier edad. El ictus en personas jóvenes (menores de 45 años) supone hasta un 15% de la totalidad. El ictus es una enfermedad vascular y como tal, en la mayoría de los casos está favorecida por los denominados factores de riesgo vascular (FRV). Los factores de riesgo pueden clasificarse como modificables, potencialmente modificables y no modificables. En el caso del ictus el principal FRV modificable es la HTA. La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante. Dada su alta prevalencia y su elevado potencial de riesgo para ictus, tanto isquémicos como hemorrágicos, la hipertensión arterial tiene un alto riesgo atribuible en la población. Otros FRV relevantes son la diabetes, la dislipemia, las arritmias cardíacas, especialmente la fibrilación auricular, la obesidad y el consumo de tóxicos como tabaco, alcohol y otras drogas. El principal FRV no modificable es la edad. La asociación de factores de riesgo incrementa exponencialmente el riesgo de ictus.¹¹

Presentaciones Clínicas

La enfermedad vascular que explica el mayor número de ictus es la arteriosclerosis y el mecanismo fisiopatológico más frecuente en su génesis es la embolia, ya sea de tipo arterio-arterial, cardiogénica o paradójica.

Los ictus isquémicos que producen infartos cerebrales los clasificamos en cinco grandes grupos:^{12,13}

- Aterotrombóticos o por enfermedad de gran vaso. La arteriosclerosis extra (cayado aórtico y troncos supra aórticos) e intracraneal subyace en la fisiopatología de este subtipo de ictus. Suponen aproximadamente el 20% de todos los ictus isquémicos.
- Cardioembólicos. En nuestro medio, la fibrilación auricular es la responsable de más de la mitad de este subtipo de ictus. Su frecuencia relativa está creciendo y en la actualidad se sitúa entre el 25-30%.
- Lacunares o por enfermedad de pequeño vaso. Se asocian en gran medida a factores de riesgo como la HTA, la diabetes, la dislipemia y el tabaquismo. Son entre el 15-20% de todos los infartos cerebrales.
- De causa indeterminada, por coincidencia de dos o más causas, por estudio etiológico incompleto o por tener un origen criptogénico. Representan hasta el 25% de los ictus isquémicos.
- De causa inhabitual. Aproximadamente un 5-10%. Agrupan etiologías tan infrecuentes como diversas (disecciones cérvico-cefálicas, causas genéticas, alteraciones de la coagulación, vasculitis, causas infecciosas, drogas, etc...)

En el caso de los ictus hemorrágicos, su potencial gravedad, cualitativamente, es mayor que la de los infartos cerebrales, tanto en términos de mortalidad como de discapacidad generada. Diferenciamos las hemorragias cerebrales o intracerebrales (10%), cuyas causas más frecuentes a día de hoy son, por este orden, la HTA, la angiopatía amiloide cerebral y las hemorragias asociadas a los tratamientos anticoagulantes¹⁴ y las hemorragias subaracnoideas (5%) cuya principal etiología es la ruptura de un aneurisma en la circulación cerebral.¹⁵

Otros aspectos relevantes relacionados con el ictus

Sistemas organizativos asistenciales para la atención al ictus

El ictus es una urgencia médica tiempo dependiente que para su abordaje eficaz y eficiente requiere una atención inmediata, organizada, especializada y multidisciplinar, capaz de mejorar la evolución de los pacientes y reducir los costes del proceso.^{9,16-19}

Para poder cumplir estas condiciones los sistemas organizativos asistenciales más avanzados se apoyan sobre 5 pilares básicos:

- Sistemas de Código Ictus locales o regionales.
- Red de Unidades de Ictus con protocolos diagnósticos y terapéuticos predefinidos.
- Terapias de reperusión en la fase aguda (trombólisis I.V.v y trombectomía mecánica).
- Programas de neurorrehabilitación específicos.
- Programas de prevención secundaria coordinados con Atención Primaria y con varias especialidades médicas.

Habitualmente, estos sistemas organizativos están recogidos en planes estratégicos asistenciales. Desde hace ya algunos años, en varias Comunidades Autónomas Españolas están en funcionamiento estos planes con resultados en salud muy satisfactorios²⁰. Sin embargo, estas medidas no siempre consiguen alcanzar a toda la población (especialmente en regiones geográficamente extensas o de difícil orografía), aumentan la demora del tratamiento y provocan una alta proporción de traslados innecesarios. Este es un problema complejo, aún no bien resuelto, y en el que la telemedicina puede ser un recurso técnico para ayudar a mejorar estos datos.

En la actualidad, en España hay más de 60 unidades de ictus operativas y, según datos comunicados no publicados del Grupo de Estudio de Enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, en 2016 se podía realizar cualquier tipo de terapia de reperusión urgente en 16 de las 17 Comunidades Autónomas y en el 50% de las provincias españolas.

Las consecuencias del ictus

Además del alto impacto que supone en la mortalidad, el ictus es la causa más importante de invalidez o discapacidad grave a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia. A los 6 meses de haber sufrido un ictus, uno de cada 4 pacientes ha fallecido, y entre los supervivientes más del 40% quedan con alguna dependencia funcional.²¹

Las principales secuelas del ictus se exponen en la tabla 1. Los principales déficits, discapacidades y complicaciones observables después de un ictus son: parálisis y déficits motores (hemiparesias y hemiplejias), alteración del equilibrio, trastorno del habla/lenguaje, trastornos visuales, déficits cognitivos, alteraciones emocionales, fatiga física y psíquica, crisis epilépticas y dolor.²²⁻²³

Según datos de la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud del INE de 1999, 129.880 personas en España presentaban una dependencia grave causada por EV. Los ancianos dependientes suponían

el 17% del total de las personas mayores.²⁴ En 2008, también según los datos del INE en su Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia, el número de personas en España con algún tipo de dependencia atribuible a las enfermedades cerebrovasculares era de 329.500²⁴.

El ictus recurrente es el principal responsable de discapacidad y la muerte después de un primer ictus. Así, la mortalidad pasa de un 20,1% a un 34,7% y la dependencia funcional de un 36,7% a un 51%, dependiendo de si se trata de un primer ictus o de un ictus recurrente. Por ello, la prevención de la recurrencia del ictus es fundamental para evitar la discapacidad.²¹ Las mujeres discapacitadas son cuidadas mayoritariamente por sus hijas (37%), mientras que los varones discapacitados son cuidados por sus esposas en casi la mitad de los casos.

Tabla 1: Principales consecuencias del ictus

Limitaciones físicas y Complicaciones médicas	
Frecuentes	Menos frecuentes
Déficits motores y Alteración del equilibrio	Alteraciones visuales
Déficits sensitivos	Dolor neuropático
Alteraciones del lenguaje	Epilepsia secundaria
Espasticidad	Úlceras por presión
Incontinencia urinaria	infecciones respiratorias
Caidas frecuentes / Traumatismos / Fracturas	Trombosis venosa profunda
Hombro doloroso	Tromboembolismo pulmonar
Astenia / Fatiga	Incontinencia fecal
Infecciones urinarias	
Alteración del ritmo intestinal / estreñimiento	
Disfagia	
Disfunción sexual	

Alteraciones del Humor y del Ánimo	
Frecuentes	Menos frecuentes
Depresión	Labilidad Emocional
Ansiedad	

Alteraciones cognitivas	
Frecuentes	Menos frecuentes
Deterioro Cognitivo Leve	Apraxia / Agnosia / Anosognosia
Demencia	Heminegligencia
Déficits amnésicos	Alteración de funciones ejecutivas superiores
Alteración de la Atención y Concentración	

Alteraciones funcionales básicas	
Frecuentes	Menos frecuentes
Autonomía para subir escaleras	Autonomía para el aseo personal
Autonomía para vestirse	Autonomía para la alimentación
Autonomía para ir al baño	Autonomía para pasear

1.3 Enfermedades arteriales periféricas

Dr. Vicent Riambau,

jefe de Cirugía Vasculardel Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico de Barcelona

Definición de “enfermedades arteriales periféricas” (EAP)

Con este término se entiende la afectación obstructiva de las arterias, exceptuando a las coronarias y la aorta. La causa etiológica subyacente común es la aterosclerosis. Con frecuencia, con esta misma expresión se hace referencia sólo a la afectación arterial de las extremidades inferiores (EAEI). No obstante, también debemos incluir bajo el mismo epígrafe a otras localizaciones relevantes, como son las carótidas y las vertebrales, las extremidades superiores, las arterias mesentéricas y renales.

Epidemiología

Enfermedad de la arteria carótida

La prevalencia combinada de estenosis de la arteria carótida moderada a grave ($\geq 50\%$) se sitúa en torno al 4%. En los hombres menores de 70 años, esta prevalencia es mayor llegando al 4,8% frente al 2,2% en las mujeres. En pacientes mayores de 70 años, la prevalencia asciende al 12,5% en hombres y 6,9% en mujeres.²⁵ La manifestación clínica más temible de la estenosis carotídea es el ictus.

Enfermedad de las extremidades superiores

La aterosclerosis afecta con poca frecuencia a las arterias de las extremidades superiores, a excepción de las arterias subclavas. La epidemiología de la estenosis subclavia se basa principalmente en la diferencia de tensión arterial sistólica entre brazos superior a 10 ó 15 mmHg, pero esta definición es poco sensible (50%) aunque altamente específica (90%) en comparación con la angiografía.²⁶ Según estas definiciones, la prevalencia de estenosis subclavia se estima en alrededor del 2% en la población general, pero aumenta al 9% en el caso de concomitancia con la EAEI.²⁷ La manifestación clínica más frecuente es la claudicación de la extremidad y/o el síndrome de robo de la subclavia.

Enfermedad de las arterias mesentéricas

La enfermedad de la arteria mesentérica sintomática crónica es rara en la práctica clínica, aunque a menudo no se diagnostica. Representa solo el 5% de todos los eventos isquémicos intestinales. La prevalencia de la enfermedad de la arteria mesentérica asintomática está poco estudiada. En pacientes mayores de 65 años hasta el 15% puede presentar estenosis severa del tronco celíaco detectada por ecografía dúplex, mientras que la estenosis grave de mesentérica superior apenas llega al 1% y la afectación de ambas arterias es inferior al 1,5%²⁸. Sin embargo, en pacientes sometidos a cateterismo cardíaco de rutina, la prevalencia de enfermedad de la arteria mesentérica llega al 14%, incluido 11% para el tronco celíaco y 3% para la arteria mesentérica superior²⁹. Por otra parte, en pacientes con afectación de los miembros inferiores la prevalencia de enfermedad mesentérica alcanza el 27%.³⁰

Enfermedad de la arteria renal

En la población mayor de 65 años, la presencia de estenosis de la arteria renal de más del 60% se sitúa entorno al 9% de los hombres y al 5% de las mujeres³¹. Entre los pacientes con afectación coronaria, la prevalencia de enfermedad arterial renal se incrementa sensiblemente por encima del 9%²⁹. La manifestación clínica de la estenosis renal es la hipertensión y/o la insuficiencia renal.

Enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI)

Aproximadamente 202 millones de personas se ven afectadas con EAEI en todo el mundo, de los cuales casi 40 millones viven en Europa.³² La EAEI generalmente aparece después de los 50 años, con un aumento exponencial después de los 65 años. Esta tasa alcanza alrededor del 20% a la edad de 80 años. En los países de altos ingresos, la EAEI, especialmente cuando es sintomática, es en general más frecuente en los hombres. En países de bajos y medianos ingresos, la prevalencia es, en general, más alta en mujeres que en hombres.³² En una cohorte no seleccionada de 6.880 individuos mayores de 65 años seguidos en atención primaria en Alemania, la prevalencia de EAEI, definida por un índice tobillo-brazo de menos de 0,90 fue del 18%, con solo uno de cada diez con claudicación intermitente típica.³³ Sin embargo, en la mayoría de los estudios, la proporción de EAEI sintomática es de 1:3 a 1:5. Entre los varones daneses de 65-74 años, la prevalencia de EAEI fue del 10%, de los cuales un tercio presentó síntomas de claudicación intermitente³⁴. La prevalencia de isquemia crónica grave de las extremidades es baja, del 0,4%, con una incidencia anual estimada que oscila entre 500 y 1.000 nuevos casos por millón, mayor en pacientes diabéticos. La incidencia anual de amputaciones mayores oscila entre 120 y 500 por millón, distribuidas equitativamente por encima y por debajo de la rodilla.³⁵⁻³⁶ El número total de personas con EAEI está en aumento, con un incremento del 23% en la última década como resultado del envejecimiento global, mayor incidencia de diabetes en todo el mundo o el alto nivel de tabaquismo en países de ingresos bajos y medianos.³²

Los datos sobre la incidencia de la EAEI en Europa son escasos: a la edad de 60 años, las tasas de incidencia anual de claudicación intermitente en los hombres han variado del 0,2% en Islandia al 1% en Israel.³⁷ En los Países Bajos, la incidencia global para EAEI asintomático fue de 9,9 por 1.000 personas/año (7,8 para hombres y 12,4 para mujeres). Para el EAEI sintomático, la incidencia fue de 1,0 en general, 0,4 para los hombres y 1,8% para las mujeres.³⁸

La carga global de la EAEI es considerable. En 2010, los años de vida perdidos por EAEI se estimaron en 31,7, 15,1 y 3,7 años por cada 100.000 habitantes en Europa occidental, central y oriental, respectivamente.³⁹ La mortalidad relacionada con EAEI aumentó entre 1990 y 2010 en Europa, alcanzando 3,5 por 100.000 individuos en 2010 en Europa Occidental. Estas cifras están relacionadas con la mortalidad directamente relacionada con EAEI, mientras que estos pacientes mueren principalmente por complicaciones relacionadas con la enfermedad de la arteria coronaria y el ictus.

Factores de Riesgo

En general, el riesgo de diferentes localizaciones de enfermedad arterial periférica aumenta bruscamente con la edad y con la exposición a los principales factores de riesgo vascular: tabaquismo, hipertensión, dislipemia y diabetes. Otros factores de riesgo aún están bajo investigación. La fuerza de asociación entre cada factor de riesgo y cada territorio vascular es variable, pero todos los principales factores de riesgo deben ser examinados y considerados. Cuando un territorio vascular se ve afectado por la aterosclerosis, no solo está en peligro el

órgano correspondiente (por ejemplo, el cerebro para la enfermedad de la arteria carótida) sino también el riesgo total de cualquier evento vascular (por ejemplo, eventos coronarios). Cada territorio vascular afectado por la aterosclerosis se puede considerar como marcador de riesgo vascular.

Tabaquismo

Fumar se asocia con enfermedad arterial periférica y el riesgo aumenta proporcionalmente con la intensidad de este hábito.

En relación con la enfermedad carotídea, fumar aumenta entre dos a tres veces el riesgo de sufrir una estenosis de carótida.⁴⁰ El consumo de tabaco se ha asociado también con la estenosis subclavia.²⁷ El tabaquismo también se asocia con un mayor riesgo de enfermedad arterial renal.⁴¹

Fumar es un factor de riesgo fuertemente asociado a la EAEI³⁷. La asociación entre EAEI y el tabaquismo persiste después de dejar de fumar, aunque disminuye considerablemente después de 10 años de su suspensión.⁴²

Hipertensión

La hipertensión está asociada con un mayor riesgo de enfermedad de la arteria carótida en hombres y mujeres.⁴³ Para la enfermedad arterial de las extremidades superiores se han descrito asociaciones significativas con la hipertensión sistólica en pacientes de edad avanzada.²⁷

La hipertensión se asocia con la enfermedad renal⁴⁴ al igual que con la EAEI.⁴⁵ La hipertensión es un potente predictor de episodios agudos de enfermedad arterial periférica, incluyendo la isquemia mesentérica y la isquemia crítica de los miembros.⁴⁶

Dislipemia

Son varios los estudios poblacionales que soportan la relación entre los niveles altos de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), y los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se asocian con un mayor riesgo de síntomas y enfermedad de la arteria carótida asintomática, independientemente de la edad^{42,43}. Una alta prevalencia de hipercolesterolemia es un factor importante colaborador en la generación de EAEI. En la mayoría de los estudios, el colesterol total se asocia con EAEI.^{37,42,47} HDL-C ha demostrado ser protector en todos los grandes estudios epidemiológicos⁴⁸. Aunque los triglicéridos parecen estar asociados a EAEI en análisis univariados, frecuentemente desaparece su relación como factor de riesgo independiente en análisis multivariados.³⁷

Diabetes

La diabetes está asociada con un aumento riesgo de enfermedad de la arteria carótida.⁴⁰ Por el contrario, ni la progresión de la placa carotídea ni su inestabilidad se asocian con la diabetes.⁴⁹

La diabetes está fuertemente asociada con la EAEI, con incremento del riesgo de 1,9 a 4 veces en estudios de población.³⁷ Este riesgo aumenta con la duración de la diabetes. El pronóstico de la EAEI en pacientes diabéticos es más pobre que en pacientes no diabéticos, con un riesgo 5 veces mayor de amputación, en relación con patrón específico que afecta con mayor frecuencia a las arterias distales, frecuentemente con la coexistencia de neuropatía y un mayor riesgo de infección.⁵⁰

Otros factores de riesgo

La inflamación está involucrada en fisiopatología de la aterosclerosis. Varios marcadores de inflamación (por ejemplo, proteína C-reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, interleucina 6) se asocian con un mayor riesgo de la presencia, progresión y complicación de EAEI.^{51,52}

Algunas condiciones autoinmunes / inflamatorias aumentan el riesgo de EAEI (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea).⁵³ La homocisteína añade un débil factor pronóstico de progresión de la EAEI.⁴⁸ Varios genotipos sirven como posibles factores de riesgo para la aterosclerosis. Sin embargo, la evidencia sobre su relevancia clínica es débil.

2. Prevención de los eventos vasculares mediante el control de los factores de riesgo

Dra. Carmen Suárez,

jefa de Servicio de Medicina Interna del Hospital de La Princesa

La enfermedad vascular (EV) constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados. En España datos de febrero de 2017 publicados por el INE la responsabilizan del 29,4% de las muertes, siendo la cardiopatía isquémica (CI) en el caso del varón la más frecuentemente implicada y el ictus en el caso de las mujeres. Las previsiones futuras prevén un incremento de estas cifras determinado fundamentalmente por el envejecimiento de la población, aumento de la incidencia de la EV y por el incremento progresivo de las personas en prevención secundaria.

Las medidas más eficientes para luchar contra las EV es la prevención de la aparición de sus factores de riesgo y en caso de su presencia, el control adecuado de los mismos.

En las últimas tres décadas, y a pesar del incremento en la prevalencia de obesidad, más de la mitad de la reducción en la mortalidad vascular puede ser atribuida al mejor control de los factores de riesgo (FR) en población general, y particularmente al mejor control del colesterol, de la presión arterial (PA) y a la reducción del tabaquismo.^{54,55}

Datos del estudio IMPACT, muestran como, al analizar el descenso de muertes vasculares ocurridas entre 1988 y 2005 en España, un 54% de la misma puede ser atribuible a la mejora en el control de los FRV, con máximo impacto del descenso del colesterol.^{56,57}

A la mejora en el control de los FR no solamente contribuye el tratamiento farmacológico, sino también, y de forma muy importante, el estilo de vida saludable; la eliminación de conductas de riesgo para la salud permitiría evitar el 80% de las EV y el 40% de los cánceres. Un informe del Reino Unido (NICE) estimó que un programa que reduzca el riesgo de la población en un 1 % evitaría 25.000 casos de EV y ahorraría 40 millones de Euros al año.⁵⁸

La importancia de las medidas no farmacológicas

La implementación de cambios en el estilo de vida para prevenir la aparición de la EV es coste-efectiva cuando se aplica tanto a nivel poblacional, como a nivel de los individuos de alto riesgo.⁵⁹ Ejemplos de medidas coste efectivas poblacionales para reducir la EV son la reducción del contenido de sal o de ácidos grasos trans de los alimentos o las políticas dirigidas al consumo del tabaco.^{60,61,54}

La actuación simultánea sobre diferentes FRV explica gran parte de su beneficio. Este tipo de intervención debe ser implementadas siempre, tanto a nivel poblacional como a nivel individual, independientemente de la necesidad de intervención farmacológica.

El seguimiento de una dieta mediterránea se asocia a una reducción del 10% (RR 0.90 (95% CI 0.87, 0.93)) en la mortalidad vascular y del 8% [RR0.92 (95% CI 0.90, 0.94)] en la mortalidad por todas las causas.⁶² Este beneficio se ha puesto de manifiesto en un ensayo clínico realizado en sujetos de alto riesgo (Estudio PREDIMET) en los que el seguimiento de una dieta mediterránea durante 5 años redujo la incidencia de EV en un 29% [RR 0.71 (95% CI 0.56, 0.90)] respecto al grupo control⁶³. Más recientemente, se ha demostrado la influencia del cambio favorable en la calidad de la dieta, siendo capaz de reducir la mortalidad, vascular y por cualquier otra causa, en una amplia población de EEUU.⁶⁴

La actividad física regular es otro de los grandes pilares para la prevención de la EV, cuyo beneficio es consistente en todos los grupos de edad y se traduce en una reducción de la mortalidad, vascular y por cualquier causa, hasta del 20-30%. La práctica de ejercicio físico de forma regular tiene un efecto beneficios sobre múltiples FRV como son la PA, el perfil lipídico y glucémico y el IMC, tanto en el hombre como en la mujer y a lo largo de todos los grupos etarios.^{65,66,67}

Beneficio del control de los diferentes factores de riesgo

El abandono del consumo de tabaco, es de todas las estrategias para la prevención de la EV la más coste-efectiva. En sujetos fumadores que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IM), el abandono del tabaco tras el mismo, consigue reducciones en la aparición de un nuevo IM o morir en un 43% y 26% respectivamente, en comparación con los que siguen fumando⁶⁸. Este beneficio es consistente en ambos géneros y a lo largo de todo el periodo de seguimiento de los diferentes estudios, siendo máximo en los 6 meses tras el abandono del tabaco.⁶⁹

La obesidad es un importante FRV cuya incidencia está aumentando, conllevando un incremento en la incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 2 (diabesidad). Existe una relación lineal entre el IMC y el riesgo vascular y el riesgo de desarrollar DM tipo 2.⁷⁰ Aunque los pilares básicos de su tratamiento son la dieta, el ejercicio y las modificaciones del comportamiento, se disponen de otras medidas como son los fármacos y la cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica es capaz de reducir la incidencia de IM, ictus y la mortalidad, cuando se compara con controles no sometidos a esta cirugía.⁷¹

Los niveles elevados de colesterol LDL son un potente FRV y su reducción disminuye de forma importante la morbimortalidad vascular. La reducción de los niveles de colesterol LDL mediante el empleo de estatinas, ezetimiba o antiPCSK9 es una de las estrategias primordiales para reducir la EV.⁷²

Múltiples meta-análisis sobre tratamiento con estatinas muestran una relación lineal entre el descenso del colesterol LDL y la reducción de la morbimortalidad vascular, de tal forma que cada descenso de 1.0 mmol/L se asocia a una reducción del 20–25% en la mortalidad vascular y en el IM no fatal.⁷³

A pesar de que los niveles bajos de colesterol HDL son un FRV, su aumento mediante tratamiento farmacológico no se ha traducido en un beneficio.⁷⁴

La hipertrigliceridemia es un marcador de riesgo vascular. Sin embargo, la reducción de los niveles de triglicéridos mediante el tratamiento farmacológico, salvo en determinados subgrupos como son los que presentan dislipemia aterogénica (con HDL bajo) tampoco han demostrado capacidad de reducir la morbimortalidad vascular.⁷⁶

El control de la DM y de todos los FRV asociados, mediante un abordaje multifactorial, es fundamental para reducir la morbimortalidad vascular en estos pacientes⁷⁷ siendo la modificación del estilo de vida una intervención imprescindible. El control estricto de la hiperglucemia ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y, en menor medida, el riesgo vascular, aunque su beneficio es muy inferior al de descender el colesterol LDL o la presión arterial.^{78,79,80}

La reducción de colesterol LDL mediante la administración de una estatina es una medida muy beneficiosa para reducir el riesgo vascular en la DM⁷⁹ aconsejándose por ello su administración prácticamente a todos los diabéticos.

La reducción de la presión arterial (PA) disminuye las complicaciones micro y macrovasculares en el paciente con DM tipo 2. El control de la hipertensión arterial (HTA) reduce la incidencia de cualquier manifestación de la EV (Cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica o enfermedad renal crónica). El beneficio, al igual que en el caso de colesterol LDL depende del propio descenso de las cifras de PA más que del tipo de fármaco utilizado.^{80,81}

Recientemente, nuevos fármacos antidiabéticos como son los inhibidores de SGLT2^{82,83} o los análogos GLP⁸⁴ han demostrado, independientemente de su efecto hipoglucemiante, reducir la morbimortalidad vascular y los ingresos por insuficiencia cardíaca en el caso de los primeros, en sujetos diabéticos con alto riesgo vascular.

Aunque está demostrado el beneficio del control de los FRV, el grado de control de los mismos es muy mejorable. Los últimos datos publicados por EUROASPIRE IV sobre control de la dislipemia en Europa muestran que solamente el 30,8% de los pacientes que deberían tener un LDL <70 mg/dl cumplen el objetivo.⁸⁵

3. Población de alto riesgo vascular. Tipos de pacientes y paciente polivascular

Dra. Carmen Suárez,

jefa de Servicio de Medicina Interna del Hospital de La Princesa

La capacidad de reducir el riesgo vascular de un individuo es tanto mayor cuanto mayor sea su riesgo absoluto, por lo que es prioritario identificar a los sujetos de alto o muy alto riesgo vascular para actuar sobre todos y cada uno de sus FRV.^{86,87} Cuanto mayor sea el riesgo, más intensa y precoz debe ser la intervención.^{88,89}

El sujeto con mayor riesgo vascular es el que presenta un mayor riesgo residual, una vez aplicadas todas las medidas preventivas disponibles actualmente, por lo que el reto futuro consiste en identificar precozmente a los sujetos en riesgo^{90,91} o, en caso de su detección tardía, disponer de nuevas estrategias capaces de reducir el riesgo residual más allá del control de sus FRV.^{92,93,94,95}

Definición de sujetos de alto riesgo:

La estratificación de riesgo de los sujetos mediante escalas validadas, como es el caso de SCORE en Europa, permite identificar a los sujetos de alto riesgo, que serían aquellos cuya probabilidad de morir por causa vascular en los próximos 10 años es $\geq 5\%$, considerándose de muy alto RV si esta probabilidad es $\geq 10\%$, una vez aplicadas dichas tablas para países mediterráneos.

Esta categoría se puede alcanzar ya bien por la presencia de un único FRV en valores extremos o por la combinación de varios de ellos (edad, tabaco, sexo, presión arterial sistólica, colesterol), modulando negativamente el efecto de los mismos el género masculino y la diabetes. El cálculo de la edad vascular, es otra herramienta útil y validada para identificar a estos sujetos.

Son sujetos de alto o muy alto riesgo vascular, sin necesidad de aplicar ninguna escala de estratificación, según las últimas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular⁹⁶, además de los identificados por SCORE, los siguientes pacientes:

Alto Riesgo Vascular:

Sujetos con:

- Elevación marcada de un único FRV: colesterol >8 mmol/L (>310 mg/dl) (ej. hipercolesterolemia familiar) o presión arterial \geq 180/110 mmHg.
- La mayoría de las personas con DM (con la excepción de sujetos jóvenes con DM tipo 1, sin otros FRV que pueden tener un riesgo bajo o moderado).
- Enfermedad Renal crónica (ERC) moderada (FG 30–59 ml/min/1.73 m²).
- SCORE \geq 5% y <10%.

Muy alto RV:

Sujetos con alguna de las siguientes:

- EV documentada clínica: IM previo, síndrome coronario agudo (SCA), revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), aneurisma aórtico y enfermedad arterial periférica (EAP).
- EV documentada inequívocamente por imagen: placas en la coronariografía o en la ecografía. No incluye aumento del grosor íntima media (GIM).
- DM con lesión de órgano diana como proteinuria o con FRV mayores como tabaquismo, hipercolesterolemia marcada o HTA marcada.
- ERC severa (FG <30 mL/min/1.73 m²).
- SCORE \geq 10%.

A su vez, existen una serie de condiciones clínicas que influyen en el RV como son:

- Enfermedad renal crónica.
- Microalbuminuria; el RR es \sim 2.5 si proteinuria.
- Asociación entre infecciones respiratorias agudas, (Virus Gripe) e IM.
- Enfermedad periodontal.
- Pacientes que sobreviven a un cáncer después de quimioterapia o radioterapia.
- Enfermedad autoinmune: Artritis Reumatoide aumenta el RV un 50%, por lo que se debe considerar la x del RV por 1,5. - Espondilitis anquilosante o la psoriasis precoz grave, dependiendo de su actividad/gravedad.

- SAHS se asocia con RR de 1.7 de morbimortalidad vascular.
- Disfunción eréctil se asocia con futuros episodios vasculares en hombres con y sin EV establecida.

Enfermedad polivascular:

Los principales eventos vasculares (IAM, ictus, amputaciones, etc.) son la expresión en diferentes regiones vasculares de una misma enfermedad: la arteriosclerosis. En general todos estos eventos tienen los mismos factores de riesgo comunes para su aparición (colesterol, diabetes, tabaquismo, edad, HTA, obesidad, etc.) pero con diferente intensidad según el tipo de evento. El que predomine un tipo de evento u otro se relaciona con el perfil de riesgo del paciente, sus antecedentes familiares o su tratamiento basal.

Por tanto, estamos ante una situación de una enfermedad vascular global o polivascular, que se expresa inicialmente en una zona u otra, pero que, generalmente, se expresa concomitantemente o consecutivamente en todos estos lechos vasculares.

El ejemplo paradigmático de enfermedad polivascular y eventos vasculares múltiples es el paciente diabético donde la afectación vascular por arteriosclerosis es progresiva, pero afecta a todos los lechos vasculares en diferente grado.

A la arteriosclerosis basal se suman fenómenos aterotrombóticos. La aterotrombosis es un proceso sistémico, progresivo, con una etiopatogenia común que afecta a diferentes lechos vasculares y cuyas principales manifestaciones clínicas dependen del territorio más gravemente afectado. Sin embargo, la práctica clínica confirma el carácter multisistémico de la enfermedad y es frecuente encontrar en el mismo sujeto (sintomático o no) manifestaciones clínicas o subclínicas de enfermedad vascular en otro territorio. La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica representan los tres frentes de presentación principales y la importante relevancia pronóstica de su coexistencia justifica la valoración vascular integral del paciente.⁹⁷

El estudio REACH⁹⁸, estudio más amplio realizado sobre aterotrombosis que incluyó a 67.888 pacientes de 44 países, identifica como pacientes con mayor riesgo a los pacientes sintomáticos, a los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) y a los polivascuales (más de un territorio vascular afecto). Estos pacientes tienen una tasa de eventos vasculares de cualquier tipo, hospitalizaciones y mortalidad, tanto a corto como a medio plazo, superior a la de los pacientes sintomáticos, con afectación de otros territorios distintos del vascular periférico o con afectación de un único territorio.⁹⁹

El análisis según el territorio vascular afectado muestra que los pacientes con EAP son los que presentan un mayor riesgo vascular. La EAP es un potente predictor de sucesos vasculares cerebrales y coronarios (ictus e infarto de miocardio) y de riesgo de morir. Los pacientes con EAP sintomáticos son los que presentan más riesgo de futuros eventos, aunque éste también sea elevado en los pacientes con EAP asintomáticos. En el Registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) la EAP presentó una tasa más elevada de muerte por causa vascular que cuando la afectación fue en otro territorio vascular como el coronario o el vascular cerebral (2.51% vs. 2.05% en Enfermedad cerebrovascular y 1,93% en Enfermedad coronaria).⁹⁹

La afectación aterosclerótica en diversos territorios está bien documentada; alrededor de un 60% de los pacientes que tienen EAP desarrollará un trastorno significativo de los territorios cardíaco o cerebral y un 40%

de los pacientes con artropatía coronaria o cerebral desarrollará EAP.¹⁰⁰ Aunque es frecuente, confirmando el carácter sistémico de la enfermedad aterotrombótica, muchas veces es asintomática en alguno de los territorios afectados.^{100,101} En el registro REACH, el 15.9% de los pacientes reclutados tenían afectación de varios lechos vasculares. Es la EAP la que con mayor frecuencia presenta afectación polivascular. Aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad coronaria tenían afectación concomitante de otros territorios; en los pacientes con EAP la afectación polivascular se estimó en un 62%.⁹⁹

La afectación polivascular es un marcador de mal pronóstico. En el REACH, el paciente polivascular prácticamente duplica la tasa de IM/ictus/muerte/muerte vascular/rehospitalización (25.5 vs. 40.5% (P, 0.001)).⁹⁹ Es precisamente en estos pacientes polivascuales donde existen las mayores tasas de mortalidad vascular (3,93% al año de seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria + enfermedad cerebrovascular +EAP vs 1,58% en pacientes con un solo territorio vascular afectado).^{102,103,104} Su mortalidad intrahospitalaria también es mayor.¹⁰⁵

4. Situación actual y necesidades no cubiertas a nivel farmacológico

Dr. Lucinda Villaescusa,

Profesora Titular de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá

Protección vascular en población de alto riesgo. Situación actual

En apartados anteriores de este documento se ha comentado que la probabilidad de presentar enfermedad vascular (EV) aterosclerótica se incrementa de forma acusada con la edad y la presencia de factores de riesgo (FR), como el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la diabetes (DM). Por eso, a la hora de decidir la intervención clínica más adecuada es necesario conocer el riesgo de sufrir EV.^{106,107}

Los datos existentes hasta el momento subrayan la importancia de la prevención más allá del tratamiento de la enfermedad relacionada con la localización específica de la aterosclerosis. El abordaje terapéutico de los pacientes con EV es el mismo independientemente del territorio vascular afectado e incluye dos aspectos:

- El primero consiste en tratar las manifestaciones clínicas específicas de cualquier localización, así como el riesgo asociado con esa localización específica.
- El segundo aspecto se relaciona con la mayor posibilidad que tienen estos pacientes de sufrir cualquier tipo de acontecimiento vascular, por lo que es fundamental realizar una prevención general.

El tratamiento óptimo se basa en el control de los principales FR (HTA, DM, dislipemia) y en la prevención de eventos aterotrombóticos agudos. Para ello, además de las medidas no farmacológicas ya comentadas (abandono del tabaco, dieta saludable, pérdida de peso y ejercicio físico regular, entre otras) es fundamental la instauración de tratamiento farmacológico. Dicho tratamiento incluye fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.

Tratamiento antihipertensivo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo no es sólo controlar la presión arterial (PA), sino también proteger los órganos diana y prevenir la morbimortalidad asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular, izquierda, ictus, retinopatía hipertensiva e insuficiencia renal crónica. El tratamiento

antihipertensivo es parte del manejo integral del riesgo vascular, ya que solo un pequeño porcentaje de la población hipertensa presenta PA elevada como única alteración, mientras que la gran mayoría tiene FR adicionales. Por tanto, la decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo depende de la PA y del riesgo vascular total.^{108,109}

Si bien los objetivos de control, según las actuales guías clínicas europeas, siguen siendo conseguir una PA < 140-90 mmHg en todos los pacientes, en la mayoría de ellos, hay que intentar conseguir una PA sistólica cercana a la óptima, entre 120 y 130 mmHg, siempre que sea tolerada. Solo se considera aceptable PA sistólica entre 130 y 140 mmHg en enfermedad renal crónica y en mayores de 65 años. El objetivo de PA diastólica debe ser, en todos los casos, menor de 80 mmHg si el paciente recibe tratamiento farmacológico. En dichas guías se consideran, además, otros factores que pueden influir en el riesgo vascular de un paciente con HTA, por ejemplo, la hiperuricemia, la menopausia precoz, frecuencia cardíaca superior a 80 latidos por minuto, así como factores socioeconómicos y psicosociales.¹⁰⁹

Disponemos de diferentes grupos de fármacos que han demostrado de forma consistente que pueden controlar las cifras de PA y reducen de manera significativa las complicaciones vasculares: diuréticos tiazídicos, betabloqueantes adrenérgicos (BBA), calcioantagonistas (CA), inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (ARA-II). La selección del fármaco más idóneo debe ser individualizada, teniendo en cuenta la edad, el sexo, la raza, las características del fármaco, la experiencia previa del paciente con otros fármacos, las características del paciente, así como la presencia de otros FRV y otras patologías (ictus, nefropatías, hipertrofia e insuficiencia cardíaca, FA).

Los diuréticos tiazídicos son los fármacos más utilizados, solos o en asociación con otros antihipertensivos. Los BBA pueden inducir aumento de peso, modifican el metabolismo lipídico e interfieren en el tratamiento de la DM, por lo que no son de elección en pacientes hipertensos con factores de riesgo metabólicos. Los IECA y los ARA-II mejoran el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, por lo que son la primera opción en el tratamiento de pacientes con DM y son particularmente eficaces en la reducción de la hipertrofia cardíaca, la microalbuminuria, la proteinuria y la preservación de la función renal. Los CA son de elección en pacientes con aterosclerosis carotídea, coronaria o periférica.¹⁰⁸

En general, se prefiere el uso de fármacos con semivida larga ya que reducen la variabilidad de la PA, protegen frente a la progresión del daño orgánico y evitan con más eficacia los eventos vasculares. En un 15-20% de los pacientes es conveniente la asociación de dos o más fármacos para lograr un control eficaz de la PA.¹¹⁰

La combinación de fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del paciente hipertenso. En consecuencia, no se trata de decidir cuál es el mejor antihipertensivo, sino cuál es la mejor combinación de fármacos. La combinación de fármacos a dosis fijas plantea ventajas importantes, entre las que se encuentran la combinación de diferentes mecanismos de acción, unas veces aditivos y otras sinérgicos, y una menor incidencia de efectos adversos, en unas ocasiones porque es necesaria una menor dosis de fármaco y en otras porque se ponen en marcha mecanismos compensatorios. Además, las combinaciones fijas frente a las libres permiten mejorar el cumplimiento terapéutico, lo que podría facilitar la consecución de objetivos a largo plazo, así como reducir los costes derivados del tratamiento.¹¹¹

Tratamiento hipolipemiente

El enfoque terapéutico orientado al control de los lípidos se dirige fundamentalmente a reducir los niveles de colesterol LDL (cLDL). En la actualidad se considera que las decisiones sobre el tratamiento se deben basar en una evaluación conjunta de los niveles de cLDL y en la valoración global del RV de cada individuo. En pacientes con un RV total muy elevado, el objetivo de cLDL debe ser < 70 mg/dl.

Existen diferentes grupos de fármacos para el tratamiento de las dislipemias. En relación con la reducción del RV hay que destacar los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (estatinas), los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol (ezetimiba) y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (evolocumab y alirocumab). A otro nivel y para determinadas indicaciones cabe mencionar los fibratos, que reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos, pero no han demostrado reducir el RV.

En prevención secundaria se recomiendan estatinas de potencia moderada en todos los pacientes y de alta potencia en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con el objetivo de alcanzar niveles de LDL < 70 mg/dl. La reducción de los niveles de cLDL con estatinas en pacientes de riesgo disminuye la probabilidad de presentar acontecimientos vasculares y reduce la mortalidad; sin embargo, existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica, lo que justifica un enfoque adaptado a cada paciente. Además, algunos pacientes presentan niveles de colesterol tan elevados que, a pesar de conseguirse importantes reducciones porcentuales, no pueden alcanzar los objetivos deseados, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar (HF). Asimismo, un porcentaje significativo de pacientes (aproximadamente el 15%) presentan intolerancia a las estatinas, debido a la aparición de mialgia y elevaciones de la creatin-kinasa (CK), con el riesgo asociado de rabdomiólisis en los casos más graves.

La administración de ezetimiba en monoterapia reduce el cLDL de los pacientes hipercolesterolémicos en un 15-22%, mientras que su asociación con una estatina se acompaña de una reducción adicional del 15-20%. En base a esto, ezetimiba se utiliza como tratamiento de segunda línea junto con estatinas cuando no se alcanza el objetivo terapéutico con la máxima dosis tolerada de éstas o para pacientes que no las toleran o manifiestan contraindicaciones.^{112,113,114}

Los anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (evolocumab y alirocumab) son capaces de reducir drásticamente los niveles de cLDL, independientemente de su asociación con otros fármacos (estatinas, ezetimiba, etc.). Los resultados de los estudios clínicos realizados indican una reducción de los eventos vasculares en línea con el grado de reducción del cLDL.^{115, 116} Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, estos fármacos son eficaces para reducir el cLDL de todos los pacientes capaces de expresar receptores LDL en hígado, por lo que se trata de un enfoque terapéutico eficaz para la mayoría de los pacientes, incluidos los que tienen HF heterocigótica (HFHe) y, en menor grado, HF homocigótica (HFHo) con expresión residual de receptor LDL. Los estudios FOURIER y ODISEY OUTCOMES han demostrado un beneficio adicional de evolocumab y alirocumab, comparado con estatinas solas, para reducir los eventos vasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica.¹¹⁷

Por otra parte, los resultados del estudio GLAGOV demuestran que la reducción de los niveles de cLDL con evolocumab produce, como consecuencia, una menor acumulación de placa aterosclerótica en las arterias coronarias, cuantificada mediante técnicas de ecografía intravascular de alta resolución. Conviene destacar que evolocumab indujo regresión de la placa en un mayor porcentaje de pacientes que el placebo (64,3% vs 47,3%), algo impensable hasta la introducción de estos fármacos.¹¹⁸

Tratamiento antidiabético

La metformina, salvo contraindicación, es el tratamiento de primera línea en pacientes con DM-2 con RV, sobre todo en pacientes con sobrepeso, si bien, en ocasiones, se requiere la asociación de dos o más fármacos para conseguir los objetivos de glucemia y reducir el RV en estos pacientes.

Los inhibidores del cotransportador SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) ejercen beneficios vasculares que no parecen explicarse a través de su efecto hipoglucemiante. Estos fármacos han demostrado protección vascular en pacientes con DM2 y EV establecida, existiendo evidencias de reducciones significativas de mortalidad vascular y de mortalidad total. Por su parte, los agonistas del receptor GLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, albiglutida) ejercen efectos beneficiosos sobre los FRV, como el peso corporal, el perfil lipídico y la PA. Liraglutide y semaglutide, además, han demostrado una reducción significativa de eventos vasculares.

En general, en pacientes con DM-2 y EV establecida, la mejor opción terapéutica, sería la administración de metformina junto a un inhibidor del cotransportador SGLT2 o un agonista del receptor de GLP-1.¹¹⁹

Tratamiento antiagregante plaquetario

Las guías europeas no recomiendan el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención primaria por la falta de evidencia clínica y por el riesgo de hemorragias; sin embargo, su empleo es fundamental en el paciente con enfermedad arterial, ya que la trombosis arterial se desarrolla sobre lesiones ateroscleróticas vulnerables, en condiciones asociadas a flujo sanguíneo alterado y daño vascular, por lo que los antiagregantes plaquetarios son la terapia de primera opción para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos.

La terapia antiplaquetaria única (fundamentalmente ácido acetil salicílico, AAS) es el tratamiento actualmente aceptado a largo plazo para pacientes con EV estable, y es la que se utiliza en la mayor parte de los pacientes.

En síndrome coronario agudo (SCA) se recomienda AAS asociado a un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 de ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). Posteriormente, en la fase crónica, después de un infarto de miocardio (IM) se utiliza AAS solo. Por otro lado, no se recomienda prasugrel en pacientes con enfermedad coronaria estable, ni ticagrelor, si no han tenido un SCA. En ataque isquémico transitorio o enfermedad cerebrovascular aguda no cardioembólica se recomienda AAS o clopidogrel. En estos pacientes, los anticoagulantes cumarínicos o antagonistas de la vitamina K no son superiores al AAS y se asocian a un aumento del riesgo de sangrado y de interacciones farmacológicas.

La eficacia y la seguridad de diferentes pautas de tratamiento antitrombótico se han evaluado en pacientes con indicación clara, como el SCA o la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, la necesidad de protección antitrombótica puede variar con el tiempo debido a cambios temporales en el riesgo basal del paciente, por ejemplo, después de una intervención coronaria percutánea (ICP), la colocación de una válvula cardiaca artificial, la aparición de tromboembolismo venoso (TEV) o un ictus.

Aproximadamente un 6-8% de los pacientes con SCA tienen una indicación para la anticoagulación oral, mientras que en un 20-30% de los pacientes con FA concurre una cardiopatía isquémica. Por consiguiente, con frecuencia es necesaria la combinación de un tratamiento doble antiagregante plaquetario y de anticoagulación oral.^{120,121}

La activación de las plaquetas y de las fases de la coagulación está implicada en la formación de trombos tanto en una situación aguda como en un paciente crónico; sin embargo, su contribución relativa puede diferir. Por esta razón, los regímenes de tratamiento antitrombótico diseñados para el SCA pueden no ser necesariamente óptimos en cuanto a relación beneficio/riesgo en pacientes vasculares crónicos estables.

Se evaluó la eficacia de distintos antiagregantes plaquetarios, con o sin AAS, como alternativas terapéuticas al tratamiento en monoterapia con AAS. Sin embargo, los resultados fueron bastante similares y, aunque reducían el riesgo de incidencia de eventos vasculares mayores (MACE), el riesgo residual permanecía, no se observaban beneficios significativos en términos de mortalidad y, en algunos casos, la tasa de hemorragias mayores aumentaba.¹²²

El tratamiento combinado de warfarina más AAS en pacientes con enfermedad arterial periférica estable crónica no muestra efectos beneficiosos sobre la mortalidad y, además, incrementa el riesgo de hemorragia.¹²³

Clopidogrel reduce el riesgo de eventos vasculares adversos mayores (MACE) en comparación con AAS en pacientes con EV estable, resultando más beneficioso en pacientes con enfermedad arterial periférica que en pacientes con enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular previa. Por otra parte, no reduce significativamente los ictus isquémicos, el IM, la muerte o la necesidad de amputación.¹²⁴ También se ha evaluado la combinación de clopidogrel más AAS frente a AAS solo en pacientes con EV clínicamente evidente o con FRV sin enfermedad clínicamente evidente. La adición de clopidogrel al AAS no reduce significativamente el riesgo de ictus, IM o muerte vascular en comparación con AAS solo.¹²⁵

La asociación de ticagrelor con AAS reduce el riesgo de muerte vascular, IM o ictus frente a AAS más placebo, pero ocasiona mayor riesgo de hemorragias.¹²⁶ La administración de ticagrelor o AAS dentro de las 24 horas siguientes a un episodio cerebrovascular isquémico no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad.¹²⁷ Por otra parte, la administración de ticagrelor o clopidogrel, en ausencia de AAS, no muestra diferencias en la isquemia aguda de las extremidades ni en las hemorragias.¹²⁸ En definitiva, el empleo de doble antiagregación en pacientes con enfermedad vascular establecida presenta una limitación importante: el aumento del riesgo de sangrado.

Los fármacos anticoagulantes utilizados actualmente para reducir el riesgo vascular en pacientes con enfermedad arterial establecida se abordarán en el siguiente apartado de este documento.

Necesidades terapéuticas no cubiertas en pacientes con enfermedad arterial polivascular: prevención eficaz de eventos aterotrombóticos

La enfermedad aterotrombótica se manifiesta en diversos territorios vasculares arteriales y las medidas de prevención secundaria recomendadas son similares. Sin embargo, los resultados clínicos obtenidos con los diferentes fármacos pueden diferir en función del lecho vascular afectado.¹²⁹

Como se ha comentado en apartados anteriores, los pacientes con enfermedad arterial periférica, a menudo, tienen aterosclerosis generalizada, un riesgo mayor de eventos aterotrombóticos en múltiples territorios vasculares (coronarias, arterias cerebrales y arterias periféricas), así como un mayor riesgo de muerte. Por esta razón, encontrar un antitrombótico efectivo y con un perfil de seguridad aceptable en estos pacientes, constituye desde hace tiempo un gran desafío. La elevada incidencia y las consecuencias de la enfermedad arterial justifica la necesidad de protección vascular a largo plazo, más allá de los tratamientos actualmente

disponibles, incluidos los antiagregantes plaquetarios. La terapia antiagregante inhibe la agregación de plaquetas activadas a través del contacto con el colágeno en la pared expuesta del vaso lesionado, pero la protección que confieren los antiagregantes plaquetarios es limitada existiendo, además, una gran variedad interindividual en la respuesta a dichos fármacos.

Las estrategias actuales de prevención secundaria en pacientes con enfermedad arterial establecida están basadas en una robusta evidencia clínica y pueden reducir sustancialmente el riesgo de aterotrombosis; sin embargo, según el registro REACH, un 15,9% de estos pacientes no están siendo tratados de manera óptima, por lo que, a pesar del control de los FRV y de una correcta adherencia al tratamiento, el riesgo residual en estos pacientes sigue siendo significativo. Dicho riesgo puede provocarles discapacidad, pérdida de una extremidad o incluso la muerte, por lo que es obvio que hay una necesidad insatisfecha de fármacos eficaces en la prevención de eventos aterotrombóticos.¹³⁰

El registro REACH muestra cómo los pacientes con EAC y/o EAP en tratamiento con terapias antitrombóticas desde hace 3 años (92% con un agente antitrombótico, 91% con un antihipertensivo y 76% con terapia hipolipemiente) siguen presentando elevadas tasas de eventos vasculares (11,6% para EAC y 14,8% para EAP, a los 3 años de seguimiento).¹³¹

Esta prevención es por tanto una necesidad médica no cubierta y, en consecuencia, todavía existe margen para obtener mejoras adicionales y oportunidades potenciales para nuevas estrategias de prevención secundaria.

Se requieren, por tanto, tratamientos más efectivos que, además, de reducir el riesgo de MACE, sean capaces de reducir el riesgo de complicaciones graves en las extremidades (MALE), particularmente en los pacientes de EAP, y proporcionar un beneficio en la supervivencia de los pacientes con EAC estable y/o EAP sintomática reduciendo la mortalidad independientemente de la presencia de un infarto de miocardio previo y del tiempo transcurrido desde el evento agudo. Esto permitiría una reducción de la carga clínica y económica asociadas a las EV y una mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus allegados.^{127, 131, 132, 133}

Es bien sabido que existe una estrecha relación entre el proceso de agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación. Los coágulos que se forman en la pared arterial tienen un alto contenido en plaquetas, y, por otra parte, la trombina parece jugar un papel fundamental en la necrosis miocárdica, la inflamación vascular y la disfunción endotelial. La terapia antiplaquetaria inhibe la agregación de plaquetas activadas a través del contacto con el colágeno, mientras que la anticoagulación reduce el riesgo de formación de coágulo mediante la supresión de la activación directa de las plaquetas y de la generación de fibrina a través de la cascada de la coagulación.^{134, 135}

En pacientes con enfermedad arterial estable la utilización de AAS reduce un 19% el riesgo de efectos adversos vasculares mayores y un 9% el riesgo de muerte vascular, comparado con placebo; pero, como se ha comentado anteriormente, la protección vascular que ofrecen los antiagregantes plaquetarios solo es limitada. Tampoco se ha demostrado un beneficio clínico significativo cuando se emplea doble terapia antiagregante. Por otra parte, el tratamiento a largo plazo con fármacos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, solos o en combinación con AAS, puede resultar más eficaz que cuando se utiliza AAS solo tras IAM; sin embargo, dicha asociación incrementa considerablemente el riesgo de sangrado, por lo que no es una práctica clínica habitual.

Los resultados del estudio COMPASS (apartado 5 del documento de consenso) demuestran que la combinación de un antiagregante plaquetario (AAS) y un anticoagulante oral directo (ACOD) como rivaroxaban, es capaz de reducir el riesgo de ictus, muerte vascular e infarto de miocardio, en comparación con la administración del antiagregante en monoterapia en pacientes con enfermedad arterial estable.¹³⁶ Los ACOD suprimen la

activación directa de las plaquetas y la generación de fibrina a través de la cascada de la coagulación. Dicha inhibición más temprana en el mecanismo de la coagulación podría tener un potencial antitrombótico mayor y más favorable, lo que plantea la existencia de nuevas vías para una mejor protección vascular.

Riesgo residual

A pesar de todas las medidas disponibles en la actualidad, y de conseguir un control adecuado de los FRV, el sujeto con EV sigue presentando un mayor riesgo de sufrir complicaciones vasculares y de morir (riesgo residual). Por ejemplo, en estudios recientes en pacientes post IAM con tratamiento intensivo con antiagregantes plaquetarios potentes de última generación, con estatinas y con bloqueantes del sistema renina angiotensina, el riesgo residual continúa siendo del 9%.¹³⁷

Es cierto que existe una gran evidencia disponible en estrategias de prevención secundaria en aterosclerosis crónica; sin embargo, el riesgo residual de eventos vasculares debido a la enfermedad vascular existente se estima en un 15-20% en los 3-4 años posteriores, lo que pone de relieve la necesidad de mejora y de oportunidades potenciales para nuevas estrategias.¹³⁴

Por ello, pese a la existencia de tratamientos potentes y de eficacia demostrada, aún estamos lejos de conseguir un control adecuado de estas patologías. Los individuos que poseen mayor riesgo basal son los que, a pesar de las intervenciones preventivas, presentan un mayor riesgo residual, por lo que, para reducir este riesgo, entre otras medidas, es necesaria una intervención más precoz.^{138, 139}

5. Contribución de los anticoagulantes orales de acción directa en la protección vascular

Dr. Juan José Gómez-Doblas,
director del Área del Corazón del Hospital Xanit Internacional

Dr. José Ramón Gonzalez-Juanatey,
jefe de servicio de Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Santiago de Compostela. CIBERCV

Introducción

Desde hace años disponemos de agentes antitrombóticos (anticoagulantes y antiagregantes) utilizados extensamente en la práctica clínica. En general son fármacos usados desde hace años en diferentes escenarios clínicos con aceptable seguridad. Estos escenarios clínicos se concretan en la prevención y tratamiento de las enfermedades vasculares agudas o crónicas con un componente protrombótico como es el ictus, la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio/angina de pecho) o la arteriopatía periférica. Pese a su seguridad, siguen presentado diferentes inconvenientes. Por ejemplo, en el caso de la heparina, esta debe ser administrada por vía parenteral y con la posibilidad de ocasionar trombocitopenia, además de requerir una estricta monitorización de laboratorio. En el caso de las HBPM y el fondaparinux, su principal inconveniente radica en que, además de administrarse por vía parenteral, deben usarse con precaución en insuficiencia renal. En el caso de los anticoagulantes orales dicumarínicos, los inconvenientes son la necesidad de ajustar las dosis y los controles periódicos de laboratorio, además de tener en cuenta que el tratamiento puede causar múltiples interacciones con otros fármacos y con algunos alimentos. Pese al gran esfuerzo asistencial en la protocolización y el uso adecuado de los fármacos anticoagulantes disponibles, los resultados en la práctica clínica no son en absoluto los deseados, con un índice de hemorragias elevado, algunas de ellas fatales. Todo ello hace necesario realizar controles periódicos y continuos ajustes de dosis, además de restricciones en la alimentación y tener un cuidado exquisito con la medicación concomitante que se prescribe. Como consecuencia de todo ello, la calidad de vida de los pacientes se ve limitada en gran medida. Pero lo más importante es que, además, hace que muchos pacientes con fibrilación auricular (FA), que tienen indicación clara de anticoagulación no la estén recibiendo. Por otro lado, incluso entre los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K, aproximadamente un 35–40% tiene mal control habitual de la razón normalizada internacional (INR) en España, con las consecuencias nefastas que esto puede tener en cuanto al riesgo tanto de ictus, como de sangrados.

Tras una época en la que apenas ha habido innovaciones farmacológicas en el campo de los anticoagulantes, surgieron nuevos fármacos que han demostrado ser, al menos, tan eficaces como los tradicionales y claramente más seguros. En este sentido, se han investigado nuevos anticoagulantes orales que actúan mediante diferentes mecanismos de acción, como son los inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) y los inhibidores directos del factor Xa (Apixaban, Rivaroxaban y Edoxaban).

Efectos y Seguridad de los anticoagulantes directos. Resultados globales

Los anticoagulantes directos presentan ventajas indudables frente a los clásicos. Entre ellas destacan las escasas interacciones farmacológicas y con alimentos, que no requieren monitorizar la coagulación de forma rutinaria, el rápido inicio de la acción y que no requieren tratamiento previo con heparina (puente). Estas ventajas redundan en la confortabilidad del paciente, pero también tienen un efecto sobre los costes de oportunidad que no pierden el paciente o sus cuidadores.

Pero un grupo de fármacos novedoso, aun mejorando la confortabilidad de los pacientes, debe ser efectivo y seguro. En este sentido, disponemos de estudios randomizados y de registros de seguimiento en vida real, con cientos de miles de pacientes, que demuestran su eficacia y su mayor seguridad frente a los clásicos.

Por otro lado, los diversos estudios de coste-efectividad de los anticoagulantes directos, realizados en diferentes países y por distintos autores, son bastante congruentes entre sí, y en general concluyen que, para los pacientes con mayor riesgo, bien de complicaciones tromboembólicas, bien de hemorragias, y los sujetos con mal control habitual de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, el empleo de ACOD es la primera elección.¹⁴⁰

Como consecuencia de todo esto, las recomendaciones de las guías internacionales es que ante un paciente con fibrilación auricular no valvular se recomiende como primera opción un anticoagulante directo frente a un dicumarínico o antivitamina K.¹⁴¹

Eficacia y seguridad de los ACOD.

Los cuatro anticoagulantes directos disponibles en la actualidad (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban) han demostrado en sus ensayos clínicos que son fármacos tan eficaces como la warfarina en la prevención del ictus en pacientes con enfermedad no valvular.

Cuando analizamos de forma global a través de un metaanálisis, los resultados de estos fármacos frente a warfarina de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, se objetiva que, en comparación con warfarina, los ACOD reducen significativamente el riesgo de ictus o embolia sistémica en un 19% ($p < 0,0001$), la mortalidad total en un 10% ($p = 0,0003$) y el riesgo de hemorragia intracraneal en un 52% ($p < 0,0001$). Además, los anticoagulantes directos muestran tendencia a una reducción de las hemorragias mayores ($p = 0,06$), beneficio especialmente importante en los sujetos con peor control de INR. La reducción de las hemorragias intracraneales es especialmente relevante con el uso de anticoagulantes directos versus los anticoagulantes antivitamina K.^{142,143,144,145,146}

Por otro lado, diferentes estudios en vida real han demostrado la eficacia y seguridad de los anticoagulantes directos en la población general con fibrilación auricular fuera de los ensayos clínicos. En un metaanálisis que reúne 28 estudios observacionales que comparan de forma ajustada el uso de anticoagulantes orales directos

frente a anticoagulantes antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular, todos los ACOD evaluados se asociaron con una clara y contundente reducción de hemorragia intracraneal (apixaban *hazard ratio* [HR] 0,45; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,31-0,63; dabigatran HR 0,42; IC 95%: 0,37-0,49; rivaroxaban HR 0,64; IC 95%: 0,47-0,86) y no se objetivaron diferencias significativas con respecto a las tasas de ictus isquémico y de ictus isquémico o embolia sistémica.¹⁴⁷

En otro metaanálisis, realizado por cardiólogos de España y en el que se incluyeron 27 estudios observacionales, se obtuvieron resultados similares al metaanálisis anterior en cuanto a la reducción de ictus isquémico y hemorragia intracraneal de ACODs vs AVK.¹⁴⁸

Los anticoagulantes directos también han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

La cardiopatía isquémica está presente hasta en el 20% de los pacientes con FA. Rivaroxaban ha sido evaluado en pacientes con cardiopatía isquémica estable y tras un síndrome coronario agudo sin fibrilación auricular. El estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 randomizó en 15526 pacientes con un síndrome coronario agudo reciente, a recibir 2,5 o 5 mg de rivaroxaban dos veces al día o placebo. Rivaroxaban comparado con el placebo, redujo el end point primario combinado (muerte de causa vascular, IAM o ictus) con mejoría significativa para las dos dosis de rivaroxaban (HR: 0.84; 95% CI: 0.74–0.96; p = 0.008). Solo la dosis de 2,5 mg dos veces al día de rivaroxaban redujo la tasa de muerte vascular (2.7 vs 4.1%; p = 0.002) y de cualquier causa (2.9 vs 4.5%; p = 0.002). Comparado con placebo, rivaroxaban aumentó la tasa de sangrados mayores no relacionados con la cirugía coronaria (2.1 vs 0.6%; p < 0.001) y hemorragias intracraneales (0.6 vs 0.2%; p = 0.009) sin incremento significativo en sangrados fatales. (0.3 vs 0.2%; p = 0.66).¹⁴⁹

Los resultados de rivaroxaban y dabigatran también han demostrado la seguridad de estos anticoagulantes directos en pacientes tras una angioplastia, asociados a antiagregantes y con un ajuste de dosis.

De todos los anticoagulantes directos, rivaroxaban es el único que ha sido evaluado en pacientes estables con enfermedad vascular en ritmo sinusal en el estudio COMPASS.

El estudio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) evaluó si el tratamiento con rivaroxaban y aspirina o rivaroxaban solo es mejor que aspirina sola en la prevención de eventos adversos cardiacos mayores en pacientes con cardiopatía isquémica estable o enfermedad arterial periférica. Es un ensayo clínico fase III doble ciego, aleatorizado y controlado, que incluyó a 27,395 pacientes de más de 450 centros y más de 25 países.

Los pacientes incluidos con enfermedad vascular aterosclerótica estable (arteriopatía coronaria o arteriopatía periférica) fueron distribuidos de manera aleatoria a uno de tres grupos:

- 1) rivaroxaban, 2,5 mg dos veces al día más ácido acetilsalicílico, 100 mg al día;
- 2) solo rivaroxaban, 5 mg dos veces al día; o
- 3) solo ácido acetilsalicílico, 100 mg diariamente.

El criterio principal de valoración fue una combinación de muerte de origen vascular, ictus o infarto del miocardio. El estudio fue interrumpido prematuramente, por la superioridad del grupo con rivaroxaban más ácido acetilsalicílico, a los 23 meses. Los resultados finales demuestran que la combinación de rivaroxaban, a

dosis de 2,5 mg cada 12 horas, más ácido acetilsalicílico se relacionó con significativamente menos eventos de la variable principal que el ácido acetilsalicílico solo. Especialmente este beneficio fue más intenso en la reducción de ictus. Aun cuando hubo un incremento en la hemorragia grave, el beneficio clínico neto todavía indicó un beneficio con la combinación. El grupo con la combinación también mostró una reducción significativa en la mortalidad de origen vascular (1,7% frente a 2,2%; HR: 0,78; p = 0,02) y en la mortalidad por cualquier causa (3,4% frente a 4,1%; HR: 0,82; p = 0,01).

El grupo que solo recibió rivaroxaban no tuvo una reducción estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración, sino que también tuvo más hemorragia en comparación con el que recibió solo ácido acetilsalicílico, sin una mejora significativa en el beneficio clínico neto. Es reseñable, además, en la población incluida con arteriopatía periférica, que la asociación de rivaroxaban redujo la incidencia acumulada de eventos mayores isquémicos en miembros inferiores incluyendo las amputaciones mayores.^{150, 151}

En conclusión, en pacientes con cardiopatía isquémica estable o enfermedad arterial periférica la combinación de AAS más rivaroxaban a dosis de 2,5 mg cada 12 h:

- Redujo significativamente el riesgo combinado de ictus, muerte vascular e IM en un 24 %.
- Demostró una reducción del 42 % en ictus, del 22 % en muerte vascular y del 18 % en la mortalidad por todas las causas.
- Se observó un aumento en las hemorragias mayores; sin embargo, las tasas de hemorragia fueron bajas y no se observó un aumento significativo en las hemorragias mortales, en órganos críticos o intracraneales.
- Se observó una mejora en el beneficio clínico neto, del 20 %.

Los datos del estudio COMPASS supondrían que un porcentaje significativo de pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica se beneficiaran de Rivaroxaban 2,5 mg cada 12 h más AAS en prevención secundaria. Los perfiles de pacientes donde probablemente más impacto tiene esta estrategia son los pacientes con enfermedad polivascular (enfermedad coronaria y arteriopatía periférica), con eventos isquémicos recurrentes, diabéticos, enfermedad multivascular, con insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardíaca.

En resumen,

- Los anticoagulantes directos son una alternativa real al tratamiento clásico con anticoagulantes dicumarínicos (Sintrom y Warfarina) en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de embolismo por su mayor seguridad, facilidad de manejo y confortabilidad para el paciente e incluso con mayor eficacia en algunos perfiles de pacientes.
- Rivaroxaban a las dosis de 20/15 mg tiene el programa de investigación más amplio de un anticoagulante directo y ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular, profilaxis de tromboembolismo venoso postcirugía traumatológica y tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- Junto con ácido acetilsalicílico cada 12 h (la llamada dosis vascular) ha demostrado ser eficaz y seguro en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, incluyendo mortalidad vascular y total, en pacientes tras un síndrome coronario agudo y en pacientes con cardiopatía isquémica estable y/o arteriopatía periférica.

6. Impacto económico de los eventos vasculares y valor de su prevención

Dr. Josep M Piqué,

director general del Servicio Andorrano de Atención Sanitaria

Dr. Álvaro Hidalgo,

Grupo de investigación economía de la salud y Gestión Sanitaria, Universidad de Castilla La Mancha

Enfermedades Vasculares (EV)

Como consecuencia del elevado volumen de personas afectadas por las enfermedades vasculares esta patología, junto con los tumores, representa una de las cargas sociales y económicas más importante dentro del estado del bienestar de nuestra sociedad. Con respecto a la carga de la enfermedad y a los costes económicos, disponemos de mucha más información sobre la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, de la que disponemos para la enfermedad vascular periférica. A pesar de ello, no es fácil extraer información homogénea y comparable entre países o regiones sanitarias, para evaluar el impacto relativo en cada área geográfica.

Al evaluar los costes de una enfermedad hay que considerar los gastos directos, que incluyen todos los relacionados con el impacto sanitario, los indirectos, atribuibles al impacto negativo sobre la productividad por incapacidad laboral temporal o permanente, y los atribuibles a la mortalidad prematura. Los gastos directos incluyen visitas médicas a atención primaria y a médicos especialistas, pruebas complementarias ambulatorias, visitas a hospital de día, visitas a urgencias, hospitalizaciones, cirugía y procedimientos intervencionistas, medicación, transporte sanitario, rehabilitación y atención domiciliaria o teleasistencia. Los costes indirectos son más variables y difíciles de cuantificar que los directos, pero pueden llegar a representar una parte significativa de los costes totales si se incluyen todos los conceptos de forma exhaustiva.

Los eventos vasculares suponen un coste económico elevado total que se puede calcular sumando los costes directos del tratamiento de las enfermedades vasculares (asistencia hospitalaria, en atención primaria, costes de los fármacos, etc.) y los costes indirectos que se definen como las pérdidas que se producen como consecuencia de la muerte prematura, absentismo laboral, salida de la población activa laboral y la incapacidad. Las principales partidas del coste son bastante similares de unos países a otros, correspondiendo el mayor coste a la hospitalización, seguida del gasto farmacéutico. La hospitalización representa aproximadamente el 50% del gasto sanitario relacionado con las enfermedades vasculares. Los costes sanitarios de las enfermedades

vasculares varían en diferentes países europeos entre el 6 y el 11 % de sus respectivos gastos sanitarios totales. Se prevé que el coste sanitario por enfermedad vascular aumente aún más en todos los países hasta finales de la década. En España, en concreto, en 2014 las enfermedades vasculares supusieron un coste total de 7,7 mil millones de euros, lo que representa un 0,7 % del PIB.¹⁵²

Respecto a la carga de las Enfermedades vasculares (EV) los datos más recientes estiman el coste de las EV en la UE en 210.000 millones de € al año, de los cuales el 53% se corresponden a los costes sanitarios directos.¹⁵² En nuestro país, el coste de las EV se estima en casi 17.000 millones de €, lo que supone el 8% de los costes totales de la UE. Tal como se recoge en la tabla 1 y el gráfico 1, los costes sanitarios directos de las EV representan un coste por cápita de 119 € por año, un 9% del gasto total sanitario en España. Respecto a la composición de los costes directos sanitarios, un 32% se corresponden con los gastos hospitalarios (2.971 millones de €) y un 38% al coste de los medicamentos (3.490 millones de €).

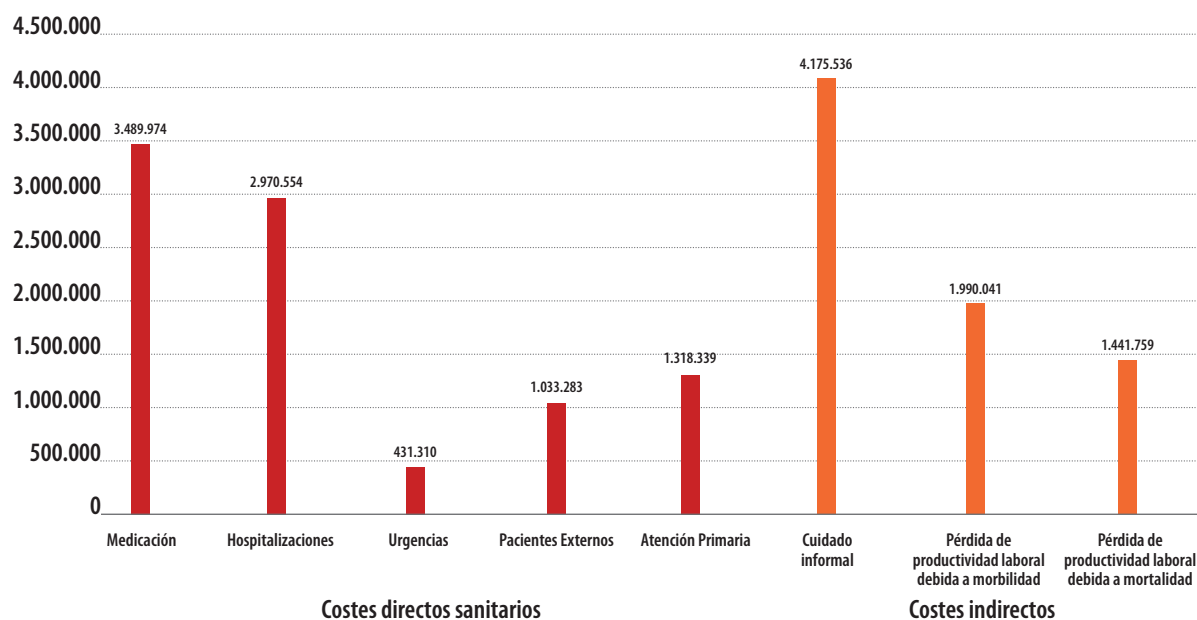
Tabla 1. Costes de las EV. España. 2015.

Tipos de costes	Componentes del Coste	Miles de €	Coste Per cápita	% sobre el GST
Costes directos Sanitarios	Medicación	3.489.974	199 €	9%
	Hospitalizaciones	2.970.554		
	Urgencias	431.310		
	Pacientes externos	1.033.283		
	Atención Primaria	1.318.339		
	Total Costes Directos	9.243.460		
Costes indirectos	Cuidado Informal	4.175.536		
	Pérdida de productividad laboral debida a morbilidad	1.990.041		
	Pérdida de productividad laboral debida a mortalidad	1.441.759		
	Total Costes Indirectos	7.607.336		
Costes Totales		16.850.796		

Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

Respecto a los costes indirectos, la pérdida de productividad laboral de los pacientes supone un 20% del total de la carga económica, mientras que los cuidados informales representaron el 25%. La pérdida de productividad laboral debida a mortalidad del paciente se estimó en un coste de 1.442 millones de € y la debida a morbilidad en 1.990 millones de €. Los costes relativos a la pérdida de productividad laboral, debida a los cuidados informales, se estimaron en 4.176 millones de €.¹⁵³

Gráfico 1. Componentes del Coste de las EV. España. 2015.



Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

Los datos anteriores van en la misma línea que los presentados en un estudio realizado en el año 2014 en distintos países europeos; el coste de todas las enfermedades vasculares (incluyendo el ictus) era estimado en una horquilla que iba desde los 124€ por cápita en España hasta los 384€ en Suecia, siendo el 80% atribuible a costes directos y el 20% restante a los indirectos.¹⁵² En este mismo estudio, un cálculo de la progresión de los costes en los años sucesivos estimaba que en el año 2020 estas cifras alcanzarán los 180€ por cápita en España y los 455€ en Suecia. En el conjunto de los países estudiados, este gasto supondría entre el 6% y el 11% de los costes sanitarios totales de cada país.

Aterosclerosis

Ahora nos concentramos específicamente en una de las principales causas de la enfermedad vascular: la aterosclerosis. El proceso aterosclerótico, principal causa del estrechamiento o bloqueo de las arterias, se desarrolla de forma gradual a lo largo de muchas décadas, y suele ser asintomático en las primeras etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica.

Como veremos con más detalle a continuación, la carga económica de la enfermedad aterosclerótica sigue aumentando debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo, como la hipertensión, la obesidad y la diabetes.¹⁵⁴

Por otro lado, los pacientes con esta patología tienen estancias hospitalarias largas, discapacidades y una reducción sustancial en su capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas del día a día.^{155,156} Con respecto a la carga económica, los eventos aterotrombóticos tales como infarto de miocardio, ictus o muerte vascular que presentan los pacientes se asocian a costes directos e indirectos significativos.^{157,158,159}

Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Debido al envejecimiento de la población y al gran número de recursos que consumen estos pacientes, la carga clínica y económica de la EAC se espera que siga incrementándose, todo esto hace que la EAC tenga un impacto sustancial sobre los sistemas sanitarios debido tanto al manejo de la propia patología como de los eventos vascular posteriores, que requieren atención especializada en hospitales, uso frecuente de medicamentos, intervención coronaria percutánea (ICP), procedimientos de revascularización quirúrgica y uso de dispositivos.¹⁶⁰

Los datos más recientes (datos 2015) sobre la carga económica de la EAC estiman el manejo de EAC a nivel europeo en 59.000 millones de €, lo que representa un 28% del total del coste de EV. Un 32% se deben a los costes sanitarios directos y un 68% a los costes indirectos.¹⁵³

Tabla 2. Costes de las EAC. España. 2015.

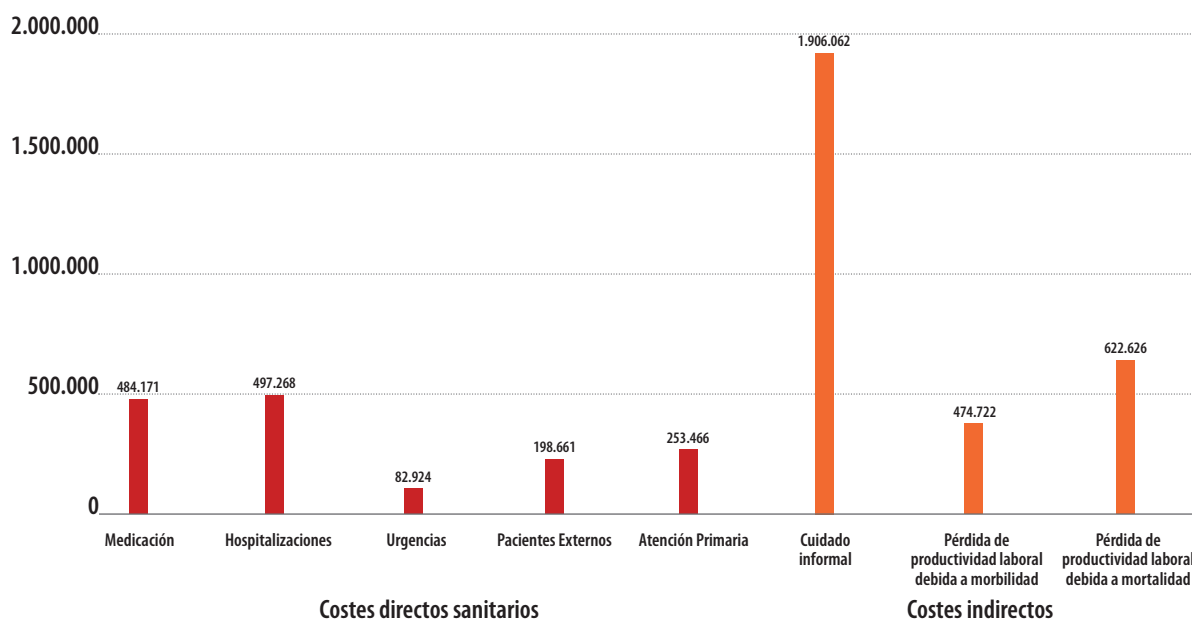
Tipos de costes	Componentes del Coste	Miles de €	Coste Per cápita	% sobre el GST
Costes directos Sanitarios	Medicación	484.171	33 €	2%
	Hospitalizaciones	497.628		
	Urgencias	82.924		
	Pacientes externos	198.661		
	Atención Primaria	253.466		
	Total Costes Directos	1.516.850		
Costes indirectos	Cuidado Informal	1.906.062		
	Pérdida de productividad laboral debida a morbilidad	474.722		
	Pérdida de productividad laboral debida a mortalidad	622.626		
	Total Costes Indirectos	3.003.410		
Costes Totales		4.520.260		

Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

Tal como se aprecia en la tabla 2 y en el gráfico 2, en España el coste del manejo de la EAC en 2015 fue de 4.500 millones de €, siendo el 34% de ellos debidos a la atención médica. Los costes sanitarios ascendieron a 1.517 millones de €, de los cuales 33% correspondieron a hospitalizaciones, 32% al gasto farmacéutico y el 35% fueron relativos a atención primaria, pacientes externos y urgencias.¹⁵³

Dentro de los costes directos, los derivados de la medicación representan la parte menos onerosa, ya que en la mayoría de estudios los gastos no farmacológicos suponen como mínimo el 60% del total del coste y en algún estudio incluso llegan a ser del 90%.^{160,161} De este coste no farmacológico, aproximadamente el 70% es atribuible al conjunto de gastos generados durante los períodos de hospitalización. Es por ello, que cualquier medida encaminada a prevenir los eventos que requieren hospitalización, ya sea por el primer episodio vascular o por la recidiva de eventos en pacientes previamente hospitalizados por este tipo de enfermedad, debería repercutir en ahorros significativos para el sistema sanitario.

Gráfico 2. Componentes del Coste de las EAC. España. 2015.



Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

No disponemos de datos oficiales estandarizados por procesos que permitan comparar costes en diferentes comunidades de nuestro país y menos entre diferentes países. Sin embargo, en 2010 profesionales del Parc de Salut Mar de Barcelona llevaron a cabo un estudio dentro del 7º Programa Marco de la Unión Europea recogiendo información de costes por Grupos Relacionados de Diagnósticos (DRG) en 10-15 hospitales españoles.¹⁶² En este estudio se analizaron los datos de más de 7.000 pacientes ingresados por cardiopatía isquémica en hospitales de referencia y de alta tecnología. El 62,3% había recibido tratamiento percutáneo, el 54,7% fue tratado con la colocación de algún tipo de stent y un 7,6% había sido sometido a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). La estancia media fue de 8 días y el coste medio por paciente fue de 9.389€, aunque con notables variaciones en función sobre todo del tipo de tratamiento recibido (angioplastia, stents) y no tanto por la tarifa por día de estancia que fue relativamente homogénea. Así, en los pacientes sometidos a ACTP el coste medio superaba en bastante los 10.000€ de media.

Por otra parte, el análisis de los resultados económicos del registro REACH a nivel español, estimó un coste medio anual por paciente de la EAC de 2.659€, con un coste anual asociado al tratamiento de 1.120 € por paciente y un coste medio anual asociado a hospitalizaciones de 1.330€ por paciente.¹⁶³

La EAC se relaciona con costes sustanciales relativos a las pérdidas de productividad relacionadas con la morbilidad y la mortalidad de la patología. La EAC y los eventos vasculares y trombóticos relacionados impactan en el bienestar físico y mental del paciente afectando a su capacidad y productividad laboral.¹⁶⁰ Además, los pacientes con EAC que han sufrido un SCA se asocian a un mayor coste económico, ya que la asistencia de un SCA consume una gran cantidad de recursos.¹⁶⁴

En España, la pérdida de productividad laboral de los pacientes con EAC supuso un 24% del total de la carga económica mientras que los cuidados informales representaron el 42% (tabla 2 y gráfico 2). La pérdida de productividad laboral debida a mortalidad del paciente se estimó en un coste de 623 millones de € y la debida a morbilidad en 475 millones de €. Los costes relativos a la pérdida de productividad laboral debida a los cuidados informales se estimaron en 1.907 millones de €.¹⁵³

Los datos obtenidos para España están en la misma línea que los que se obtienen en otros países. Así el registro global REACH demostró que los eventos vasculares isquémicos se asociaron con cambios en el empleo de pacientes participantes. Entre 14.406 pacientes para quienes se había documentado un empleo a tiempo parcial o tiempo completo al inicio del estudio, el 50,34% de los que experimentaron un evento ya no trabajaban al año, frente al 29,79% de aquellos que no sufrieron un evento.¹⁶⁵ En términos general, los pacientes presentan un ausentismo frecuente y prolongado, junto con una productividad reducida, lo que se traduce en una reducción de ingresos tanto a nivel nacional como a nivel internacional.¹⁵⁹

En otro estudio publicado en 2013, y que incluyó a 1.020 pacientes ingresados por enfermedad coronaria, 62% de los cuales presentaban elevación del ST, el coste medio por paciente en el período de dos años de seguimiento tras un episodio agudo fue de 14.069€; 87% debido a costes directos y un 13% a pérdida de productividad.¹⁶⁰ Los costes atribuidos a la atención primaria representaron el 20% del total y los de la atención especializada el 67%, siendo los derivados directamente de las hospitalizaciones el 63% de los costes totales del proceso durante los dos años. El coste medio de los pacientes que sufrieron más de un evento agudo durante este período, lo cual sucedió en el 16% de los casos, fue de 22.750€, frente a los 12.380€ de los que sólo tuvieron el episodio inicial.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática de 10 estudios que habían proporcionado información sobre los costes de esta enfermedad.¹⁶¹ Los resultados agregados de estos estudios revelaron que el coste no farmacológico oscilaba entre el 70,82% y el 96,82% del coste total, lo que suponía un coste directo por cápita ajustado por PPA que variaba entre 68,78 dólares en Europa y 304,15 dólares en Estados Unidos, siendo en Rusia de 105,19 dólares. La partida destinada a hospitalización representó entre el 16% y el 74% de los costes directos. El coste global de la enfermedad coronaria representaba entre el 2,43% y el 8,13% del gasto total en salud para los países estudiados.

La enfermedad arterial periférica (EAP)

La carga económica de la EAP es elevada. Los pacientes con EAP constituyen una población de alto riesgo con elevadas tasas de eventos vasculares y hospitalización, repetición de procedimientos de revascularización y tasas de enfermedad poli-vascular que implican mayores costes de tratamiento debido al peor pronóstico que presentan los pacientes con EAC concomitante o ECeV.¹⁶⁶

La Encuesta Nacional de Salud y Bienestar de la UE 2010 (NHWS), que incluyó participantes de Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido (5EU N = 57.805), así como la NHWS de 2010 en EE. UU. (N = 75.000), mostró que los pacientes con EAP realizaban un mayor uso de los recursos sanitarios (número de visitas médicas, de urgencia y hospitalizaciones) en comparación con los participantes sin EAP ($p < 0,05$).¹⁶⁷

Tabla 3. Media ajustada del uso de recurso y el impacto laboral de los pacientes con y sin EAP (resto de pacientes en la muestra sin EAP).

	EU 5		EE.UU.	
	EAP n = 743	No EAP n = 743	EAP n = 777	No EAP n = 777
Ausentismo%	7.68*	3.39	6.05*	1.58
Presentismo%	23.37*	14.23	18.35	13.46
Total de deterioro del trabajo%	28.68*	16.83	23.89*	14.26
Porcentaje de deterioro de la actividad	38.27*	27.48	41.88*	29.20
Número de visitas al médico	9.31*	6.18	6.79*	5.49
Número de visitas a urgencias	0.24	0.16	0.35*	0.14
Número de hospitalizaciones	0.25*	0.11	0.37*	0.20

* Los grupos de pacientes con EAP y sin PAD difieren dentro de la región, $P < 0.05$. Las medias ajustadas representan el valor estimado para el resultado (por separado para los pacientes con EAP y pacientes de la misma edad sin EAP), suponiendo que todas las covariables se establecen en la media de la muestra. Las covariables incluyeron sexo, nivel de educación, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, nivel de ejercicio y condiciones comórbidas. EU5=Unión Europea (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido); EAP = enfermedad arterial periférica. Fuente: Marrett y Zhang 2013.¹⁶⁷

En relación a los costes indirectos, los pacientes con EAP presentan un mayor deterioro en el trabajo que los pacientes sin EAP. De los pacientes que se encontraban laboralmente activos, aquellos que presentaban EAP reportaron tasas significativamente más elevadas de absentismo y discapacidad laboral que aquellos sin EAP ($p < 0,05$).¹⁶⁷

Los costes del ictus

El ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa (responsable del 6,8% de la pérdida de Años de Vida Ajustados por Discapacidad - AVAD).¹⁶⁸ Se estima que el ictus consume entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en los países de rentas elevadas, distribuyéndose el 76% de los costes sanitarios directos en el primer año tras el evento, concentrados mayoritariamente en costes hospitalarios. Se estima el coste del ictus el primer año tras el evento entre 20.000 y 30.000 euros.^{169,170}

Los trabajos más recientes realizados en nuestro país también han tenido en cuenta la importancia de los costes directos no sanitarios (asistencia social y/o familiar) y de los costes indirectos, entendidos como tales aquellos asociados a la pérdida de producción de bienes y servicios que ocasiona una enfermedad. Existen varios trabajos que estiman el coste del ictus en España que, dentro de un rango, muestran cifras bastante homogéneas dentro del primer año.^{157, 171-175} La partida referida a los costes hospitalarios es la de mayor peso en relación a los costes directos sanitarios. En los años siguientes al evento, los costes directos sanitarios son menores, debido a los menores costes hospitalarios, ganando peso el resto de partidas, especialmente las referidas a la rehabilitación, la medicación, y las consultas externas.

Dos de los estudios más recientes sobre costes del ictus se han centrado en el ictus cardioembólico, uno de los subtipos de ictus más graves, son el estudio CODICE y el estudio CONOCES. El estudio CODICE¹⁷³ analizó el coste del ictus cardioembólico en 5 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, en los primeros 30 días de evolución. Este estudio establece un coste de los cuidados hospitalarios y de rehabilitación en este período de más de 13.000€. El estudio CONOCES^{176,177}, estudió los costes directos e indirectos del ictus cardioembólico

asociado a la fibrilación auricular durante el primer año. Según los datos de este estudio, un paciente que sufre un ictus de esta etiología requiere un consumo de recursos valorados en casi 29.000€.

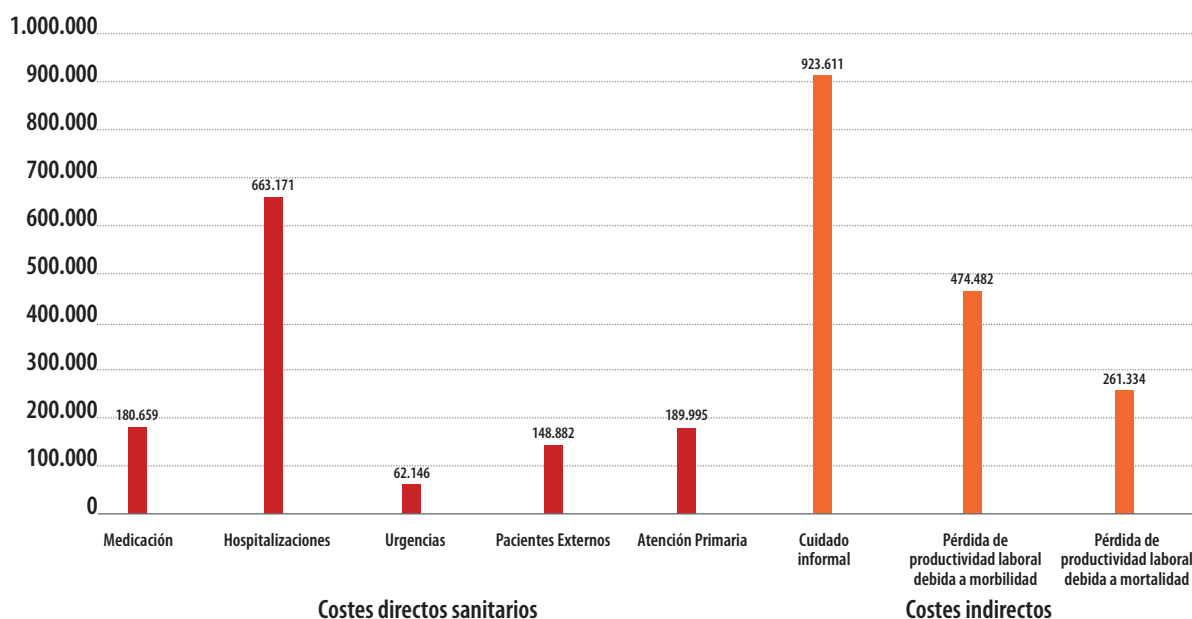
Tabla 3. Costes del ICTUS. España. 2015.

Tipos de costes	Componentes del Coste	Miles de €	Coste Per cápita	% sobre el GST
Costes directos Sanitarios	Medicación	180.659	27€	1%
	Hospitalizaciones	663.171		
	Urgencias	62.146		
	Pacientes externos	148.882		
	Atención Primaria	189.955		
	Total Costes Directos		1.244.812	
Costes indirectos	Cuidado Informal	923.611		
	Pérdida de productividad laboral debida a morbilidad	474.482		
	Pérdida de productividad laboral debida a mortalidad	261.334		
	Total Costes Indirectos		1.659.427	
Costes Totales			2.904.239	

Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

Los costes del ictus en España ascendieron 2.904 millones de euros, de los cuales 1.244 millones de euros correspondieron a costes directos sanitarios y 1.659 millones de euros los costes indirectos, destacando la partida de cuidados informales, 923 millones de euros.

Gráfico 3. Componentes del Coste del Ictus. España. 2015.



Fuente: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*¹⁵³

Importancia de la prevención

Los aspectos más relevantes de la prevención primaria y secundaria ya han sido comentados en el capítulo 2, pero un aspecto muy importante en el que cabe incidir, dentro de los aspectos de prevención, es la posibilidad de evitar recidivas en aquellos pacientes que ya han sufrido un primer episodio agudo de enfermedad vascular.^{164,178} A parte de un control estricto, farmacológico y de hábitos, por parte del propio paciente y de su médico de los factores de riesgo anteriormente descritos para esta enfermedad, existe un potencial de prevención significativo con el uso de determinadas medicaciones específicas como son los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes orales.

Se ha demostrado que el tratamiento continuado con ácido acetil salicílico a dosis de 100 mg/día reduce un 19% el riesgo de eventos vasculares mayores y un 9% el riesgo de muerte en pacientes que han tenido un primer episodio de enfermedad coronaria.¹⁷⁹ Recientemente, se ha publicado un estudio que demuestra que rivaroxaban, un inhibidor selectivo del factor Xa, cuando se añade a dosis de 2,5 mg/dos veces al día al tratamiento convencional con 100 mg/día de ácido acetil salicílico, reduce en un 24% el riesgo combinado de infarto de miocardio, ictus o muerte de causa vascular en pacientes con arteriopatía periférica o enfermedad coronaria previa.¹⁸⁰

A falta de un análisis más pormenorizado podemos hacer una estimación económica del impacto a dos años de esta reducción de riesgo asumiendo los siguientes postulados: 1) Los datos proporcionados por el estudio de Fernández J & López E.¹⁸¹, que estiman un coste promedio de una recidiva del episodio agudo en este tipo de pacientes, seguidos en un plazo de dos años, de 10.370€ (diferencia entre los 22.750€ de los pacientes con recidiva con respecto a los 12.380€ de los que sólo sufren el evento inicial durante este plazo de tiempo). 2) El coste de la medicación combinada de rivaroxaban y ácido acetil salicílico a las dosis reseñadas es de aproximadamente 549€ por persona y año. 3) El porcentaje de recidivas tras evento coronario agudo oscila entre el 5% y el 10% anual, y en un estudio reciente llevado a cabo en ámbito español se ha cifrado en el 7,3% al año.¹⁸² 4) En el estudio COMPASS¹⁸⁰ los pacientes tratados con rivaroxaban más ácido acetil salicílico tuvieron recidiva de un evento vascular o muerte de causa vascular en el 4,1% de los casos en el plazo de dos años de seguimiento. En base a todos estos datos podemos definir que en un escenario en el que se estime un 5% de recidiva anual, evitar una recidiva o muerte con esta medicación tendría, en un período de dos años, un coste de 8.240€ por paciente. Si embargo, con porcentajes de recidiva del 7,5% o del 10% anuales, se obtendría un ahorro neto, en dos años y por cada 1.000 pacientes tratados, de unos 32.000€ o 550.830€ respectivamente.

Un aspecto muy relevante es el de la prevención de muerte súbita por evento coronario agudo, ya que un porcentaje no despreciable de personas que lo sufren mueren antes de llegar a un centro hospitalario o llegan tardíamente al hospital, lo cual repercute en una menor probabilidad de remontar el episodio o en un mayor riesgo de secuelas graves tras el evento agudo. En este sentido, la organización de un transporte sanitario efectivo y rápido es crucial, pero también lo es el despliegue de desfibriladores en determinados espacios públicos y el fomento de la formación masiva de la población en técnicas de resucitación cardiopulmonar. En España se estima que el 40% de las muertes por infarto de miocardio se producen antes de llegar al hospital. En países como Dinamarca o Japón donde las técnicas de resucitación cardiopulmonar están mucho más extendidas y usadas por parte de la población general, se ha reportado que la supervivencia de este colectivo de pacientes puede llegar a incrementarse hasta en un 50%.¹⁸³

En resumen, existe un amplio margen de mejora en la prevención secundaria de los eventos vasculares y de su mortalidad asociada. Además, existen indicios para afirmar que ciertas estrategias de prevención pueden ofrecer resultados muy positivos en términos de coste-efectividad e incluso ahorros significativos para los sistemas de salud.

7. Impacto de la enfermedad vascular en la de vida de los pacientes

Dña. Maite San Saturnino,
presidenta de Cardioalianza

El paciente, el verdadero centro del sistema sanitario

Todos los agentes sanitarios trabajan para lograr la mejor atención sociosanitaria del paciente mediante un uso eficaz de los recursos del Sistema. El envejecimiento de la población y el consecuente aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas supone un importante reto para el sistema de salud, ya que tiene que pasar de ofrecer una asistencia sanitaria orientada a la atención de agudos a un nuevo modelo de atención focalizado en dar respuesta a las nuevas necesidades de los pacientes crónicos; basado más en los cuidados holísticos de la persona.

Para alcanzar este objetivo es imprescindible entender que la atención del paciente debe realizarse de forma integral, es decir, teniendo en cuenta su estado de salud desde un punto de vista biológico, psicológico y social. Así, además del estado clínico de la persona debemos también considerar la repercusión que la enfermedad ejerce sobre el estado emocional (miedos y esperanzas) y la vida social (relación con la familia, amigos, trabajo, etc.). El Sistema Sanitario debe desaprender de atender al paciente por su enfermedad y aprender a atender a la persona que manifiesta necesidades derivadas de un problema de salud. Para lograrlo, es imprescindible poner en marcha programas dirigidos a dar respuesta a estas necesidades, como la formación en aspectos de humanización a los profesionales sanitarios, para que éstos adopten las necesidades psicosociales del paciente como sus propios objetivos, o la aplicación de nuevas herramientas que integren a la familia del paciente en el proceso de atención, ya que la enfermedad también repercute sobre ellos de forma indirecta y juegan un papel muy importante en el apoyo psicológico y el cuidado que recibe el paciente, aspectos fundamentales para su óptima recuperación.

Además de ello, para avanzar en un modelo de atención sanitaria basado en la excelencia, es imprescindible que el Sistema facilite y que el paciente adopte un rol más activo en el proceso de toma de decisiones que afectan a su enfermedad. Para que ello sea factible y que verdaderamente el paciente pueda convertirse en el protagonista del cuidado de su salud, es necesario poder dotarle de información veraz y de calidad para que, de forma conjunta con su profesional sanitario, pueda tomar decisiones de forma objetiva y lo más acertadas posible.

Otro punto importante a tener en cuenta es la satisfacción del paciente en cuanto a la atención recibida. Conocer la impresión y experiencia del paciente debería ser imprescindible a la hora de tomar decisiones sobre cómo mejorar la atención sanitaria del paciente.

En conclusión, podríamos resumir que aún nos queda mucho camino para lograr que el paciente sea el verdadero protagonista del Sistema Sanitario. Por esta razón, es necesario que todos los agentes involucrados en el cuidado de la salud del paciente trabajemos juntos en aras de impulsar alianzas, con el objetivo de crear nuevas líneas estratégicas y nuevos modelos de atención sanitaria que incorporen la visión holística del paciente, formando a los pacientes y a los profesionales en aspectos de atención psicológica y social e incorporando al paciente y a su familia en el proceso de toma de decisiones que atañen a su salud.

Enfermedad vascular y calidad de vida del paciente

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la calidad de vida se define como *“la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas y sus inquietudes”*. Así, se trata de un concepto muy amplio que abarca el estado de salud físico de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno, todo ello desde la perspectiva del propio paciente.

Por tanto, hablamos de calidad de vida como una construcción subjetiva que realiza la persona desde sus dimensiones física, social y emocional, en contraste con la continua interacción con su realidad.

En este sentido y en el campo de la salud vascular, la calidad de vida del paciente se describe como la percepción física y mental de las personas afectadas por enfermedad vascular, que permite conocer el impacto que ejerce la enfermedad vascular sobre la persona, incluidos sus miedos y esperanzas, a partir de la medición de valores relacionados con el dolor corporal, la vitalidad, la función social, el rol emocional y la salud mental.

Los estudios realizados hasta ahora muestran que la percepción que tienen los pacientes vasculares sobre su propia calidad de vida es que la enfermedad ha repercutido de forma negativa sobre los principales ámbitos de actuación de la propia persona, impidiéndole la realización de las actividades de la vida cotidiana que requieren de algún tipo de esfuerzo, además de interferir también en las relaciones propias del paciente con sus familiares, amigos u otras personas de su ciclo social.

Según indican estudios de calidad de vida realizados en pacientes que han sufrido un infarto a lo largo de su vida, la enfermedad les ha supuesto limitaciones en el ámbito físico y también ha afectado a su salud mental. En cuanto a su salud física, experimentan limitaciones que se derivan del sobreesfuerzo que tiene que realizar el corazón para responder a las demandas del propio organismo. Esta limitación puede conllevar que, al realizar un sobreesfuerzo, la persona presente dolor torácico, lo que puede provocar estados de ansiedad y temor del paciente.

En cuanto a la salud mental, es reconocida la asociación entre eventos vasculares con la aparición de trastornos afectivos como la depresión o la ansiedad que pueden predisponer al individuo a sufrir nuevos eventos con consecuencias fatales. De hecho, son varias las investigaciones que han relacionado estados de salud como la ira, la hostilidad, la depresión o la ansiedad con un aumento del riesgo de padecer enfermedad vascular. Paralelamente, también se ha visto que padecer estrés de forma crónica puede conllevar a una mayor progresión

de la aterosclerosis (acumulación de grasa en las arterias) debido al aumento de la frecuencia cardíaca y a la presión arterial, dos consecuencias directas de dicho estrés.

El impacto de estas enfermedades se ve reflejado también en el plano económico debido a los altos costes derivados de la atención primaria, los reingresos hospitalarios y los ausentismos laborales. En España, el coste directo de atención sanitaria habría ascendido a 5.900 millones de euros en el 2014 y unos 1.800 millones en pérdida de productividad por mortalidad prematura¹⁸⁴. Si nos fijamos en Europa, el coste total de las enfermedades vasculares es de aproximadamente 201 billones de euros al año, de los cuales el 53% son por costes directos, un 26% en pérdida de productividad y un 21% en cuidado indirecto de las personas con enfermedad vascular¹⁸⁵.

Estos datos reflejan que los costes para los sistemas sanitarios a causa de las enfermedades crónicas son elevados. De hecho, los análisis económicos sugieren que por cada aumento del 10% de las enfermedades crónicas, entre ellas la enfermedad vascular, se asocia a una disminución del 0,5% del crecimiento anual de la economía¹⁸⁶.

Educación sanitaria en el marco de la prevención del riesgo vascular

Para mejorar la calidad de vida del paciente, es necesario que este sea consciente y se responsabilice de que tiene que modificar sus hábitos de conducta o de vida, así como de otras variables socioculturales.

Tal es así, que los expertos reconocen que el 90% de la enfermedad vascular responde a siete factores de riesgo, la mayoría de los cuales son reflejo de nuestro comportamiento: tabaquismo, sedentarismo, tensión arterial alta, azúcar en sangre elevado, colesterol alto, dieta y sobrepeso u obesidad¹⁸⁷.

En este sentido, y según indica la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante el control de los factores de riesgo se podrían reducir a la mitad los eventos vasculares y mediante un estilo de vida más saludable se podría prevenir más de tres cuartas partes de la mortalidad por causa vascular.

A pesar de ello, es importante destacar que el control poblacional de los principales factores de riesgo vascular es todavía muy bajo en España: 22,7% para la hipertensión arterial (HTA) y 13,2% para el colesterol, según se indica en recientes estudios¹⁸⁸. Acorde con estos datos, los datos preliminares del "Informe de la situación de la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo en pacientes con alto y muy alto riesgo vascular en España", realizado por Cardioalianza, indican que más de la mitad de los pacientes con alto riesgo vascular (52%) padece hipertensión; un tercio (31%) colesterol elevado; casi una tercera parte (29%) diabetes¹⁹⁰. Estos datos, reflejan el amplio margen que aún existe para mejorar la prevención vascular.

Por ello, para mejorar el control de los factores de riesgo, la última guía terapéutica sobre la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares en la práctica clínica especifica cómo los profesionales sanitarios y la administración deben intervenir individual y colectivamente, para proponer acciones con el fin de reducir los factores de riesgo. Para ello, es imprescindible que las estrategias poblacionales en salud estén focalizadas en la promoción de estilos de vida saludables, proponiendo comportamientos individualizados y estrategias a escala poblacional como la promoción de ejercicios que promuevan la actividad física, reducir el hábito de fumar y el alcohol y procurar tener una nutrición equilibrada gracias a una alimentación saludable.

En este sentido, los programas de prevención de factores de riesgo son estrategias de atención primaria, que utilizan como principal herramienta la educación en salud, y tienen el objetivo de proporcionar la información y los conocimientos adecuados para promover el autocuidado de la salud.

En los pacientes con riesgo vascular muy elevado se recomienda una intervención que combine los recursos médicos, educación sobre estilos de vida, actividad física, manejo del estrés y factores de riesgo psicosociales, además de diseñar nuevas pautas para el control y la mejora de la adherencia terapéutica, que logren un mayor grado de cumplimiento de las pautas y tratamiento sanitario (farmacológico y no farmacológico) por parte de los pacientes.

En definitiva, es imprescindible impulsar y mejorar los programas o acciones de educación sanitaria tanto de la sociedad en general (prevención primaria) como de las personas que ya tienen una enfermedad vascular (prevención secundaria).

Abordaje multidisciplinar. Programas de rehabilitación

Los pacientes afectados por un evento vascular no siempre recuperan por sí solos la capacidad de autocuidado, por lo que no son capaces de incorporarse a una vida normal después de sufrir un evento vascular. Este hecho hace que en muchos casos se cree una dependencia de los pacientes hacia los profesionales de la salud, de sus cuidadores o sus familias, representándoles una carga innecesaria, que, al mismo tiempo, genera al paciente un sentimiento de tristeza, ansiedad y depresión.

Es importante resaltar el rol que juega la enfermería en la mejora de la calidad de vida del paciente, responsabilizándose del control de los factores de riesgo y de la educación sanitaria del paciente. El profesional de enfermería, con una formación específica, puede ejercer un papel clave como gestor del caso, coordinando las diferentes actuaciones del equipo multidisciplinar que, para la enfermedad vascular, estaría formado por profesionales de la cardiología, medicina interna, angiología, medicina de primaria, urgencias, psicólogos o nutricionistas, entre otros.

La promoción del autocuidado del paciente pasa también por reforzar los programas de rehabilitación, estrategias de prevención secundaria y terciaria dirigidas a mejorar la evolución de la enfermedad vascular, influyendo sobre la condición física, mental y social del paciente; mejorando su calidad de vida, autonomía e integración social, además de mejorar su capacidad física.

Ello se logra a partir de la implantación de un programa educativo dirigido al paciente y a sus familiares sobre cómo lograr cambiar los hábitos de vida del paciente y que este sea consciente de la importancia de la toma de la medicación. Estos son los dos pilares fundamentales de la rehabilitación. El objetivo final es que el paciente interiorice que el control de los factores de riesgo vascular pasa por un estilo de vida saludable y el cumplimiento farmacológico.

Los programas de rehabilitación se llevan a cabo en unidades específicas, en las que intervienen distintos profesionales implicados en el abordaje del paciente vascular. Un ejemplo son las unidades de rehabilitación cardiovascular, que constan de un cardiólogo, una enfermera, un fisioterapeuta, un médico rehabilitador, un psicólogo y un nutricionista, además de un asistente social y un médico de familia que trabaja en coordinación con la Unidad.

Con relación a la rehabilitación cardiaca, se necesitan impulsar programas de rehabilitación en fase III, es decir, de mantenimiento, una vez que el paciente es dado de alta. La rehabilitación debe perdurar durante toda la vida del paciente y en esta fase la actuación de medicina de primaria y de las organizaciones de pacientes debe estimular al paciente al mantenimiento del control de los factores de riesgo vascular.

Es vital también ampliar los programas de rehabilitación para pacientes neurológicos y pacientes que han sufrido una amputación.

Decisiones compartidas y empoderamiento del paciente

Para que el paciente pueda ser un sujeto activo en el cuidado de su salud, es vital dotarle de las herramientas y la información necesaria para que conozca más sobre la patología, sobre sus opciones terapéuticas y sobre los cambios que debe llevar a cabo para reducir y controlar los factores de riesgo.

La toma de decisiones compartidas es un proceso orientado a conocer las preferencias y necesidades del paciente, a la vez que se le capacita para que pueda adoptar un rol más activo en su enfermedad. Así, lo ideal es que la toma de decisiones sea compartida a partir de un intercambio de información (personal y médica), entre el profesional sanitario y la persona afectada por la enfermedad. El profesional sanitario tiene que proporcionar al paciente información sobre su diagnóstico y sobre los distintos tratamientos disponibles que tiene a su alcance para que éste pueda, después, tomar cualquier decisión relativa a su estado de salud, estando convencido de que es la más acertada. Todo ello, claro está, utilizando un lenguaje adaptado a la singularidad de cada paciente.

No se trata de relegar la figura del profesional sanitario a un segundo plano, sino de que esté involucrado en cada paso del proceso de toma de decisiones: desde la identificación sobre la decisión que debe de tomarse, hasta la presentación de evidencias y asesoramiento del paciente para poder, a posteriori, elegir conjuntamente la estrategia terapéutica con la que ambas partes se sientan más cómodas.

El proceso de decisiones compartidas es un elemento más que nos permite avanzar hacia un Sistema Sanitario orientado hacia y para el paciente, y su aplicación en la práctica clínica será crucial para lograr este cambio de Sistema.

El papel de las organizaciones de pacientes

Para que el paciente esté realmente en el centro del Sistema, es necesario que la sanidad se convierta también en un modelo más participativo dónde se escuche y sea tenida en cuenta la voz del paciente.

Hoy en día, y gracias al movimiento social, los intereses de los pacientes están representados por las organizaciones de pacientes, entidades no lucrativas que nacen de la voluntad de colaboración de un grupo de personas, afectadas por una enfermedad común, y que se organizan internamente con el principal objetivo de contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de los que viven a su alrededor.

Este tipo de organizaciones ofrecen a los pacientes y a sus familiares aquellos servicios de atención socio-sanitaria que el Sistema no llega a ofrecerles, dando respuesta a las necesidades no cubiertas por la asistencia sanitaria.

Además, también juegan un papel muy importante en la capacidad de ofrecer información relevante y efectiva sobre la patología al paciente, ya que se ha visto que la relación entre personas que están en la misma situación y una comunicación “de igual a igual” ejercen un efecto positivo en la evolución de la enfermedad.

Hoy en día las organizaciones de pacientes también llevan a cabo la representación de los intereses de su colectivo ante la administración pública, actuando como interlocutor válido, con propuestas claras que pretenden la mejora de la atención sanitaria que debe repercutir directamente sobre el paciente, además de fomentar la participación del mismo dentro del Sistema Sanitario.

8. Organización de la atención a la enfermedad crónica

Dr. Josep M Piqué,

director general del Servicio Andorrano de Atención Sanitaria

Estamos asistiendo a un incremento progresivo de la esperanza de vida en los países occidentales, en buena parte debido al significativo aumento de la supervivencia en enfermedades que como el cáncer o las enfermedades vasculares son causa de muerte en edades prematuras.¹⁹⁰ Ello está generando un marcado aumento en el número de personas de edad avanzada que conviven con una o varias enfermedades crónicas. Este fenómeno está causando tensiones importantes en los sistemas sanitarios, tanto por los costes económicos que genera, como por la necesidad de realizar planteamientos novedosos en la manera de ofrecer asistencia sanitaria a estos pacientes, teniendo en cuenta, además, que, en un porcentaje no despreciable de casos, a la problemática sanitaria se le añade una cierta problemática social por el grado de dependencia física o mental de estas personas.

El hecho de que muchas de estas personas acumulen más de una enfermedad crónica y que ello les genera un cierto grado de fragilidad, hace que las aproximaciones sanitarias centradas exclusivamente en la enfermedad tengan un grado alto de ineficiencia. Es por ello que, cada vez más, los sistemas sanitarios estén buscando transformaciones para pasar de la atención basada en la enfermedad a una atención basada en la persona, identificando acciones personalizadas y orientadas a las necesidades del propio paciente.^{191,192}

Uno de los primeros requerimientos en la transformación de los sistemas sanitarios para una mejor atención al paciente con enfermedad crónica es categorizar y diferenciar entre dos grandes grupos de pacientes. Uno es el compuesto por pacientes que sufren una única enfermedad crónica que a menudo ya debuta en edades tempranas o medias de la vida, cuando el paciente es autónomo y activo laboral y socialmente; y también por pacientes en los que, todo y tener más de una enfermedad, hay una de ellas que es dominante y que mayoritariamente impacta en la calidad de vida del paciente. El otro grupo es el de los pacientes de edad avanzada que acumulan varias enfermedades y el conjunto de todas ellas les confiere una especial fragilidad.

En el primero de los grupos, las exacerbaciones de la enfermedad única o dominante son las que marcan el impacto en la calidad de vida del paciente y en el gasto sanitario. Es por ello que en estos pacientes el modelo tradicional de control por parte de un médico especialista en la enfermedad en cuestión, con un mayor o menor soporte por parte del médico de atención primaria, mantiene todavía una cierta lógica. En este contexto, la predicción y prevención de las recaídas o exacerbaciones agudas de la enfermedad se identifica como el

objetivo más importante para mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir las cargas sociales y económicas de la enfermedad.

Por el contrario, en el segundo grupo el modelo tradicional de atención basada en la enfermedad carece de todo sentido y es motivo de unos resultados no satisfactorios y un gasto no justificable. En este grupo es donde gana eficiencia un modelo de atención a la fragilidad, completamente orientado a las necesidades de cada paciente, y que contemple su grado de dependencia sanitaria, pero también social.

En ambos grupos de pacientes, sin embargo, cada vez va siendo más necesario definir cuáles son los resultados en salud que se persiguen, que estos resultados estén alineados con lo que realmente le importa al paciente, qué indicadores deben monitorizarse para la obtención del resultado, y cuál es el valor que aporta cada acción o decisión tomada con respecto al balance entre el resultado a obtener y el gasto que genera.¹⁹³

Otro instrumento de progresiva implementación es la estratificación del riesgo, unas herramientas que permiten identificar y agrupar pacientes con mayor riesgo de empeorar, o de padecer un nuevo problema de salud, y que requieren una vigilancia o una atención más intensa y mayores recursos sanitarios en el futuro.^{194, 195}

La estratificación de riesgo en personas con enfermedades crónicas se está introduciendo por parte de las autoridades sanitarias en muchos países de la Unión Europea con el objetivo de mejorar la gestión de la salud en base poblacional y ofrecer servicios personalizados de mayor calidad. Todo ello en línea con el Marco Europeo para la acción de proveer servicios integrados de salud como una de las estrategias clave para avanzar hacia los servicios centrados en las personas que preconiza la Oficina Regional Europea de la Organización Mundial de la Salud desde el año 2016¹⁹⁶.

Existen diferentes modelos de estratificación de riesgo en las enfermedades crónicas. Algunos de ellos están basados en agrupaciones por morbilidad, distinguiendo varias categorías, y otros en base a complejidad determinada por una serie de parámetros que incluyen reiteración de visitas en atención primaria, prescripciones farmacéuticas, admisiones hospitalarias y riesgo de mortalidad. Con ello se construye una pirámide donde el primer nivel lo constituye la población sana, el segundo la población de bajo riesgo que agrupa personas con un índice de complejidad inferior al percentil 80 de la población con enfermedades crónicas, un tercero de riesgo moderado con un índice entre el percentil 80 y el 95, y un cuarto de riesgo alto con un índice superior al percentil 95.

Estratificar una determinada población ofrece la oportunidad de actuar proactivamente, diseñando intervenciones de cuidados sanitarios específicos adecuados a la necesidad de los distintos grupos de personas. Así, para personas de bajo riesgo se pueden fomentar políticas que ayuden, mediante formación y cierto soporte externo, a que los propios pacientes puedan tener cuidado por sí mismos de sus enfermedades crónicas, dentro de los modelos denominados de paciente experto. En los pacientes con riesgo moderado, todavía pueden tener cabida las iniciativas de paciente experto, pero aquí ya se precisará una estructura de apoyo basada en la gestión de casos. Finalmente, en los pacientes con un alto riesgo, que son los que generalmente generan un elevado porcentaje de consultas a urgencias y reingresos por exacerbación de sus problemas de salud y un mayor coste sanitario, se precisa de un programa específico de alta intensidad de gestión del caso.

Para poder planificar estrategias sanitarias, que mejoren las perspectivas de una determinada enfermedad o grupo de enfermedades, es necesario definir qué resultados son relevantes para aquella enfermedad, en especial desde la perspectiva del propio paciente, qué indicadores deben registrarse para monitorizar el resultado y de qué forma mediremos dicho resultado. En este sentido, existe una enorme variabilidad en la medición de los resultados en salud y, en general, hay una falta de estándares definidos a nivel internacional para homogeneizar

las mediciones y para poder comparar resultados entre distintos sistemas o áreas sanitarias. Recientemente, se ha creado el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM), una iniciativa implementada en 2012 por la Harvard Business School, el Boston Consulting Group, y el Karolinska Institutet.¹⁹⁹ Este Instituto tiene como objetivo identificar con una metodología rigurosa estándares de resultados en salud de determinadas enfermedades o agrupaciones de enfermedades, con los condicionantes de que sean reproducibles en diferentes sistemas sanitarios de todo el mundo y que tengan en cuenta tanto parámetros objetivos, como pueden ser mortalidad o discapacidad, como parámetros de calidad percibida por parte del paciente y adaptados a sus propias necesidades.

Con respecto a las enfermedades vasculares, el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) ha propuesto recientemente unos estándares para la medición de resultados en el paciente con enfermedad coronaria¹⁹⁸. Profesionales sanitarios y representantes de pacientes de seis países diferentes, ubicados en cuatro continentes, acordaron mediante un método Delphi qué debería medirse en esta enfermedad, quién debería responsabilizarse de estas mediciones, y en qué momento evolutivo de la enfermedad deberían efectuarse. La evaluación incluye pacientes con infarto de miocardio y angina, pero también aquellos pacientes con enfermedad coronaria asintomática. La decisión final fue seleccionar trece resultados a medir que incluyeron tanto aquellos de la fase aguda, tales como complicaciones en los 30 primeros días después de un infarto de miocardio, cirugía de bypass coronario, e intervenciones coronarias percutáneas, como resultados longitudinales medidos a lo largo de 5 años de seguimiento del tipo de cuestionarios del estado de salud del paciente (SAQ-7 y PHQ-2), reingresos en el hospital, nuevos procedimientos vasculares, fallo renal, y mortalidad.

Todas estas iniciativas que incluyen estratificación de poblaciones de riesgo, o medición de resultados que importen al paciente, tienen como objetivo no tan sólo mejorar la calidad intrínseca de los procesos y, consiguientemente, la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes, sino también introducir el concepto de medición del valor de las actuaciones sanitarias con el fin de hacer los sistemas sanitarios sostenibles y solventes. Este valor es el cociente entre la ganancia en salud que importe al paciente y que se obtiene con una determinada actuación sanitaria y el coste de dicha actuación,¹⁹³ medidos ambos parámetros no tan sólo en las fases de agudización de la enfermedad, sino a lo largo de períodos de seguimiento, cuanto más prolongados mejor, de la enfermedad crónica.

9. Referencias

1.1. Eventos vasculares y principales patologías que los provocan.

1. Ferreira I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev. Esp. Cardiol.* 2014;67(2):139–144.
2. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* 2013 Jun; 66: 472-81.
3. Grau M, Elosua R, Cabrera De LA, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega AT, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.

1.2. Ictus.

5. Perez Sempere A, Diaz Guzman, J. Epidemiología de las enfermedades vasculares cerebrales. *Enfermedades vasculares cerebrales.* Ed. Marti Vilalta. Barcelona. 2004; 1-6.
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Writing Group Members. Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010;121; e46-e215.
7. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, 2008. www.semg.es/doc/documentos_SEMG/estrategias_ictus_SNS.pdf.
8. Díaz-Guzmán J, Egido Jose A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérezon C behalf of the IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and Transient Ischemic Attack. Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:272–281. DOI: 10.1159/000342652.
9. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010. *Neurología.* 2011; 26:383-396.
10. Causas de Mortalidad en España. Año 2016. Instituto Nacional de Estadística. www.ine.es.
11. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM et col. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
12. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología.* Barcelona: Prous Science; 2006; 133-83.
13. Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES. *Rev Neurol* 2012; 54 (7): 385-393.

14. Zapata G, Quintas S, Ximénez-Carrillo A, Masjuán J, Cardona P, Castellanos M, et al. TAC 2 Study Investigators. Epidemiology of Intracranial Hemorrhage Associated with Oral Anticoagulants in Spain: Trends in Anticoagulation Complications Registry – The TAC 2 Study. *Intervent Neurol* 2018; 7:284–295.
15. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al., por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología* 2014; 29:353-70 - DOI: 10.1016/j.nrl.2012.07.009.
16. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas J, Pujadas F, Huertas R, et al. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:528-31.
17. Álvarez Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21: 717-26.
18. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Stroke*. 1995;26: 2233-7.
19. Álvarez-Sabín J, Ribó M, Quintana M, Purroy F, Segura T, Aguilera JM, et al. In-hospital care of stroke patients: Importance of expert neurological care. *Stroke*, 2006;37:711.
20. Plan de Atención a los Pacientes con Ictus en la Comunidad de Madrid. <http://www.madrid.org/es/transparencia/informacion-institucional/planes-programas/plan-atencion-pacientes-ictus-comunidad-madrid>.
21. Duran MA et al. Informe ISEDIC. Madrid: Consejo superior de investigaciones científicas; 2004 (2ª edición). <http://hdl.handle.net/10261/100684>.
22. Kimura M, Murata Y, Shimoda K, Robinson RG. Sexual dysfunction following stroke. *Compr Psychiatry*. 2001; 42:217-22.
23. Forster A, Young J. Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ*. 1995; 311:83-6.
24. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud. 1999. Disponible en: <http://www.ine.es>

1.3. Definición, Epidemiología y factores de riesgo de las enfermedades arteriales periféricas.

25. De Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009; 40:1105-13.
26. Osborn LA, Vernon SM, Reynolds B, Timm TC, Allen K. Screening for subclavian artery stenosis in patients who are candidates for coronary bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56:162-5.
27. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:618-23.
28. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP, Edwards MS, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg* 2004; 40:45-52.
29. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41:385-90.
30. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg* 1991; 14:195-9.
31. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36:443-51.

32. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
33. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172:95-105.
34. Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65e74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg* 2015; 102:902-6.
35. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007; 45:1185-91.
36. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 (Suppl. S): S5-67.
37. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116:1509-26.
38. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:666-72.
39. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014; 9:145-58.
40. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 2014; 45:2366-71.
41. Tobe SW, Burgess E, Lebel M. Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:623-8.
42. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012;308:1660-7.
43. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;19(6 Pt 2):717-20.
44. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:184-95.
45. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension* 2014; 63:413-9.
46. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation* 2015; 132:1805-15.
47. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1190-7.
48. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
49. Scholtes VP, Peeters W, van Lammeren GW, Howard DP, de Vries JP, de Borst GJ, et al. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis* 2014; 235:418-23.
50. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24:1433-7.

51. Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Semin Vasc Surg* 2014; 27:148-51.
 52. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 2007; 28:354-62.
 53. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2016; 115:439-45.
- 2. Prevención de los eventos vasculares mediante el control de los factores de riesgo.**
54. Mason H, Shoabi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, et al. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014; 9: e84445.
 55. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013; 3: e002837.
 56. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014; 35:290-298.
 57. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modeling approach. *BMJ Open* 2012; 2: e001029.
 58. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014; 17:517-524.
 59. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; "Prevention of CDV, either by implementation of lifestyle changes or use of medication, is cost effective in many scenarios, including population-based approaches and actions directed at high -risk individuals" *Atherosclerosis* 252 (2016) 207-274; 210.
 60. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012; 7: e41842.
 61. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014; 17:517-524.
 62. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189-1196.
 63. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.
 64. Sotos Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li An Pan Y, Willett WC, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med* 2017; 377:143-53.
 65. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30: 213-224.
 66. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, KohlHW3rd, HaskellW, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011; 124:789-795.
 67. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;9: e1001335.

68. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121:750–758.
69. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
70. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363:2211–2219.
71. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173:20–28.
72. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–1818.
73. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581–590.
74. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
75. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
76. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765–1772.
77. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279–1289.
78. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:394–403.
79. 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; 366:1267–1278.
80. 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.
81. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660–668.
82. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
83. Neal B, Vlado Perkovic ChB, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. for the CANVAS Program Collaborative Group* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
84. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
85. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, et al. EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016,246:243-50.

3. Población de alto riesgo vascular. Tipos de pacientes y paciente polivascular.

86. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g3617.
87. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD001561.
88. Sundström, J, Arima, H, Woodward, M, Jackson, R, Karmali, K, Lloyd-Jones, D, The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2014). Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*, 384(9943), 591-598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5).
89. Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; 384:591–598.
90. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2305–2314.
91. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2296–2304.
92. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
93. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, Sorbets E, Eagle K, Ikeda Y, et al. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: insights from the REACH registry. *Clin Cardiol* 2016; 39:670–677.
94. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, Sorbets E, Eagle K, Reid CM, et al. Geographic variation and risk factors for systemic and limb ischemic events in patients with symptomatic peripheral artery disease: insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2017; 40:710–718.
95. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304:1350–1357.
96. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; *Eur Heart J* 2016 37, 2315–2381.
97. Aguilar-Souto P, Cabanas P, Gonzalez-Juantey JR. La enfermedad polivascular aterotrombótica: un enemigo común y distintos frentes *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;09(D): 4-10.
98. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151: 786.e1–786.e10.
99. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30:2318–2326.
100. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994; 74:64-5.
101. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF III, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984; 199:223-33.
102. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180-189.

103. Van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2010;31(8):992-999.
104. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-1206.
105. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, et al. Quality of Care for Acute Coronary Syndrome Patients With Known Atherosclerotic Disease Results From the Get With the Guidelines Program. *Circulation*. 2009; 120:560-567.

4. Situación actual y necesidades no cubiertas a nivel farmacológico.

106. Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; 384:591-8.
107. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
108. Tamargo Menéndez J, Barana Muñoz A. Terapéutica de la hipertensión. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012; 249-266.
109. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281-12357.
110. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-269.
111. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
112. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is NICE always good? *J Hypertens*. 2012; 30:660-8.
113. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 485-94.
114. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385:1397-405.
115. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999-3058.
116. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372:1489-99.
117. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 727:1500-9.

118. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713–1722.
119. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Leslie Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316:2373-2384.
120. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
121. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014; 11:133-73.
122. Verheugt F. Return of oral anticoagulation in chronic stable coronary disease. *Circulation* 2018;137:1655-57.
123. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. 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.
124. 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 (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32:2999–3054.
125. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 2007; 357:217-227.
126. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
127. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982–1988.
128. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2719–2728.
129. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375:35–43.
130. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376: 32–40.
131. Verheugt, F. Return of oral anticoagulation in chronic stable coronary disease. *Circulation* 2018; 137:1655-57.
132. Bonaca MC, Creager MA. Pharmacological Treatment and Current Management of peripheral Artery Disease. *Circ Res* 2015; 116:1579-1598.
133. Eikelboom, JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330.
134. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, Bhatt DL, Bosch J, Connolly SJ, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *European Heart Journal* 2018; 1-8.
135. Bauwensachs, R and Zannad F. Rivaroxaban: A new treatment paradigm in the setting of vascular protection?; *Thromb Haemost*, 2018; 118(S 01): S12-S22.

136. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) initiative. *Circulation* 2017;135(25):2534–2555 15.
137. Stachon P, Ahrens I, Bode C, Zirlík A. Dual pathway therapy in acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42: 254–260.
138. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2305–2314.
139. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2296–2304.

5. Contribución de los anticoagulantes orales de acción directa en la protección vascular.

140. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; 44:1676-81.
141. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70: 50.e1-e84 .
142. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361:1139-51.
143. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-91.
144. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-92.
145. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al, the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369:2093-104.
146. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
147. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494-2503.
148. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Apr;72(4):305-316.
149. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
150. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375:2423-2434.
151. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5; 377:1319-1330.

6. Impacto económico de los eventos vasculares y valor de su prevención.

152. Bernick S, Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos. 2014, London: CEBR.

153. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal, J, Luengo-Fernández R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. 2017, Brussels: European Heart Network.
154. Smolderen K G, Wang K, de Povourville G, Brüggengjürgen B, Röther J, Zeymer U, et al. Two-year vascular hospitalisation rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012. 43: 198-207.
155. Szpakowski NB, Benell M C, Qiu F, Ko D T , Tu J V, T, Kurdyak P, et al. Clinical Impact of Subsequent Depression in Patients with a New Diagnosis of Stable Angina: A Population-Based Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2016. 9: 731-739.
156. Zaninotto P S, Breeze A, McMunn E, Steptoe A. Gender-specific changes in well-being in older people with coronary heart disease: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Ment Health*, 2016. 20: 432-40.
157. Leal J, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*, 2006. 27: 1610-9.
158. Steg P G B, Wilso P W, D'Agostino R, Sr. Ohman E M, Rother J, Liao C S, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama*, 2007. 297: 1197-206.
159. Gordoís A L T, Toth P P, Quek R G, Proudfoot E M, Paoli C J, Gandra S R. Productivity losses associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2016. 16: 759-769.
160. Fernández de Bobadilla J. and López de Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Revista española de cardiología suplementos*, 2013. 13: 42-47.
161. Rodríguez B, et al. Análisis de costes de la cardiopatía isquémica. ¿cuestan más los honorarios o los fármacos? *Revista española de cardiología suplementos*, 2017. 70(supl 1): 868-869.
162. Cots F and Chiarello P. Anàlisi del cost de l'atenció hospitalària. Hospitals incorporats a la Xarxa de costos hospitalaris (RECH). 11/2014, Parc de Salut Mar: Barcelona.
163. Suarez C, C Abadia and A Echevarria, [Pharmacoeconomic analysis: results of the REACH registry]. *Med Clin (Barc)*, 2009. 132 Suppl 2: 41-3.
164. Abu-Assi E, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Revista Española de Cardiología*, 2016. 69: 11-18.
165. Steg P G, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2007. 297: 1197-206.
166. Mahoney E M W , K Keo, H H Duval, S. Smolderen, K. G. Cohen, D. J. Steg, et al. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2010. 3: 642-651.
167. Marrett E D, M D Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: A patient survey. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013. 11: 175.
168. World Health Organisation, Revised Global Burden of Disease (GBD) 2002. Estimates of mortality, YLL, YLD and DALYs by sex, age and cause, for 14 WHO subregions for 2002 as reported in the World Health Report 2004. 2004, New York: WHO.
169. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. *Eur J Health Econ*, 2004. 5 Suppl 1: S74-83.
170. Evers S M, et al., International comparison of stroke cost studies. *Stroke*, 2004. 35: 1209-15.
171. Beguiristain J M , Mar J and Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *RevNeurol*. 40: 0406-411.
172. Carod-Artal F J, et al. Coste directo de la enfermedad cerebrovascular en el primer año de seguimiento. *RevNeurol*. 28: 1123-1130.

173. De Andres-Nogales F, et al. Use of healthcare resources and costs of acute cardioembolic stroke management in the Region of Madrid: The CODICE Study. (1578-1968 (Electronic)).
174. Hervás-Angulo A, Cabasés-Hita J M and Forcén-Alonso T. Costes del ictus desde la perspectiva social. Enfoque de incidencia retrospectiva con seguimiento a tres años. *RevNeurol.* 43: 0518-0525.
175. Navarrete-Navarro P, Hart W M, Lopez-Bastida J, Christensen M C. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol*, 2007. 14(5): 556-62.
176. Mar J, Álvarez-Sabín J, Oliva J, Becerra V, Casado M Á, Yébenes M, et al. The costs of stroke in Spain by aetiology: the CONOCES study protocol. *Neurologia*, 2013. 28: 332-9.
177. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo L M, Mar J, Masjuan J, Soulard S, Gonzalez-Rojas N, et al. Determinants of Informal Care, Burden, and Risk of Burnout in Caregivers of Stroke Survivors: The CONOCES Study. *Stroke*, 2018. 49: 140-146.
178. Bhatt D L, Eagle K A, Ohman E M, Hirsch A T, Goto S, Mahoney E M, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010. 304: 1350-7.
179. Antithrombotic Trialists, C., Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*, 2009. 373(9678): 1849-1860.
180. Eikelboom J W, Connolly S J, Bosch J, Dagenais G R, Hart R G, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377: 1319-1330.
181. Fernández de Bobadilla J. and López de Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Revista española de cardiología suplementos*, 2013. 13: 42-47.
182. Szpakowski NB, Benell M C, Qiu F, Ko D T, Tu J V, Kurdyak P, et al. Clinical Impact of Subsequent Depression in Patients with a New Diagnosis of Stable Angina: A Population-Based Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2016. 9: 731-739.
183. Eisenberg M, Lippert F K, Castren M; Moore F, Ong M, Rea T, et al. Improving Survival from Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Acting on the Call. 2018 Update from the Global Resuscitation Alliance. 2018, Copenhagen: Global Resuscitation Alliance.

7. La visión del paciente.

184. Centre for Economics and Business Research. The rising cost of vascular 2014. Available at: <https://cebr.com/reports/the-rising-cost-of-vascular/>.
185. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernández, et al. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. Available at: <http://www.ehnheart.org/images/VASCULARD-statistics-report-August-2017.pdf>.
186. WHO (2010) Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. RESUMEN DE ORIENTACIÓN. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf
187. Entrevista a Valentí Fuster. 4 de septiembre 2017. Disponible en: <http://www.larazon.es/atusalud/salud/valentin-fuster-el-90-de-la-patologia-cardiovascular-responde-a-siete-factores-de-riesgo-GM15919069>.
188. Royo-Bordonada M Á, Armario P, Lobos Bejarano JM, Botet JP, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública.* 2016; Vol.90: 24 de noviembre: e1-e24. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL90/C_ESPECIALES/RS90C_CEIPC2016.pdf.

189. Nota de prensa sobre resultados preliminares. Informe de la situación de la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo en pacientes con alto y muy alto riesgo vascular en España.
<http://cardioalianza.org/mas-de-la-mitad-de-los-pacientes-desconoce-la-influencia-del-colesterol-en-su-enfermedad-vascular/>.

8. Situación actual y recomendaciones de mejora, sobre la gestión en este tipo de pacientes. Organización de la atención a la enfermedad crónica

190. <https://ourworldindata.org/life-expectancy>.
 191. http://www.improvingchroniccare.org/downloads/review_of_international_frameworks_chris_hamm.pdf.
 192. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/2015-01-20-CFRS-v0.14-FINAL.pdf>.
 193. <https://www.isc.hbs.edu/health-care/vbhcd/Pages/default.aspx>.
 194. https://ec.europa.eu/eip/ageing/sites/eipaha/files/results_attachments/estratificacion_del_riesgo.pdf.
 195. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/322475/Integrated-care-models-overview.pdf.
 196. <https://www.isc.hbs.edu/health-care/vbhcd/Pages/default.aspx>.
 197. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). www.ichom.org.
 198. Standardized outcomes measurement for patients with coronary artery disease: Consensus from the International Consortium for Outcomes Measurement (ICHOM). *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e001767
 doi: 10.1161/JAHA.115.001767.

Bibliografía adicional

- Adaptación Española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Revista Esp. Salud Pública*, 2016; Vol. 90:24 noviembre: e1 – e24.
- Alcántara G. La definición de salud de la Organización Mundial de la Salud y la interdisciplinariedad. *Sapiens. Revista Universitaria de Investigación*, Año 9, No. 1, junio 2008.
- Centre for Economics and Business Research. The rising cost of vascular 2014. Available at: <https://cebr.com/reports/the-rising-cost-of-vascular/>.
- Ceballos R. Concepto de salud. Calidad de vida relacionada con la salud.
- Gualberto Buela Casal, y col (Eds). *Manual de evaluación en Psicología Clínica y de la Salud*. Madrid. Siglo XXI, pp. 1045-1070. Año 1996.
- Lemos M; Agudelo DM; Arango JC, Rogers HL. Calidad de vida en pacientes con enfermedad cardiovascular: análisis de trayectorias por sexo y síntomas depresivos. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2013; 31(1): 110-116.
- P. Armario. Estrés y enfermedad cardiovascular. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212824108724745>.
- Pat Edu Coun; Tweve myths about shared decision making. 2014; 96:281-6.
- Plaza Celemín, L. (Coordinador) et. Al. (2015) *Disminuir la enfermedad cardiovascular, un objetivo prioritario: Informe sobre la enfermedad cardiovascular en España*. FEC.
- Personalidad, afrontamiento y calidad de vida en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Boletín de Psicología*, No. 109, noviembre, 2013, 51-72.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2016; 37(29):2315–81.
- Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Botet JP, Villar Alvarez F, Elosua R et al en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública*. 2016; Vol.90: 24 de noviembre: e1-e24. Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL90/C_ESPECIALES/RS90C_CEIPC2016.pdf.

- Valgas Toloza, R. et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes postinfarto de miocardio. Revista Ciencia y Cuidado. Volumen 5 – Nº1 – ISSN- 17949831.
- WHOQOL: Mesuring Quality of Live: <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. Available at: <http://www.ehnheart.org/images/VASCULARD-statistics-report-August-2017.pdf>.
- WHO (2010) Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf.