

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL RECEPTOR P2Y12 EN  
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN MEDELLIN EN CLINICA DE III  
NIVEL DE ATENCION, 2018

**VIVIANA NARANJO RAMÍREZ**  
**ISABEL CRISTINA RICO RAMÍREZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

**RODRIGO BOTERO LÓPEZ**  
**VERÓNICA BERNAL GONZÁLEZ**  
COINVESTIGADORES

**HEIDY JOHANNA CONTRERAS**  
ASESOR

**UNIVERSIDAD CES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA, GRUPO DE INVESTIGACION**  
**OBSERVATORIO DE SALUD PUBLICA**  
**MEDELLIN, 2018**

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL RECEPTOR  
P2Y12 EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN  
MEDELLIN EN CLINICA DE III NIVEL DE ATENCION, 2018**

**VIVIANA NARANJO RAMÍREZ  
ISABEL CRISTINA RICO RAMÍREZ  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**RODRIGO BOTERO LÓPEZ  
VERÓNICA BERNAL GONZÁLEZ  
COINVESTIGADORES**

**Trabajo investigación para optar al título de especialista en  
Epidemiología**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE SALUD PÚBLICA, GRUPO DE INVESTIGACION  
OBSERVATORIO DE SALUD PUBLICA  
MEDELLIN, 2018**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	8
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	10
1.1 Planteamiento del problema .....	10
1.2 Justificación.....	13
1.3 Pregunta de investigación.....	14
<b>2. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL</b> .....	15
2.1 Síndrome coronario agudo .....	15
2.1.1 Epidemiología.....	15
2.1.2 Definición .....	16
2.1.3 Factores de riesgo .....	16
2.1.4 Diagnostico.....	17
2.1.5 Tratamiento .....	17
2.2 Receptores y2p12 .....	18
2.2.1 Farmacología y farmacocinética .....	20
2.2.2 Indicaciones terapéuticas .....	23
2.3 Adherencia .....	24
2.3.1 Definición de adherencia .....	25
2.3.2 Factores asociados a la adherencia .....	25
2.3.3 Como medir la adherencia.....	28
<b>3. HIPOTESIS</b> .....	33
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	34
4.1 Objetivo general.....	34
4.2 Objetivos específicos.....	34
<b>5 METODOLOGÍA</b> .....	35
5.1 Enfoque metodológico de la investigación .....	35
5.2 Tipo y diseño de estudio .....	35
5.3 Población de estudio.....	35
5.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	35
5.5 Descripción de variables .....	36

5.6 Tabla de variables (Anexo 2).....	37
5.7 Técnicas de recolección de la información .....	37
5.7.1 Fuentes de información .....	37
5.7.2 Instrumento de recolección de la información.....	37
5.7.3 Proceso de obtención de la información .....	37
5.8 Prueba piloto.....	38
5.9. Control de errores y sesgos.....	39
<b>6. ASPECTOS ETICOS.....</b>	<b>42</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
7.1 Descripción de las características basales de los pacientes con síndrome coronario agudo.	44
7.2 Asociación de los diferentes factores sociodemográficos, comorbilidades, clínicos, factores relacionados con los servicios de salud, y factores relacionados con los medicamentos a los 60 días. ....	48
7.3 Factores que explican la adherencia al tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 .....	55
<b>8. DISCUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>59</b>
<b>10. LIMITACIONES .....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>61</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 3 Características basales de la población de estudio análisis univariado .....	44
Tabla 4 Factores sociodemográficas análisis bivariado .....	48
Tabla 5 Comorbilidades análisis bivariado .....	50
Tabla 6 Factores relacionados con el servicio de salud análisis bivariado .....	51
Tabla 7 Factores relacionados con los medicamentos análisis bivariado	51
Tabla 8 Factores Clínicos análisis bivariado .....	53
Tabla 9 Factores de adherencia análisis bivariado .....	54
Tabla 10 Análisis Multivariado .....	55

## RESUMEN

**Introducción:** Determinar la adherencia es fundamental porque el incumplimiento farmacoterapéutico constituye un problema que afecta la salud de los pacientes, sobre todo en las enfermedades crónicas, en ocasiones las razones que llevan a esta conducta son complejas y se basan en el complicado proceso del comportamiento humano. Es por esta razón que el incumplimiento de la terapia farmacológica ocasiona fracaso del tratamiento que conlleva a serios problemas en la calidad de vida, costos para el sistema de salud, y complicaciones médicas que contribuyen a que no se consigan resultados clínicos esperados. Por tal razón los profesionales de la salud deberían incorporar métodos para detectar en su práctica diaria la falta de adherencia a la medicación para lograr un impacto en la salud y evitar la falta de control de las patologías crónicas y aumentos en la morbimortalidad <sup>(12)</sup>.

**Objetivos:** Determinar los factores asociados con la adherencia al tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 en pacientes con diagnóstico de SCA en una clínica de III nivel durante el 2018.

**Metodología:** estudio observacional analítico de seguimiento a una cohorte donde se tomó todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo (con elevación del ST, sin elevación del ST, angina inestable) y prescripción médica de inhibidores de los receptores P2Y12 durante la hospitalización, atendidos en un tercer nivel de atención en los meses octubre y noviembre del 2018. En la selección de pacientes para el estudio se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión (Hombres y mujeres mayores de 18 años,

Pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome coronario agudo; con elevación del ST, no ST y angina inestable, Tener prescripción hospitalaria al egreso de inhibidores del receptor P2Y12, Firmar del consentimiento) y Los criterios de exclusión seleccionados para el estudio fueron (Uso de inhibidores del receptor P2Y12 previo al evento coronario, Falla cardiaca con fe < 40 %, Participar en ensayos clínicos, Pacientes con retardo mental, demencia senil. vascular, Alzheimer o trastorno psiquiátrico esquizofrénica). Todos los pacientes que aceptaron su participación se les determino la adherencia al tratamiento con inhibidores de los receptores P2Y12 a través de la prueba desarrollada por Morisky-Green-Levine, validado para enfermedades crónicas como HTA, sida, tuberculosis, diabetes y dislipemias, como método más práctico, ágil e idóneo para medir el cumplimiento terapéutico en atención primaria y para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes al tratamiento mediante cuatro preguntas clave sobre hábitos y comportamiento en la toma de los medicamentos.

**Resultados:** se realizó un modelo de regresión logística múltiple explicativo donde la variable dependiente dicotómica fue la adherencia a 60 días y se tomaron las variables cuya  $p < 0.05$  debido a su significancia estadística y asociación en la adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo, adicionalmente de cada uno de los factores que fueron definidos en el marco teórico como influyentes en la adherencia. En los factores sociodemográficos se escogieron las variables dicotómicas de sexo y área de residencia y de las variables politómicas estrato socioeconómico, escolaridad y situación laboral. En los factores relacionados con el servicio de salud se tomó el régimen de afiliación por la significancia de la  $p < 0.05$ , de los factores clínicos se tomaron las variables de los eventos adversos de mayor presentación y el conocimiento de los eventos adversos.

**Conclusión:** En la población estudiada el síndrome coronario agudo fue mayor en sexo masculino con un 69 % y con un predominio de síndrome coronario agudo (infarto de miocardio con elevación del ST) con un 52.4% .

Entre las características que explican la alta adherencia al tratamiento fueron la oportunidad en la entrega del medicamento, las indicaciones médicas, el acompañamiento familiar son claves en los resultados.

Los factores considerados del servicio de salud donde se involucra el sector administrativo, la responsabilidad de las diferentes EPS y la educación del personal médico es un factor que está a favor de mayores puntajes de adherencia por lo cual es uno de los pilares fundamentales en el manejo de las patologías de alto costo.

En cuanto a las comorbilidades el 71.4 % de los pacientes del estudio tuvieron diagnóstico de Hipertensión y el 57.1 % dislipidemia los cuales se convierten en los principales factores de riesgo para un evento coronario y a su vez estos factores son considerados factores modificables dentro de la historia de la enfermedad lo cual podría llevar a generar estrategias de prevención en temas más específicos y mejorar mayor impacto en la salud de los pacientes que consultan en los programas cardiovasculares.

**Palabras clave:** Adherencia, Síndrome coronario agudo, Tratamiento antiplaquetario con inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>, Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel

## ABSTRACT

**Introduction:** Determine adherence is essential because pharmacotherapeutic failure is a problem that affects the health of patients, especially in chronic diseases, sometimes the reasons that lead to this behavior are complex and are based on the complicated process of human behavior. It is for this reason that non-compliance with pharmacological therapy causes treatment failure that leads to serious problems in quality of life, costs to the health system, and medical complications that contribute to not achieving expected clinical results. For this reason health professionals should incorporate methods to detect in their daily practice the lack of adherence to medication to achieve an impact on health and avoid the lack of control of chronic diseases and increases in morbidity and mortality

**Objective:** To determine the factors associated with adherence to treatment with P2Y12 receptor inhibitors in patients diagnosed with ACS in a III level clinic during 2018.

**Methodology:** The research team carried out an observational analytical study of follow-up to a cohort where all patients admitted with a diagnosis of acute coronary syndrome (with ST elevation, without ST elevation, unstable angina) and medical prescription with inhibitors of the P2Y12 receptors were taken recipients during hospitalization, attended at a third level of care in October and November of 2018. In the selection of patients for the study, the inclusion, exclusion and signing of informed consent criteria were taken into account for the management of data. All the patients who accepted their participation were determined the adherence to treatment with inhibitors of the P2Y12 receptors through the test developed by Morisky-Green-Levine, validated for chronic diseases such as hypertension, AIDS, tuberculosis, diabetes and dyslipidemia, as a method more practical, agile and suitable to measure therapeutic compliance in primary care and to classify patients as adherent or non-adherent to treatment through four key questions on habits and behavior in the taking of medications.

**Results:** logistic regression model was used, where the variables were taken whose  $p < 0.05$  due to its statistical significance and association in the 60-day adherence of patients with acute coronary syndrome, in addition to each of the factors that were defined in the theoretical framework as influential in adherence. In the sociodemographic factors, the dichotomous variables of sex and area of residence and of the socio-economic stratum, education and employment status were chosen. In the factors related to the health service, the affiliation regime was taken because of the significance of the  $p < 0.05$ , the clinical factors were taken the variables of the adverse events of greater presentation and the knowledge of the adverse events



**Conclusion:** In the studied population, acute coronary syndrome was higher in males with 69% and with a predominance of acute coronary syndrome (myocardial infarction with ST elevation) with 52.4.

Among the characteristics that explain the high adherence to the treatment were the opportunity in the delivery of the medication, the medical indications, the family accompaniment are key in the results.

The factors considered of the health service where the administrative sector is involved, the responsibility of the different EPS and the education of the medical personnel is a factor that is in favor of higher scores of adherence, which is one of the fundamental pillars in the management of high-cost pathologies.

Regarding comorbidities, 71.4% of the patients in the study had a diagnosis of hypertension and 57.1% dyslipidemia, which became the main risk factors for a coronary event and these factors are considered modifiable factors within the history of the disease. the disease, which could lead to the generation of prevention strategies on more specific issues and improve the greater impact on the health of the patients who consult in cardiovascular programs

**Key words:** Adherence, Acute coronary syndrome, Platelet Aggregation Inhibitors, Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 Planteamiento del problema

El infarto de miocardio afecta más de 7 millones de personas en el mundo cada año, EE. UU., Europa, Asia, y países en vía de desarrollo. En el 2010, más de 1,1 millón de hospitalizaciones en EE. UU. Fueron el resultado de infarto de miocardio, con costos directos estimados de US \$ 450 mil millones <sup>(1)</sup>.

El infarto de miocardio es la manifestación más severa del síndrome coronario agudo, que causa más de 2,4 millones de muertes en los EE. UU., más de 4 millones de muertes en Europa y el norte de Asia <sup>(1)</sup> y más que un tercio de las muertes en las naciones desarrolladas anualmente <sup>(1)</sup>.

La prevalencia de infarto de miocardio en países en desarrollo se incrementó en la última década quizás debido al efecto de la urbanización, el cambio en el estilo de vida, la mayor prevalencia y severidad de los factores de riesgo, la manifestación a edades más tempranas de la enfermedad arteriosclerótica y al rápido crecimiento de la población. Los países latinoamericanos se enfrentan a una epidemia de enfermedad cardíaca aterosclerótica <sup>(3)</sup>.

En Colombia la expectativa de vida en la población se proyecta de 67.8 años de 1985-1990 a 73.9 años del 2010-2015; es decir, durante este periodo la población mayor de 45 años se triplicará, lo que aumentará la incidencia y la prevalencia de la enfermedad cardíaca aterosclerótica con el consecuente incremento en el costo de atención en salud <sup>(4)</sup>. el infarto de miocardio en la última década ha sido la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años, por encima del cáncer y la agresión, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas, DANE. El reporte señala que, de las 96.236 muertes registradas en 2016, 16.076 obedecen a cuadros de ataques al corazón y otras enfermedades cardíacas. Esto significa un 16,7% del total de fallecimientos en Colombia.

Según cifras del Ministerio en el análisis de situación en salud en Colombia del 2013 al 2015, las principales causas de muerte fueron las enfermedades del sistema cardiovascular, con incidencias de 146.16 por 100.000 habitantes, lo que representa el 29,9% del total de muertes, casi el doble de las enfermedades neoplásicas, que representaron el 17,79%. La tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867,1 por 100.000 habitantes para personas de 65 años o más <sup>(42)</sup>. Debido a estos indicadores, La alta

morbilidad y mortalidad de esta entidad plantea un reto importante debido al impacto que producen en el estado de salud, en la calidad de vida, y en los aspectos sociales, laborales y económicos <sup>(5,6)</sup>,

La falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos para el manejo en el síndrome coronario agudo y posterior a este como la terapia antiplaquetaria piedra angular del tratamiento para pacientes con infarto agudo de miocardio, y / o pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, podría generar una recurrencia en el infarto agudo de miocardio y otras complicaciones cardio cerebro vasculares provocando un aumento de la morbilidad, la mortalidad y los costos para el sistema sanitario debido a un riesgo elevado de trombosis del stent, infarto de miocardio o muerte<sup>(1)</sup>.

Una revisión sistemática mostro una tasa media de adherencia al uso del clopidogrel del 66,8% en pacientes con intervención percutánea en una población con síndrome coronario agudo. El estudio de Latry et al. Demostró la probabilidad de interrupción del tratamiento antiplaquetario dual por lo menos los tres primeros meses fue 18.6% y 49.1% a los 12 meses<sup>(1)</sup>.

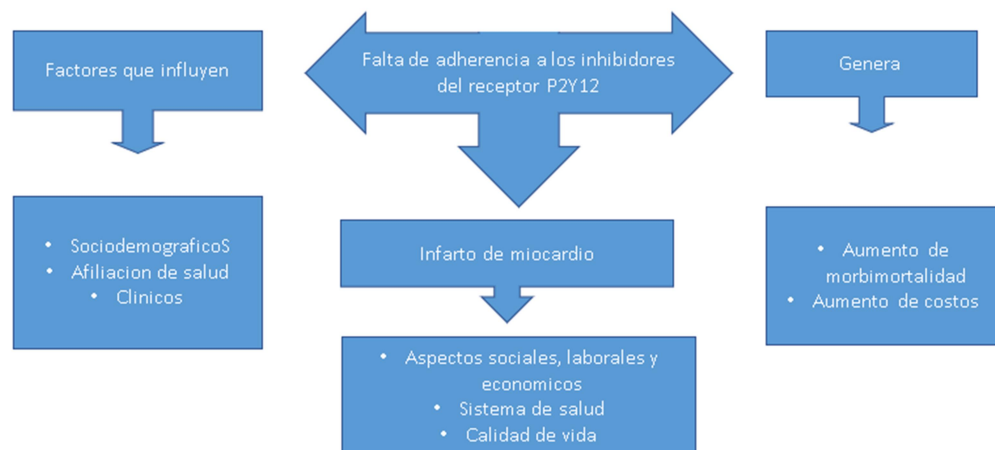
La suspensión abrupta de la terapia de antiagregación plaquetaria luego de un infarto de miocardio puede llevar a nuevos eventos cardiovasculares, por lo cual la recomendación en el caso de los Síndromes coronarios agudos es mantener la antiagregación dual plaquetaria por un año, ya que el predictor independiente más importante de trombosis intra-stent precoz y tardía es la ausencia de tratamiento con inhibidores P2Y12 <sup>(7)</sup>.

La antiagregación dual aspirina y un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) es esencial para mitigar el riesgo de eventos isquémicos como la trombosis del stent después de la PCI <sup>(8)</sup> por eso la recomendación es dar los medicamentos durante al menos un año después síndrome coronario agudo <sup>(8)</sup>.

La falta de adherencia a la medicación genera gran preocupación para quienes trabajan en el área de la salud y pretenden mejora el sistema, promoviendo la adherencia a las terapias medicas con lo cual se mejora la salud mientras reduce los costos<sup>(10)</sup>, es por esto que la falta de adherencia constituye un importante problema asistencial que puede afectar no solo la salud de los pacientes, por el fracaso de muchos tratamientos, sino también los costos para el sistema y que no se consigan resultados clínicos positivos<sup>(17)</sup>.

A pesar de la disponibilidad de nuevos agentes antiplaquetarios orales como prasugrel o ticagrelor. El clopidogrel sigue siendo el P2Y12 más utilizado. Gran número de pacientes no responden a clopidogrel, por varios factores, como: la baja adherencia del paciente a medicamentos, las interacciones medicamentosas, las comorbilidades como la diabetes, los factores genéticos como el polimorfismo de la enzima CYP2C19 y factores biológicos como inflamación y activación plaquetaria debido a la ruptura de la placa. Esta situación se puede superar con prasugrel o ticagrelor. Estos nuevos medicamentos ofrecen más fuerte y más predecible inhibición plaquetaria para la reducción de eventos trombóticos y aumento de complicaciones hemorrágicas; sin embargo, poco es conocido con respecto a la adherencia al tratamiento con nueva Inhibidores de P2Y12 <sup>(10)</sup>.

Debido a que no se conocen la frecuencia de uso de los nuevos inhibidores del receptor P2Y12 y que no se han identificado los factores que pueden influir en la adherencia en general al uso de Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel que están aprobados para el manejo de dicha patología en el país, (figura 1), podría generar un impacto en los programas cardiovasculares que ayudarían a la construcción de nuevas estrategias educativas y de intervención para garantizar el uso de la medicación y lograr una adecuada prevención secundaria, disminuir la recurrencia de infarto de miocardio, las tasas hospitalarias por nuevos episodios, disminución de la morbilidad y costos en salud. Figura 1.



## 1.2 Justificación

El infarto de miocardio es una enfermedad de alta prevalencia debido al grupo poblacional que afecta, y de alta morbimortalidad por sus grandes complicaciones que generan un aumento en los costos del sistema de salud y un deterioro en la calidad de vida de los pacientes por el impacto en su vida social, laboral y económica. Al identificar los factores que influyen en la no adherencia de los pacientes al manejo con inhibidor de los receptores P2Y12 posterior a un síndrome coronario agudo, medicamentos necesarios como primera línea de manejo para disminuir la recurrencia de eventos cardiovasculares, se podrían generar acciones que permitan mejorar la calidad de vida de las personas, optimizar los recursos médicos y disminuir los costos de la atención en salud.

La población colombiana tiene gran prevalencia por el infarto agudo de miocardio en la última década. Esta patología se ha convertido en la principal causa de muerte en personas mayores de 55 años <sup>(4-5-6)</sup>.

En los países en desarrollo el infarto de miocardio se incrementó en la última década quizás debido al efecto de la urbanización, los cambios en los estilos de vida, el aumento de patologías asociadas que se convierten en factores de riesgo para la enfermedad y la falta de adherencia de los pacientes a los tratamientos médicos, por estas razones seguir las recomendaciones del uso de inhibidores del receptor P2Y12 como primera línea en pacientes que presentan un infarto de miocardio podría generar un impacto en la sobrevivencia de las personas mayores de 55 años<sup>(49)</sup>.

Debido al bajo volumen de información frente a los factores que podrían generar fallas en la adherencia al tratamiento, realizar estudios en nuestra población podrían ayudar a la construcción de acciones en caminadas a la prevención como estrategias educativas para los programas de riesgo cardiovascular, mejorar las intervenciones médicas de acuerdo con la tolerancia, entrega oportuna y conocimiento de sus efectos, y análisis de adherencia a las guías de salud.

La falta de adherencia a la medicación genera gran preocupación para quienes trabajan en el área de la salud <sup>(10)</sup> ya que la toma inadecuada de los medicamentos esta influenciada por múltiples factores que implican para el paciente un aumento en el número de complicaciones, aumento de la morbimortalidad con alta prevalencia en los que padecen enfermedades cardiovasculares y altos costos en salud, es por esto que identificar en la clínica cuales pueden ser las causales de la falta de adherencia constituye y generan un gran impacto para la salud de los pacientes, sus familias y el sistema de salud.

En el momento en el país, y en la literatura no se conocen estudios de adherencia a los inhibidores del receptor P2Y12, la frecuencia de uso de estos medicamentos a pesar de que hay múltiples artículos y guías nacionales e internacionales que recomiendan su uso, por lo cual los resultados de este estudio podrán permitir identificar si se está dando cumplimiento a las guías y así generar nuevas investigaciones enfocadas en la revisión del cumplimiento de estas para ofrecer a los pacientes la medicación que necesitan y la más adecuada, identificar los factores involucrados con la falta de oportunidad en la entrega de medicamentos o regímenes de salud que influyen en la entrega o no de los medicamentos podría generar políticas que permitan la prevención de complicaciones y la reducción de los costos de salud, adicionalmente con los resultados de esta investigación se podrán generar mejores intervenciones médicas y la construcción de programas educativos que permitan un mejor desempeño del personal de salud, mayor compromiso del paciente con su proceso de salud-enfermedad y la creación de nuevas hipótesis frente a posibles costos con la intervención.

### 1.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores sociodemográficos y clínicos asociados a la adherencia a 60 días, del tratamiento con inhibidores del receptor Y2P12, en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo atendidos en una clínica de III nivel en Medellín durante el 2018?

## 2. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

### 2.1 Síndrome coronario agudo

El concepto Síndrome Coronario Agudo (SCA) incluye el espectro de manifestaciones clínicas que se producen posteriores a la ruptura de la placa aterosclerótica situada en el árbol arterial coronario; usualmente acompañado de trombosis, vasoconstricción y embolización con diferentes grados de obstrucción de la perfusión miocárdica. El diagnóstico es establecido por la presencia de dos de tres factores: cuadro clínico típico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de marcadores séricos de necrosis miocárdica.

#### 2.1.1 Epidemiología

El infarto de miocardio es un problema global. Solo en los Estados Unidos, cerca de 8 millones de personas tienen un historial de infarto de miocardio. Los pacientes que han tenido un infarto de miocardio tienen un mayor riesgo de eventos isquémicos recurrentes, lo que sugiere que esta población puede obtener un beneficio particular de la prevención secundaria intensiva <sup>(20)</sup>.

En Colombia las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de muerte (29.8%) en el periodo 2005-2012. Dentro de las enfermedades circulatorias, la enfermedad isquémica cardíaca causó el 48.57% de las muertes en este grupo, 75.58 muertes/ 100.000 habitantes; la enfermedad cerebrovascular el 23.84% y la enfermedad hipertensiva el 10.16% <sup>(2)</sup>.

Según cifras del Ministerio de Salud, en el análisis de situación en salud en Colombia del 2013 al 2015, las principales causas de muerte fueron las enfermedades del sistema cardiovascular, con incidencias de 146.16 por 100.000 habitantes, lo que representa el 29,9% del total de muertes, casi el doble de las enfermedades neoplásicas, que representaron el 17,79%. La tasa de mortalidad atribuible a esta enfermedad fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867,1 por 100.000 habitantes para personas de 65 años o más <sup>(42)</sup>.

Un reciente análisis demostró que la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte en el 33.7% en las Américas; la tendencia en los últimos años se mantiene, aunque específicamente en Colombia hubo disminución de la mortalidad, con reducción promedio del 19% y comparado con países de altos ingresos, los de ingresos medios bajos tienen promedio de mortalidad

56.7% mayor y los de ingresos medios altos como Colombia tienen un 20.6% mayor <sup>(29)</sup>.

La mortalidad en pacientes con STEMI está influenciada por muchos factores, entre ellos, edad avanzada, clase Killip, retraso en el tratamiento. El síndrome coronario agudo (SCA) ocurre de tres a cuatro veces más a menudo en hombres que en mujeres menores de la edad de 60 años, pero después de los 75 años, las mujeres representan la mayoría de las pacientes <sup>(1)</sup>.

### 2.1.2 Definición

El término infarto agudo de miocardio (IAM) debe usarse cuando hay evidencia de lesión del miocardio (definida como una elevación del corazón valores de troponina con al menos un valor por encima del percentil 99 límite de referencia superior) con necrosis en un entorno clínico consistente con isquemia miocárdica <sup>(1)</sup>.

El síndrome coronario agudo (SCA) se clasifica en: SCA con elevación del segmento ST y SCA sin elevación del segmento ST, de acuerdo con la presencia de cambios en el punto J en el electrocardiograma, los cuales permiten definir rápidamente dos grupos con características y estrategias de tratamiento diferentes.

El síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se asocia en la mayoría de los casos a una oclusión completa de la luz de la arteria por trombo que origina un infarto transmural y característicamente se manifiesta con supra desnivel del punto J en el electrocardiograma <sup>(2)</sup>.

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se caracteriza por disminución crítica pero no completa de la luz de las arterias coronarias o presencia de circulación colateral, por múltiples mecanismos fisiopatológicos, entre ellos agregación plaquetaria, trombosis, inflamación y/o vasoespasma <sup>(2)</sup>.

### 2.1.3 Factores de riesgo

En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares, el estudio CARMELA <sup>(31)</sup>, realizado en siete ciudades capitales de Latinoamérica, demuestra que el diagnóstico previo de la hipertensión y la diabetes fue alto, 64% y 78% respectivamente, pero fue muy bajo para dislipidemia, tan solo 41%. La mayoría de los individuos incluidos no tenían tratamiento: 88% en dislipidemia, 67% en diabetes y 53% en hipertensión arterial. Sin embargo, el dato más preocupante es el control de los pacientes con tratamiento farmacológico, sólo el 51% de los hipertensos, el 16% de los diabéticos y el



52% de los dislipidémicos cumplían las metas. El análisis del INTERHEART Latin América Study <sup>(32)</sup> demuestra que los factores de riesgo clásicos explican el 88% del riesgo atribuible poblacional.

#### 2.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico es establecido por la presencia de dos de tres factores: cuadro clínico típico, alteraciones electrocardiográficas y elevación de marcadores séricos de necrosis miocárdica. El biomarcador preferido para establecer necrosis miocárdica es la troponina, sin embargo, se debe tener en cuenta que su elevación no indica el mecanismo, por lo que hay que descartar otras enfermedades relacionadas con su elevación.

Es importante la toma de un electrocardiograma de doce derivaciones después del primer contacto médico, independiente del escenario en que este se produzca. La detección de elevación de novo del segmento ST de 0.1 Mv en dos derivaciones contiguas define la presencia de un SCA con ST, excepto en las derivaciones V1 a V3, en las cuales se requiere de la elevación de 0.15 Mv en mujeres y de 0.2 Mv en hombres. La detección de depresión horizontal o con pendiente hacia abajo de 0.05 Mv o más en dos derivaciones contiguas o de inversión de la onda T mayor de 0.1 Mv en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o relación R/S >1, sugiere isquemia miocárdica y por tanto la presencia de SCA sin elevación del segmento ST <sup>(2)</sup>.

#### 2.1.5 Tratamiento

En el tratamiento del síndrome coronario agudo aparte de los medicamentos de primera línea que mejoran la mortalidad como los beta bloqueadores la terapia antiplaquetaria dual con aspirina y un inhibidor P2Y12 (como clopidogrel) es esencial en el primer año después de ocurrido el evento con el fin de disminuir la recurrencia del evento y las complicaciones secundarias. Las guías de práctica clínica apoyan ticagrelor o prasugrel sobre clopidogrel debido a mejores resultados clínicos <sup>(41)</sup>.

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA sin ST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor <sup>(28)</sup>.

Se recomienda el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA con ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planee intervención coronaria percutánea primaria <sup>(28)</sup>.

Se recomienda el uso de prasugrel más aspirina en pacientes con anatomía coronaria conocida, con indicación de revascularización percutánea, que no han recibido clopidogrel, en ausencia de predictores de alto riesgo de sangrado: evento cerebrovascular previo o isquemia cerebral transitoria, peso menor a 60 kilos o edad mayor a 75 años <sup>(2)</sup>.

No se sugiere en forma rutinaria dar antiagregación dual por más de 12 meses en pacientes con SCA revascularizados con stent, por aumento en el riesgo de sangrado mayor y mortalidad de todas las causas <sup>(2)</sup>.

La aspirina reduce el riesgo de eventos isquémicos tanto en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo como en prevención secundaria para pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. Se ha demostrado que la adición de un inhibidor del receptor P2Y12 a la aspirina reduce aún más el riesgo de eventos isquémicos en esta población en el primer año después de un síndrome coronario agudo <sup>(40)</sup>.

## 2.2 Receptores y2p12

Las recomendaciones según las practica clínica en Estados Unidos y Europa actualmente sugieren que el tratamiento con un inhibidor de receptor P2Y12 sea hasta 1 año después de un infarto de miocardio <sup>(32)</sup>.

Los beneficios a corto y largo plazo de terapia doble antiplaquetaria con aspirina y clopidogrel se han establecido para pacientes con síndromes coronarios agudo y aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). A pesar de estos beneficios, muchos pacientes continúan teniendo eventos aterotrombóticos recurrentes mientras reciben terapia antiplaquetaria dual estándar. Además, permanecen importantes limitaciones de clopidogrel, como un efecto modesto antiplaquetario, con una considerable variabilidad inter paciente y un inicio de acción demorado <sup>(35)</sup>.

El evento iniciador de en el síndrome coronario (SCA), es la ruptura de la placa aterosclerótica que conduce a la activación plaquetaria con posterior formación de trombos, por lo que hasta la fecha se ha podido demostrar que la terapia antiplaquetaria dual, que incluye aspirina y un inhibidor de P2Y12 sigue siendo piedra angular en la farmacoterapia para pacientes con SCA, que requiere o no intervención percutánea <sup>(33) (34)</sup> y es fundamental para la prevención de eventos isquémicos.

Se ha podido ver por diversos estudios que los pacientes que con eventos coronarios que son intervenidos percutáneamente y requieren revascularización tienen menos probabilidad de sufrir muerte

cardiovascular, infarto de miocardio o eventos isquémicos cuando reciben un inhibidor del receptor P2Y12 y aspirina antes del procedimiento <sup>(33)</sup>

Pequeños estudios clínicos han sugerido que los pacientes con una farmacología reducida la respuesta al clopidogrel puede estar en mayor riesgo de eventos clínicos adversos, incluidos infarto de miocardio y trombosis de stent coronario. Prasugrel un inhibidor de la agregación plaquetaria de la clase tienopiridina similar a la ticlopidina y el clopidogrel, es un profármaco que, como este último, requiere la conversión a un metabolito activo antes de unirse al receptor plaquetario P2Y12 para conferir actividad antiplaquetaria: se ha visto que el Prasugrel inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosin difosfato más rápidamente, de manera más consistente y en mayor medida que las dosis estándar y más altas de clopidogrel tanto en voluntarios sanos como en pacientes con enfermedad coronaria, incluyendo los sometidos a ICP<sup>(35)</sup>

El ticagrelor es un antagonista del receptor P2Y12 potente, reversible y directo. Cuando se agrega a la aspirina durante 1 año después de un síndrome coronario agudo, ticagrelor a una dosis de 90 mg dos veces al día redujo la tasa de eventos cardiovasculares adversos importantes, incluida la muerte cardiovascular, en comparación con clopidogrel a una dosis de 75 mg una vez al día <sup>(40)</sup>. Sin embargo, el beneficio de la terapia antiplaquetaria dual para mejorar los resultados clínicos solo puede ocurrir si los pacientes toman sus medicamentos de forma continua y son adherentes al tratamiento<sup>(41)</sup>.

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad coronaria, y las plaquetas desempeñan un papel clave en las complicaciones aterotrombóticas que se producen en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y en los tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Al romperse la placa aterosclerótica, se inicia la trombosis, en la que intervienen las plaquetas, a través de un proceso que consta de tres pasos: adhesión, activación y agregación. Cada una de estas fases constituye una posible diana para el desarrollo de fármacos antiplaquetarios. Los inhibidores de la adhesión plaquetaria están todavía en fase de investigación y no han sido autorizados para uso clínico. Los inhibidores de la agregación plaquetaria (es decir, los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos) se reservan tan sólo para el tratamiento de la fase aguda en los pacientes con SCA de alto riesgo a los que se practica una ICP. Los inhibidores de los procesos de activación plaquetaria constituyen la piedra angular del tratamiento para la prevención a corto y largo plazo de la recurrencia de episodios isquémicos en los pacientes con SCA e ICP. Existen en la actualidad dos grupos de inhibidores de la activación plaquetaria autorizados en la práctica clínica para la prevención de la

recurrencia de episodios isquémicos en pacientes con SCA/ICP. Se trata del ácido acetilsalicílico y las tienopiridinas.

Las elevadas tasas de recurrencia de episodios isquémicos han generado el desarrollo de fármacos antiagregantes plaquetarios, como aquellas en las que interviene el adenosindifosfato (ADP).

Las tienopiridinas son una clase de antiagregantes plaquetarios que inhiben el subtipo P2Y<sub>12</sub> de los receptores de ADP y constituyen en la actualidad la piedra angular del tratamiento, asociados al ácido acetilsalicílico, en pacientes con SCA/ICP <sup>(24)</sup>.

### 2.2.1 Farmacología y farmacocinética

Las tienopiridinas son agentes antiagregantes que inhiben de forma irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>, que previene su unión con el ADP (adenosinfosfato), que es el agonista más importante para reclutar plaquetas y generar un trombo <sup>(42)</sup>. Las tienopiridinas son inhibidores no directos e irreversibles del receptor P2Y<sub>12</sub> y son los únicos bloqueadores del P2Y<sub>12</sub> actualmente autorizados para uso clínico <sup>(24)</sup>.

La ticlopidina fue la primera tienopiridina aprobada para uso clínico en 1991 fue rápidamente reemplazada por el clopidogrel, este es un profármaco que debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo que se une de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y lo bloquea. Aproximadamente un 85% del clopidogrel absorbido en el torrente circulatorio a partir del intestino es hidrolizado por esterasas e inactivado, mientras que el 15% restante se metaboliza en el hígado por un doble proceso de oxidación en el que intervienen varias isoformas del citocromo P450 (CYP), para convertirse en un metabolito activo. Dado el bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub> por su metabolito activo, los efectos del clopidogrel persisten durante todo el periodo de vida de la plaqueta (7-10 días).

El principal problema existente con el clopidogrel es su amplia variabilidad de respuesta en los individuos tratados, de tal manera que hay un porcentaje relativamente elevado de pacientes que muestran unos efectos subóptimos, lo que ha hecho que se acuñaran para ellos los términos «pobres respondedores» o «resistentes» <sup>(24)</sup>.

En el estudio CURE, 12 562 pacientes con SCA-sST fueron asignados, en el transcurso de las primeras 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, a aspirina o a aspirina más una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg, seguida de la dosis de mantenimiento de 75 mg. El tratamiento con clopidogrel redujo un 20% el riesgo relativo del parámetro combinado de

análisis: mortalidad por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y accidente cerebrovascular (ACV), en comparación con los enfermos que sólo recibieron aspirina. En el CLARITY-TIMI 28, los enfermos con IAM con elevación del segmento ST (IAM-ST) tratados con clopidogrel tuvieron los mismos beneficios.

En el CURRENT-OASIS 7 se analizó la eficacia de una dosis de carga más alta (600 mg el primer día, 150 mg en los días 2 a 7 y, posteriormente, 75 mg por día). Este esquema no se asoció con ventajas particulares en lo que respecta a la variable primaria de análisis, que incluyó la mortalidad cardiovascular, el IAM o el ACV a los 30 días (hazard ratio [HR]: 0.94; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.83 a 1.06;  $p = 0.3$ ). Sin embargo, se comprobó un aumento considerable del riesgo de eventos hemorrágicos (2.5% los pacientes que recibieron la dosis más alta de clopidogrel, en comparación con 2% en los asignados a la dosis baja; HR = 1.24; IC 95%: 1.05 a 1.46;  $p = 0.01$ ). En el subgrupo de 17 263 pacientes sometidos a ICP, la dosis alta de clopidogrel fue más eficaz en los que tenían riesgo moderado a alto (incidencia del parámetro combinado de análisis a los 30 días del 3.9%, en comparación con 4.5%; HR = 0.86; IC 95%: 0.74 a 0.99;  $p = 0.039$ ). El estudio COMMIT, con la inclusión de 45 852 pacientes, confirmó estos hallazgos.

El ticagrelor: es una ciclopentiltriazolopirimidina de administración oral, que inhibe de manera directa y reversible el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son las siguientes: a) absorción e inicio de acción rápidas; b) inhibición de la agregación plaquetaria superior a la obtenida con clopidogrel, y c) desaparición rápida de la acción, puesto que tiene una semivida de 12 h (requiere administración dos veces al día).

En el ensayo PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), recientemente publicado, se evaluó el efecto beneficioso del ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) en comparación con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg diarios) en la prevención de los episodios cardiovasculares en 18.624 pacientes con SCA, con o sin elevación del segmento ST <sup>(28)</sup>. En este ensayo, el tratamiento con ticagrelor redujo de manera significativa la tasa de episodios de la variable de valoración principal (muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus) a los 12 meses (el 12,3 frente al 10,2%; HR = 0,84;  $p = 0,0001$ ) y es de destacar que redujo también la tasa de muertes cardiovasculares (el 4 frente al 5,1%;  $p = 0,001$ ), muertes por cualquier causa (el 4,5 frente al 5,9%;  $p < 0,001$ ) y la frecuencia de trombosis del *stent* definida o probable (el 2,2 frente al 2,9%;  $p = 0,02$ ) en el

subgrupo de pacientes tratados con ICP. Aunque no se observó aumento alguno de las hemorragias mayores aplicando la definición establecida en el protocolo (el 11,6 frente al 11,2%;  $p = 0,43$ ), el ticagrelor se asoció a una tasa superior de hemorragias mayores no relacionadas con *bypass* coronario (el 4,5 frente al 3,8%;  $p = 0,03$ ). Al utilizar la definición TIMI de hemorragia mayor no relacionada con *bypass* en el ensayo TRITON, hubo un aumento similar en la tasa de hemorragias con ticagrelor (el 2,8 frente al 2,2%;  $p = 0,03$ ). Además, aparecieron algunos elementos de preocupación en cuanto a la seguridad, no relacionados con las hemorragias. La disnea fue más frecuente en el grupo de ticagrelor (el 13,8 frente al 7,8%;  $p < 0,001$ ), y ello motivó una tasa significativamente superior de abandonos del tratamiento en comparación con clopidogrel (el 0,9 frente al 0,1%;  $p < 0,001$ ). Además, los pacientes en el grupo de ticagrelor presentaron un aumento significativamente superior de los valores de creatinina y ácido úrico respecto a la situación basal, en comparación con lo observado en el grupo de clopidogrel, al cabo de 1 y 12 meses ( $p < 0,001$  en ambos casos), así como un porcentaje superior de pausas ventriculares ( $\geq 3$  s) en la primera semana ( $p = 0,01$ ), si bien no hubo diferencias en los episodios de bradicardia. Estos efectos secundarios no hemorrágicos probablemente sean atribuibles a efectos del ticagrelor o sus metabolitos en lugares distintos de su diana terapéutica.

El Prasugrel: una tienopiridina de tercera generación, es un profármaco que se administra por vía oral y debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo antes de ejercer su efecto de bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub>. La principal diferencia farmacocinética respecto al clopidogrel es que el prasugrel se convierte en su metabolito activo de manera más efectiva, a través de un proceso que comporta una hidrólisis producida por carboxiesterasas, principalmente en el intestino, seguido de un único paso dependiente del CYP hepático. Dado que los metabolitos activos del clopidogrel y del prasugrel son equipotentes en cuanto a la inhibición plaquetaria, la mayor producción de metabolito activo que se obtiene con prasugrel proporciona una inhibición plaquetaria superior. Además, el prasugrel tiene un inicio de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual de respuesta que el clopidogrel, incluso cuando éste último se administra en pautas de dosis altas <sup>(24)</sup>.

En el ensayo TRITON-TIMI 38 se evaluó la eficacia clínica y la seguridad del prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg), en comparación con las pautas de dosis de carga y mantenimiento estándar de clopidogrel, en 13.608 pacientes con un SCA de riesgo moderado a alto tratados con ICP<sup>(25)</sup>. En este estudio de fase III, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos, comparado con el

clopidogrel, el prasugrel obtuvo una reducción relativa significativa, del 19% (el 9,9% con prasugrel frente al 12,1% con clopidogrel; HR = 0,81;  $p < 0,001$ ), en las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal), así como una reducción significativa de las tasas de trombosis del *stent* (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,81;  $p = 0,0001$ )<sup>(25)</sup>, durante un periodo de seguimiento de 15 meses. Esto se produjo a costa de un aumento del riesgo de hemorragias mayores según criterios TIMI, no relacionadas con *bypass* coronario (el 2,4 frente al 1,8%;  $p = 0,03$ ), que se observaron sobre todo en la fase de mantenimiento con Prasugrel<sup>(25)</sup>. Una característica importante de este ensayo es la realización de un análisis de beneficio clínico neto (una combinación de las variables de valoración de eficacia y de hemorragia), en el que el prasugrel continuó siendo superior a pesar del mayor número de sangrados (el 12,2 frente al 13,9%; HR = 0,87;  $p = 0,004$ ). El efecto clínico beneficioso del prasugrel se debió en gran parte a una notable reducción de los IM no mortales, mientras que no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad y los ictus. Determinados subgrupos parecieron obtener un mayor beneficio con el empleo de prasugrel, como fue el caso de los pacientes con diabetes mellitus<sup>(26)</sup> y los pacientes con IAMCEST<sup>(27)</sup>, en los que no se observó aumento alguno del riesgo hemorrágico. En cambio, el análisis neto mencionado anteriormente no mostró beneficio en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años) ni en los que tenían un peso  $< 60$  kg, y evidenció un efecto neto negativo en los pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico cerebral transitorio<sup>(25)</sup>. Un análisis de marca temporal de ese ensayo puso de manifiesto una reducción significativa de los episodios isquémicos en el grupo de prasugrel al tercer día, que persistía posteriormente durante todo el periodo de seguimiento<sup>(27)</sup>.

## 2.2.2 Indicaciones terapéuticas

Las guías europeas recomiendan el agregado temprano de inhibidores de P2Y12 al tratamiento con aspirina en los enfermos con SCA-sST; la terapia debería mantenerse durante 12 meses. En este contexto, el ticagrelor es el fármaco recomendado en los pacientes con riesgo moderado a alto de eventos isquémicos, independientemente de la utilización previa de clopidogrel. Las guías también recomiendan la utilización de prasugrel en los enfermos que no han recibido inhibidores de P2Y12 con anterioridad, en especial en los pacientes con diabetes. Según la ESC, el ticagrelor y el prasugrel son los agentes de elección en los enfermos con SCA-sST.

El uso de clopidogrel está indicado en los enfermos con bajo riesgo de isquemia, en los que tienen alto riesgo de hemorragia y en los que reciben simultáneamente anticoagulantes orales.

### 2.3 Adherencia

El incumplimiento farmacoterapéutico constituye un problema que puede afectar la salud de los pacientes. La no adherencia a los medicamentos es un fenómeno común en los pacientes sobre todo en procesos crónicos. En ocasiones las razones que llevan a esta conducta son complejas y se basan en el complicado proceso del comportamiento humano y de la historia de la enfermedad o "salud-enfermedad".

La no adherencia ocasiona fracaso del tratamiento y conlleva a serios problemas en la calidad de vida, costos para el sistema de salud y, sobre todo, contribuye a que no se consigan resultados clínicos positivos, por ende, los profesionales de la salud deberían incorporar métodos para detectarla en su práctica diaria.

La falta de adherencia a la medicación es una de las principales causas de control inadecuado de las patologías crónicas y lleva a un aumento en la morbilidad y mortalidad <sup>(12)</sup>.

La gran mayoría de los pacientes coronarios no logran los estándares de referencia para la prevención secundaria por las altas prevalencias de tabaquismo, dietas poco saludables, inactividad física y, en consecuencia, la mayoría de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad con una alta prevalencia de diabetes <sup>(23)</sup>.

En un estudio de adherencia al tratamiento farmacológico después de un síndrome coronario de una cohorte de 7462 pacientes en el que midieron la adherencia como la determinación de la proporción de días cumplidos (PDC: parámetro que se calcula dividiendo el número de días de medicación administrada entre el número de días que duraba el período de seguimiento) de cada uno de los cuatro grupos farmacológicos de alta evidencia en la prevención secundaria del SCA, a los 9 meses del alta hospitalaria. Se definió como "paciente adherido al tratamiento" como aquellos pacientes cuya PDC era del 75 %. En este estudio se concluyó la falta de adherencia para los siguientes grupos de medicamentos 69,9 % para los antiagregantes plaquetarios, 43,3 % para los betabloqueantes, 45,4 % para los IECAs y 58,8 % para las estatinas. El 18 % de los pacientes tuvo una baja adherencia al tratamiento para todos los grupos farmacológicos que se les había prescrito <sup>(19)</sup>.

La suspensión abrupta de la terapia de antiagregación plaquetaria luego de un infarto de miocardio puede llevar a nuevos eventos cardiovasculares, por lo cual la recomendación en el caso de los Síndromes coronarios agudos es mantener la anti agregación dual plaquetaria por un año, ya que el predictor independiente más importante de trombosis intra-stent precoz y tardía es la ausencia de tratamiento con inhibidores P2Y12 <sup>(7)</sup>.



La antiagregación dual aspirina y un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) es esencial para mitigar el riesgo de eventos isquémicos como la trombosis del stent después de la PCI <sup>(8)</sup> por eso la recomendación es dar los medicamentos durante al menos un año después síndrome coronario agudo <sup>(8)</sup>.

### 2.3.1 Definición de adherencia

El incumplimiento terapéutico representa un importante problema que afecta a las enfermedades crónicas.

La OMS ha adoptado la siguiente definición de la adherencia al tratamiento prolongado:

“El grado en que el comportamiento de una persona respecto a tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, no se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” <sup>(13)</sup>.

### 2.3.2 Factores asociados a la adherencia

La adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional determinado por la acción recíproca de cinco conjuntos de factores; el grado en que se extiende la exposición sobre cada dimensión refleja la cantidad de datos existentes, que son sesgados por la errónea concepción tradicional de que la adherencia es un problema impulsado por el paciente <sup>(14)</sup>. Los factores asociados a la adherencia son <sup>(14)</sup>:

Factores socioeconómicos.

Si bien no se ha detectado sistemáticamente que el nivel socioeconómico sea un factor predictivo independiente de la adherencia, en los países en desarrollo el nivel socioeconómico bajo puede poner a los pacientes en la posición de tener que elegir entre prioridades en competencia. Tales prioridades incluyen con frecuencia las exigencias para dirigir los limitados recursos disponibles para satisfacer las necesidades de otros miembros de la familia.

La no adherencia relacionada con el costo en los servicios de salud es común, incluso entre los pacientes asegurados, para quienes un alto costo compartido de medicamentos recetados, en forma de copagos, puede representar una barrera significativa para la adherencia óptima <sup>(41)</sup>.

Factores relacionados con el equipo o sistema de asistencia sanitaria.

Una buena relación equipo de salud-paciente puede mejorar la adherencia terapéutica <sup>(9)</sup>, pero hay muchos factores que ejercen un efecto negativo. Estos son: servicios de salud poco desarrollados con reembolso inadecuado o inexistente de los planes de seguro de salud, sistemas deficientes de distribución de medicamentos, falta de conocimiento y adiestramiento del personal sanitario en el control de las enfermedades crónicas, proveedores de asistencia sanitaria recargados de trabajo, falta de motivación y retroalimentación sobre el desempeño, consultas cortas, poca capacidad del sistema para educar a los pacientes y proporcionar seguimiento, incapacidad para establecer el apoyo de la comunidad y la capacidad de autocuidado.

Factores relacionados con la enfermedad.

Los determinantes relacionados con la gravedad de los síntomas, el grado de la discapacidad física, psicológica, social y vocacional que produce la enfermedad en el paciente, ejercen sobre el paciente un fuerte deseo no de continuar con su tratamiento farmacológico. Su repercusión depende de cuánto influyen en la percepción del paciente en cuanto al riesgo y la importancia de la adherencia del tratamiento.

Factores relacionados con el tratamiento.

Son los relacionados con la complejidad del tratamiento farmacológico, la duración del tratamiento, la frecuencia de la dosificación, los fracasos de tratamientos anteriores, los cambios frecuentes en el tratamiento, la inminencia de los efectos beneficiosos y las reacciones adversas de los medicamentos.

Factores relacionados con el paciente.

Algunos de los factores relacionados con el paciente que se ha comunicado influyen sobre la adherencia terapéutica, son el olvido, el estrés psicosocial, la angustia por los posibles efectos adversos, la baja motivación, el conocimiento y el manejo para controlar los síntomas de la enfermedad y el tratamiento, el no percibir la necesidad de tratamiento, la no percepción del efecto farmacológico de los medicamentos, las creencias negativas con respecto a la efectividad del tratamiento, el no aceptar la enfermedad, la incredulidad en el diagnóstico, la falta de percepción del riesgo para la salud relacionado con la enfermedad, la desesperanza y los sentimientos negativos, y por último, el temor a la dependencia a la medicación <sup>(14)</sup>

La adherencia a la medicación es subóptima después de un síndrome coronario agudo, un informe de 2008 indica que 1 de cada 4 pacientes no obtuvieron sus prescripciones iniciales en el primer mes después de un infarto agudo de miocardio lo cual se asocia con mayor mortalidad y eventos cardiovasculares. Dos estudios recientes estiman que en promedio la proporción de tiempo que un paciente toma un inhibidor de P2Y12 recetado durante un año varía de un máximo de 76% para clopidogrel a baja del 68% para ticagrelor después de la implantación del stent <sup>(41)</sup>.

De acuerdo con una revisión sistemática <sup>(21)</sup> la causa más frecuente de la no adherencia al tratamiento fue el olvido por parte de los pacientes (en un 23,2 %). Además, el estudio identificó algunos factores de riesgo para la baja adherencia al tratamiento: edad avanzada, desempleo, presencia de otras enfermedades, y régimen terapéutico combinado con varios medicamentos <sup>(20)</sup>.

El estudio tipo observacional, descriptivo y transversal, en pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro de Salud “Manuela Beltrán”, ubicado en el oriente de Santiago de Cali, en junio de 2013 demostró que el incumplimiento al tratamiento farmacológico de los pacientes fue del 81,8% (IC95% 70 – 94%). Del grupo de pacientes, el 62,8% eran varones, el 58,6% estaban en el rango de edad entre 20 y 40 años, el nivel de escolaridad solo el 29,5% llegó hasta el bachillerato, el 56,8% hasta la primaria y el 13,6%, no había estudiado. La asociación del cumplimiento terapéutico con estos factores socioeconómicos no fue estadísticamente significativa, tuvieron un valor  $p$  mayor de 0,05.

El 73,4% de los pacientes que conocían los efectos indeseados del tratamiento no fueron adherentes; asimismo, el 100% de los que no conocían estos efectos, también no fueron adherentes. Entre los pacientes no adherentes y que han interrumpido o no el tratamiento farmacológico, la relación fue del 94,7% y 72,0%. De igual manera con los pacientes que han presentado malestar o reacciones adversas con el tratamiento, el 86,2% de los que han presentado y el 73,3% de los que no han presentado no son adherentes; Los factores relacionados con el equipo o el sistema de asistencia sanitaria, tuvieron una asociación estadísticamente significativa, con un valor  $p$  menor que 0,05; entre estos, las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico entregadas por el personal del servicio farmacéutico y la receptividad del médico tratante respecto a las dudas y comentarios del paciente, con un valor de  $p$  de 0,029 y 0,004, respectivamente. La calidad en la atención del equipo de salud puede ser motivadora para que el paciente cumpla en su totalidad con el esquema terapéutico <sup>(14)</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis de los factores Asociado con la falta de adherencia y la interrupción de Estatinas entre personas mayores de 65 años concluyo que en comparación con los hombres, las mujeres eran más propensas a ser no adherentes a la terapia con estatinas (OR 1.08, intervalo de confianza [IC] del 95% 1.03-1.13). También hubo diferencias raciales en la adherencia de estatinas, con negro o raza no blanca que tiene un 66% más de probabilidad de incumplimiento que las poblaciones blancas (OR 1.66, IC 95% 1.39-1.98).

Ser fumador actual se asoció con una mayor probabilidad de falta de adherencia (OR 1.12, IC 95% 1.03-1.21). En comparación con usuarios prevalentes, los nuevos usuarios eran más propensos a ser no adherentes (O 1,58, IC del 95%: 1,21 a 2,07). Mayor copago / costo también aumentó la probabilidad de no adherencia (OR 1,38, IC del 95%: 1,25 a 1,52).

La aplicación de medidas de participación en los costos del sistema de salud

como los copagos necesitarán ser cuidadosamente considerados especialmente con respecto a las personas de bajos ingresos, así como a aquellos con mayor necesidad para atención médica. Estos hallazgos indican que estas son barreras significativas para adherirse y continuar las terapias preventivas necesarias.

Esto es particularmente importante para la población de mayor edad, la mayoría de los cuales no tienen un empleo remunerado, y por lo tanto pueden tener menos ingresos continuos.

Este estudio también encontró que la presencia de otros factores no cardiacos, las comorbilidades tienen un impacto adverso sobre la adherencia de estatinas. La depresión reduce la probabilidad de adherencia, como se vio anteriormente en un metanálisis anterior donde la depresión se asoció con un 76% más de probabilidad de falta de adherencia entre múltiples medicamentos. La presencia de trastornos respiratorios (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma) también aumentó la probabilidad de falta de adherencia. En general, parece también que las medidas para reducir la polifarmacia serán esencial para mejorar la adherencia y la continuación del tratamiento en la población de mayor edad<sup>(22)</sup>

### 2.3.3 Como medir la adherencia

La adherencia a medicamentos es evaluada con instrumentos: directos como: determinación del fármaco o sus metabolitos en sangre, orina u otro fluido biológico e indirectos como: recuento de comprimidos, asistencia a las citas programadas, la valoración de la eficacia terapéutica, la valoración de los efectos secundarios, los monitoreos electrónicos de medicación y la valoración del cumplimiento mediante las técnicas de entrevista clínica, que se basan en preguntar directamente al enfermo sobre su cumplimiento<sup>(15)</sup>.

Aunque ninguno de los métodos que existen se considera de referencia, los métodos indirectos son los más recomendados por los autores Tabla 1; pero a pesar de su principal desventaja, ya que la información proviene del mismo enfermo y se pierde un poco de objetividad, en su aplicación son muy sencillos y económicos. Una ventaja adicional de estos métodos indirectos es que sirven para investigar y valorar el cumplimiento en condiciones reales de la práctica clínica, por lo que contribuyen al conocimiento de la efectividad terapéutica.

Entre los métodos indirectos, el más utilizado es el de Morisky-Green-Levine <sup>16</sup>, por lo que está validado y aplicado en numerosas patologías, fue originalmente desarrollado para valorar la adherencia a la medicación en pacientes con hipertensión arterial (HTA). Además, presenta la ventaja de que proporciona información sobre las causas del incumplimiento, alta especificidad, alto valor predictivo positivo y escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión; entre sus desventajas, se subestima al buen cumplidor y sobrestima el no cumplimiento, tiene baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo.

Para la medición de adherencia en este estudio se utilizará el Test de Morisky-Green-Levine ya que está validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky, Green y Levine <sup>(17-18)</sup> para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial (HTA). Desde que el test fue introducido se ha usado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades.

Las preguntas, que se deben realizar entremezcladas con la conversación y de forma cordial, son las siguientes:

1. ¿Deja de tomar alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? Se considera cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas: no/sí/no/no

El paciente es considerado como cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas, es decir, No/Sí/No/No. Existe otra variante, en la cual se modifica la segunda pregunta para permitir que la respuesta correcta sea «no», y de esta forma se consigue que para ser cumplidor haya que responder a las 4 preguntas de la misma forma: No/No/No/ No. La pregunta es: ¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas? Esta fórmula fue utilizada por Val Jiménez en la validación del test para la HTA <sup>(17)</sup>.

**Tabla 1:** Métodos utilizados en la medición del cumplimiento terapéutico <sup>(15)</sup>.

<b>Test</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Haynes-Sacket	Este método validado es uno de los más sencillos para utilizar en atención primaria. Es breve económico y con escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión. Si el paciente es incumplidor es un método fiable y presenta alto valor predictivo positivo y una especificidad aceptable.	Tiene un bajo valor predictivo negativo. Tiende a sobreestimar el cumplimiento. Posee una baja sensibilidad.
Morisky-Green	Es breve y muy fácil de aplicar. Validado y aplicado en numerosas patologías. Puede proporcionar información sobre las causas del incumplimiento. Presenta una alta especificidad, alto valor predictivo positivo y escasos requisitos de nivel sociocultural para su comprensión. Es económico.	Subestima al buen cumplidor y sobreestima el no cumplimiento. Baja sensibilidad. Bajo valor predictivo negativo.
Bogus Pipeline	Método muy sencillo, económico, breve, comprensible y fácil de aplicar. Puede usarse para corroborar el incumplimiento.	Tiende a sobrestimar el cumplimiento. No validado.
Batalla	Breve, comprensible, económico y muy fácil de aplicar. Presenta una buena sensibilidad. Aplicable y validado para diversas enfermedades.	Tiende a sobreestimar el cumplimiento. Baja especificidad y exactitud media.
Prochaska - Diclemente	Método muy sencillo, económico, breve y fácil de aplicar. Aplicable a enfermedades crónicas.	Tiende a sobrestimar el cumplimiento. No validado. Bajo valor predictivo negativo.
Hermes	Método muy sencillo, económico, breve y fácil de aplicar. Se puede aplicar a cualquier enfermedad	Tiende a sobrestimar el cumplimiento. Bajo valor predictivo negativo.
Herrera Carranza	Método muy sencillo, económico, breve y fácil de	Puede sobrestimar el cumplimiento. No validado.

<b>Test</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
	aplicar. Se puede aplicar a cualquier enfermedad	Bajo valor predictivo negativo.
SMAQ	Método validado, muy sencillo, breve, económico y fácil de aplicar. Se puede usar como semicuantitativo, asignándose un porcentaje de cumplimiento.	Tiende a sobreestimar el cumplimiento. Bajo valor predictivo negativo.
ESPA	Validado para detectar problemas de cumplimiento con el tratamiento antirretroviral en pacientes positivos para el VIH. Presenta elevadas sensibilidad, especificidad y eficiencia. Podría ser adaptado a otras enfermedades debido a su versatilidad.	Requiere conocimientos sobre la reposición de medicación y la evolución clínica, lo cual dificulta su aplicación en farmacia.
MARS	Es un test auto aplicado. Utilizado en enfermedades crónicas. Validado.	Es excesivamente largo y puede suceder que muchos pacientes no devuelvan el test o no lo completen adecuadamente. Requieren un buen nivel sociocultural para su comprensión.
BMQ	Test auto referido. No es muy largo y permite analizar el cumplimiento y sus barreras. Presenta una gran sensibilidad y permite realizar validaciones de otros tests.	Presenta un complejo procedimiento de valoración. Requiere un nivel sociocultural medio para su comprensión.
DAI-30	Escala auto aplicada con respuesta dicotómica verdadero/falso.	Test específico para la esquizofrenia. No cubre el aspecto de las motivaciones de los pacientes para tomar o desechar la medicación. Es excesivamente larga y requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión.
DAI-10	Escala auto aplicada con respuesta dicotómica verdadero/falso.	Test específico para la esquizofrenia. No cubre el aspecto de las motivaciones de los pacientes para tomar o desechar la medicación.

<b>Test</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
		Aunque más corta que DAI-30 sigue siendo larga y requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión.
ND	Breve, económico y muy fácil de aplicar. Potente predictor del resultado inmediato del tratamiento y de la cumplimentación a largo plazo.	Test específico para la esquizofrenia. Complejo método de valoración. No cubre el aspecto de las motivaciones de los pacientes para tomar o desechar la medicación.
ROMI	Permite valorar las actitudes de los pacientes ante la toma de la medicación.	Test específico para la esquizofrenia. Es una escala excesivamente larga y requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión.
MUAH- Questionnaire	Test auto aplicado específico y validado para la HTA. Presenta excelentes propiedades psicométricas y puede ser útil para identificar factores que impiden o facilitan el cumplimiento.	Test específico para la HTA. Es excesivamente largo y requiere un buen nivel sociocultural para su comprensión.



### **3. HIPOTESIS**

Hipótesis nula:

Los factores sociodemográficos y clínicos no presentan diferencias en la adherencia a 60 días en el tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12

Hipótesis Alternativa:

Los factores sociodemográficos y clínicos si presentan diferencias en la adherencia a 60 días en el tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

Determinar los factores asociados con la adherencia al tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12 en pacientes con diagnóstico de SCA en una clínica de III nivel durante el 2018.

### 4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas relacionados con la medicación del estudio en los pacientes con síndrome coronario agudo.
- Identificar la adherencia a 60 días a los inhibidores del receptor P2Y12 en los pacientes con síndrome coronario agudo.
- Analizar los eventos adversos por tipo de medicamento que se puedan presentar con el uso de los inhibidores del receptor P2Y12.
- Comparar las características sociodemográficas, y clínicos relacionados con la medicación del estudio de los pacientes adherentes y no adherentes al tratamiento después de presentar un síndrome coronario agudo.
- Explorar los factores que explican la adherencia al tratamiento con los inhibidores del receptor P2Y12.

## 5 METODOLOGÍA

### 5.1 Enfoque metodológico de la investigación

La investigación se realizó con enfoque cuantitativo por sus características secuenciales con orden riguroso en su desarrollo, a partir de un problema que llevo a la formulación de la pregunta de investigación, la construcción de objetivos y planteamiento de una hipótesis que se resolvió mediante el apoyo de las herramientas estadísticas

### 5.2 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional dado que no se ejecutó ninguna intervención en la población de estudio, de alcance analítico con seguimiento a una cohorte a 60 días, longitudinal prospectivo de fuentes primaria interrogando al paciente y secundaria revisión de la historia clínica.

### 5.3 Población de estudio

La población objeto del estudio fueron todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la clínica de III nivel con diagnóstico de síndrome coronario agudo y como parte del manejo inicial de su patología inhibidores del receptor P2Y12.

### 5.4 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión seleccionados para el estudio fueron:

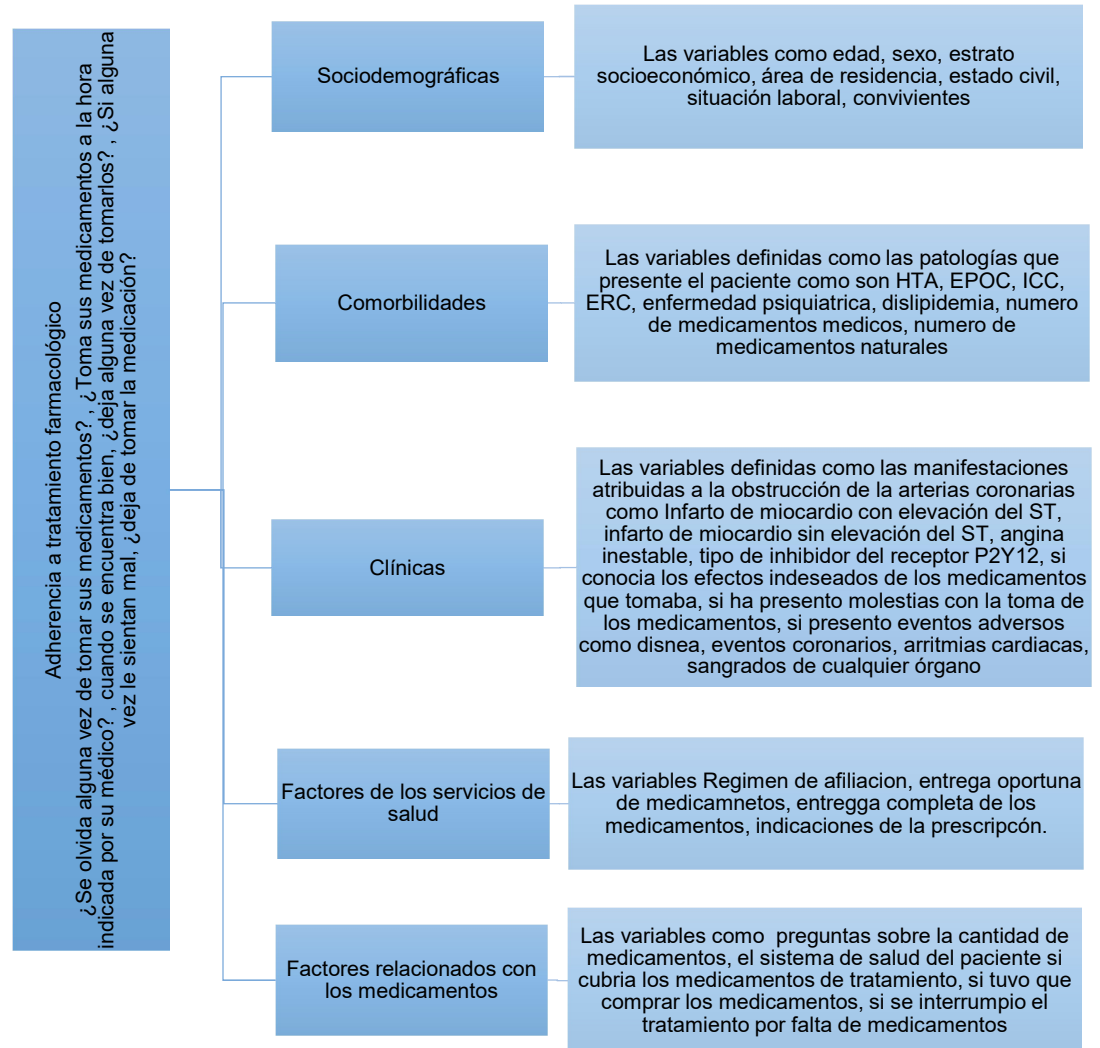
- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome coronario agudo (con elevación del ST, no ST y angina inestable)
- Tener prescripción hospitalaria al egreso de inhibidores del receptor P2Y12
- Firmar del consentimiento

Los criterios de exclusión seleccionados para el estudio fueron:

- Uso de inhibidores del receptor P2Y12 previo al evento coronario
- Falla cardíaca con fe < 40 %
- Participar en ensayos clínicos
- Pacientes con retardo mental, demencia senil. vascular, Alzheimer o trastorno psiquiátrico esquizofrénica

## 5.5 Descripción de variables

Para el desarrollo del estudio la variable dependiente fue la adherencia, las variables independientes fueron los factores sociodemográficos, clínicos, comorbilidades, farmacológicos y relacionados con el servicio de salud. Figura 2



## 5.6 Tabla de variables (Anexo 2).

## 5.7 Técnicas de recolección de la información

### 5.7.1 Fuentes de información

Se utilizó una fuente de información primaria y secundaria: la información primaria se hizo mediante la entrevista telefónica con el paciente para lo cual los investigadores diseñaron y estandarizaron sus propios instrumentos para garantizar el control sobre los errores de la recolección de los datos.

La información fue secundaria ya que se hizo revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo con prescripción de inhibidores del receptor P2Y12 para identificar algunas características sociodemográficas, clínicas y medicamentosas.

### 5.7.2 Instrumento de recolección de la información

Para la recolección de la información al inicio de la investigación se utilizó la fuente secundaria y se diligencio la base de datos (anexo 1) con la información extraída de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, luego se realizó a los pacientes que cumplen los criterios de inclusión una encuesta (anexo 2) con preguntas de respuestas dicotómicas y abiertas. La veracidad de lo que los pacientes respondan se corroboró con preguntas de filtro y con la observación directa por los investigadores y coinvestigadores.

### 5.7.3 Proceso de obtención de la información

La información se obtuvo solicitando permiso a la Clínica Medellín del Occidente donde se realizó una búsqueda exhaustiva de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión de aquellas historias clínicas con diagnóstico por RIPS de Síndrome Coronario Agudo, en el periodo de agosto y septiembre 2018.

Posterior a esto los investigadores recolectaron todas las variables de interés y diligenciaron la base de datos con la información de cada uno de los pacientes con previo consentimiento informado (anexo 3) en donde se les dio la información clara y concisa sobre el uso de sus datos personales con fines netamente investigativos y de esta forma evaluar las variables independientes en dos periodos de tiempo que fueron a los 30 y 60 días de inicio de terapia farmacológica con inhibidores del receptor P2Y12 con previa aplicación de prueba piloto.

Al paciente se le realizo contacto telefónico en la primera semana después del egreso para explicarle el procedimiento de investigación, preguntarle si le entregaron la medicación en su EPS, y explicarle que se iba a contactar

telefónicamente nuevamente para la investigación en el día 30 después de su egreso hospitalario y el día 60.

A cada uno de los pacientes se les realizó socialización de la información brindada para dar paso a la respuesta de preguntas frente a la investigación adicionalmente, se les aclaró dudas sobre los medicamentos que consumían, efectos adversos y posibles interacciones farmacológicas, mecanismo de acción del medicamento, las precauciones y cuidados a tener presente y se le brindó el número telefónico y los correos electrónicos de cada uno de los investigadores.

### 5.8 Prueba piloto

Se realizó la prueba piloto para prevenir los errores y las fallas que se pudieran presentar en la investigación de forma que se identifiquen los posibles problemas en la comprensión de las preguntas por los pacientes o en los formatos que alimentarían la base de datos. Al inicio se realizaría una prueba piloto retrospectiva, pero de acuerdo con los requerimientos de la firma del consentimiento informado para Habías Data solicitada por el comité de ética de la Clínica Medellín de Occidente se definió hacerla prospectiva e incluir los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en el estudio en la primera semana de iniciado la recolección de la información.

La prueba piloto se realizó haciendo una búsqueda en la historia clínica de hospitalización y la unidad coronaria de todos los pacientes mayores de 18 años que tuvieran diagnóstico de síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio con elevación del ST, sin elevación del ST, angina inestable) en la primera semana del inicio de la recolección de los datos, luego de identificar el paciente y la habitación se les visitó, se les entregó el consentimiento informado para acceso a la información en la historia clínica, y se les explicó los objetivos y alcance de la investigación, los que aceptaron participar luego de firmar el consentimiento se les leyó las preguntas de la encuesta de adherencia para verificar la comprensión y claridad de la información.

Al obtener el consentimiento informado verificamos las historias clínicas donde se pudo revisar las variables generales del paciente que hacen parte de los factores sociodemográficos, luego de cumplir la semana del alta hospitalaria se contactaron vía telefónica para realizarles las preguntas del instrumento que nos permite determinar la adherencia al tratamiento, con el fin de evaluar nuevamente la comprensión del instrumento, el tiempo para su realización y el adecuado funcionamiento del formato de recolección de los datos.

En la búsqueda la primera semana encontramos quince pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo de los cuales solo tres cumplían criterios de inclusión y se les presento el consentimiento informado para la revisión de bases de datos, los tres aceptaron y entendieron el consentimiento informado, adicionalmente se revisó la encuesta a los pacientes incluidos el test de adherencia el cual entendieron sin dificultad.

Entre los entrevistadores se estandarizo el guion para solicitar la participación de los pacientes con los pacientes que consultaron en la clínica Medellín de Occidente.

Se identificaron unos inconvenientes en la selección de los pacientes por lo cual se hizo una modificación en los criterios de exclusión definiendo que solo se excluían los pacientes con infarto recurrente que estuvieran previamente con inhibidores de receptor P2Y12.

En la herramienta de almacenamiento de la información anexo 1 se agregaron las fechas para identificar el contacto telefónico a los a las 30 y 60 días, además se decidió cambiar la respuesta del ítem de entrega oportuna de medicamento en días, por respuestas dicotómicas de si y no , debido a que los pacientes les podría generar un sesgo de memoria y no recordaban los días de entrega del medicamento, se adiciona las fechas de los egresos de los pacientes y los días de los posteriores contactos telefónicos.

#### 5.9. Control de errores y sesgos

Para controlar los posibles sesgos se utilizaron los siguientes controles:

Los sesgos de información se controlaron mediante la utilización de un encuesta donde se revisó la comprensión de las preguntas que no correspondían a la escala de Morisky-Green-Levine validado para enfermedades crónicas, en cuanto a la fuente de información secundaria, las bases de datos pudieron tener pérdidas de datos o inconsistencias, pero esto se controló haciendo una búsqueda exhaustiva e incluyendo variables de interés que no interfirieron con el resultado del estudio.

Respecto al sesgo del observador se controló con cada uno de los investigadores y coinvestigadores, mediante la capacitación del tema e informando la forma correcta de diligenciamiento de la base de datos y la encuesta, de manera que todos tuvieran el mismo método de recolección estandarizado.

En el sesgo del observado, se garantizó la veracidad de la información, pidiendo la cedula, fecha de nacimiento y utilizando preguntas de filtro, también se miró el sesgo de recordación o de memoria preguntando por la forma de la toma adecuada de los medicamentos, corroborando la información con las de historias clínicas y teniendo en cuenta la fecha de entrega de medicamento.

Por último, en el sesgo de selección se controló mediante la recolección de la muestra se hizo con todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión de la investigación, en un periodo de tiempo determinado a 60 días, esto considerado que en este periodo de tiempo se presenta la mayor cantidad de eventos adversos.

El sesgo de memoria frente a los días de entrega de medicamentos se controló dicotomizando la respuesta de la pregunta y cambiando la variable de cuantitativa a cualitativa.

Los errores de confusión se identificaron desde la definición de las variables en algunas de carácter clínicas, y fueron controladas con la búsqueda de la literatura que se utilizó en la definición del marco teórico y finalmente las que no se pudieron resolver con la búsqueda literaria se realizó el análisis multivariado.

#### 5.10 Procesamiento y análisis de información

El análisis de la información para el cumplimiento de los objetivos planteados desde el procesamiento y análisis de datos se hizo con (software SPSS versión 21, licencia universidad CES) y Epidat 3.1, en el que se recolectaron los datos y se hizo el siguiente análisis:

El análisis univariado se realizó de acuerdo con la naturaleza de las variables de la siguiente manera: para las variables cualitativas se hicieron los cálculos de frecuencias absolutas, relativas o porcentajes, con esto se pudo caracterizar a la población de estudio según los factores sociodemográficas y clínicos. En las variables cuantitativas como la edad, número de medicamentos, entrega oportuna de medicamentos, se hizo estadísticos descriptivos con medidas de tendencia central, posición y dispersión, Media con su desviación estándar.

La adherencia se midió mediante la escala validada de adherencia para enfermedades crónicas Test de Morisky-Green-Levine con preguntas de respuesta dicotómica y un puntaje de 1 a 4. El paciente fue considerado como cumplidor (adherente) si respondió de forma correcta a las 4 preguntas, de lo contrario era no adherente.



El análisis bivariado o inferencial se realizó mediante el cruce de la variable dependiente como variable de interés la cual correspondía a la adherencia al tratamiento con inhibidores de P2Y12 con las variables independientes dicotómicas y politómicas (ver tabla anexa de variables 2), de los factores sociodemográficas, clínicos y medicamentosas.

A Las variables cualitativas se les realizó un análisis de muestras independientes con la prueba de chi-cuadrado de independencia y en las variables cuantitativas de acuerdo con la normalidad considerando un valor mayor de 0.05 para considerar significancia se realizó las pruebas de independencia paramétricas la T Student y no paramétricos U Mann Withney.

Para la medición del impacto y el factor de asociación como medida epidemiológica se calculó el RR de acuerdo con el tipo de diseño del estudio con un IC del 95 %.

Finalmente se evaluaron los cambios frente a la adherencia a los 30 días y 60 días de variables relacionadas con la prueba de Wilcoxon.

En el análisis multivariado se realizó un modelo de regresión logística explicativo por que la variable de desenlace tiene una naturaleza cualitativa dicotómica.

## 6. ASPECTOS ETICOS

El estudio que se realizo fue un estudio observacional analítico prospectivo de fuente primaria y secundaria, que de acuerdo por su diseño según la resolución 8430 de 1993 fue un estudio sin riesgo, por ser un estudio prospectivos que empleo el registro de datos a través de procedimientos comunes en los que no se manipuló la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no fueron los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución. considerado así por el tiempo en el que se recogió la información de los datos y porque no se realizó valoración de los sujetos solo entrevistas telefónicas, sin embargo, es claro que para el desarrollo de este proyecto se respetaron y se cumplieron con los aspectos éticos de a investigación en seres humanos como se menciona el título II capítulo 1, para el cumplimiento de dicha resolución realizamos lo siguiente:

- Cada uno de los participantes se trató con respeto a la dignidad como seres humanos y protegimos sus derechos en pro a garantizar su bienestar el riesgo mínimo y la seguridad.
- No se realizó procedimientos que no se justificaron para evitar los riesgos del participante
- El estudio fue un estudio observacional por lo cual no se hizo intervenciones médicas, clínicas o farmacológicas.
- Todos los pacientes para las visitas firmaron el consentimiento informado donde autorizaron la recolección de su información y la aceptación en el proyecto de investigación.
- El estudio fue conducido por profesionales del área de la salud con conocimiento y experiencia en la atención del paciente adicionalmente todos contaron con certificado de Buenas Prácticas Clínicas como investigadores lo cual garantizo el cumplimiento de la Resolución 2378 del 2008 que vigila el desarrollo de las investigaciones en seres humanos en Colombia.
- Este proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de ética de la universidad CES y el comité de ética institucional donde se llevo a cabo la investigación.

Los investigadores nos adherimos a los principios bioéticos en investigación en seres humanos y garantizamos la autonomía de los sujetos para

participar en el estudio, la justicia para que todos se han tratados bajo las mismas condiciones, y sin hacer daño.

Esta propuesta de investigación y todo el equipo de investigación desarrollo todas las actividades concernientes con el participante de investigación bajo el marco ético basándose en el Código de Ética de Nuremberg, el Informe Belmont y las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (CIOMS) y cumpliendo además con las normas científicas y administrativas para la investigación en Colombia del ministerio de salud (resolución # 008430 de 1993, y la resolución 2378 del 2008 del INVIMA y demás normas concordantes) que desde el punto de vista ético y metodológico amparan los derechos individuales de las personas que voluntariamente participan en proyectos de investigación.

## 7. RESULTADOS

7.1 Descripción de las características basales de los pacientes con síndrome coronario agudo.

Tabla 2 Características basales de la población estudiada con SCA en tratamiento con Inhibidores del receptor P2Y12

Características basales de la población estudiada		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	13	31.0
	Masculino	29	69.0
Estrato socioeconómico	Muy bajo	10	23.8
	Bajo	17	40.5
	Medio	9	21.4
	Medio alto	5	11.9
	Alto	1	2.4
Área de residencia	Urbano	36	85.7
	Rural	6	14.3
Estado civil	Soltero	6	14.3
	Casado	21	50.0
	Viudo	6	14.3
	Separado	8	19.0
	Unión libre	1	2.4
Escolaridad	Ninguna	9	21.4
	Primaria	22	52.4
	Bachillerato	6	14.3
	Técnica	1	2.4
	Tecnología	1	2.4
	Universitario	3	7.1
Situación laboral	Empleado	12	28.6
	Desempleado	7	16.7
	Independiente	6	14.3
	Jubilado	8	19.0
	Ama de casa	9	21.4
Convivientes	Familiares	34	81.0
	Amigos/conocidos	2	4.8
	Cuidadores	2	4.8
	Solos	4	9.5
HTA	Si	30	71.4

	No	12	28.6
DM	Si	15	35.7
	No	27	64.3
EPOC	Si	8	19.0
	No	34	81.0
ERC	Si	4	9.5
	No	38	90.5
ICC	Si	1	2.4
	No	41	97.6
Enfermedad psiquiátrica	Si	5	11.9
	No	37	88.1
Dislipidemia	Si	24	57.1
	No	18	42.9
Régimen de Afilación de salud	Subsidiado	11	26.2
	Contributivo	30	71.4
	Especial	1	2.4
Entrega oportuna de los medicamentos en los 5 días después del alta	Si	23	54.8
	No	19	45.2
Entrega completa de los medicamentos	Si	24	57.1
	No	18	42.9
Indicaciones de la prescripción	Medico	34	81.0
	Enfermería	8	19.0
Considera que la cantidad de medicamentos que debe tomar es mucha	Si	30	71.4
	No	12	28.6
El sistema de salud al que usted está afiliado le cubre los medicamentos para su tratamiento	Si	26	61.9
	No	16	38.1
Le ha tocado a usted comprar sus medicamentos	Si	21	50.0
	No	21	50.0
¿Se ha interrumpido su tratamiento por la falta de medicamentos?	Si	8	19.0
	No	34	81.0

Tipo de síndrome coronario	Infarto ST	22	52.4
	Infarto NST	11	26.2
	Angina Inestable	9	21.4
Tipo de inhibidor del receptor P2Y12	Clopidogel	38	90.5
	Ticagrelor	2	4.8
	Ninguno	2	4.8

En el estudio realizado de los 42 pacientes que presentaron síndrome coronario agudo, el 69% fueron hombres, lo cual coincide con el género de mayor presentación descrito en la literatura cuya descripción hace referencia a que la presentación de los eventos coronarios es tres a cuatro veces más a menudo en hombres que en mujeres, con edad media de 65 años y una desviación estándar de 11.59 similar a la esperada en los estudios de referencia.

Los estratos socioeconómicos muy bajos y bajos alcanzaron el 64.3% de presentación de síndrome coronario agudo. El 52.4 % de los pacientes no recibieron educación o solo hasta el nivel básico primaria. La zona urbana fue la más afectada con un 87.4%, por otro lado, el 28 % de las personas que laboraban y pertenecían al régimen contributivo el 71.4 % presentaban dicha patología.

En cuanto a las comorbilidades el 71.4 % de los pacientes del estudio tuvieron diagnóstico de Hipertensión y el 57.1 % dislipidemia los cuales se convierten en los principales factores de riesgo para un evento coronario.

Teniendo en cuenta el tipo de síndrome coronario agudo, el de mayor presentación fue el infarto con elevación del ST en un 52.4 %, con uso de clopidogel como primera opción terapéutica de inhibidores del receptor P2Y12 en un 90.5%.

Tabla 3 Adherencia de los pacientes con SCA a los 5, 30 y 60 días posterior al egreso hospitalario

Variables		A la semana		A los 30 días		A los 60 días	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Considera que la cantidad de medicamentos que debe tomar es mucha</b>	si	30	71.4	30	71.4	28	66.7
	No	12	28.6	12	28.6	14	33.3
<b>Se ha interrumpido su tratamiento por la falta de medicamentos</b>	si	8	19	3	7.1	4	9.5
	No	34	81	39	92.9	38	90.5
<b>Conoce los efectos indeseados de los medicamentos que</b>	si	12	28.6	6	14.3	5	11.9
	No	30	71.4	36	85.7	37	88.1

Variables		A la semana		A los 30 días		A los 60 días	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>toma para su tratamiento</b>							
<b>Ha presentado malestar cuando se toma los medicamentos</b>	si	23	54.8	31	73.8	24	57.1
	no	19	45.2	11	26.2	18	42.9
<b>Disnea</b>	si	12	28.6	19	45.2	10	23.8
	no	30	71.4	23	54.8	32	76.2
<b>Eventos coronarios</b>	si	1	2.4	1	2.4	0	0
	no	41	97.6	41	97.6	42	100
<b>Arritmias cardiacas</b>	si	4	9.5	13	31	9	21.4
	no	38	90.5	29	69	33	78.6
<b>Sangrado de cualquier órgano</b>	si	5	11.9	4	9.5	6	14.3
	no	37	88.1	38	90.5	36	85.7
<b>¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?</b>	si	6	14.3	4	9.5	6	14.3
	no	36	85.7	38	90.5	36	85.7
<b>¿Toma sus medicamentos a la hora indicada por su médico?</b>	si	39	92.9	40	95.2	38	90.5
	no	3	7.1	2	4.8	4	9.5
<b>cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?</b>	si	3	7.1	1	2.4	1	2.4
	no	39	92.9	41	97.6	41	97.6
<b>Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?</b>	si	1	2.4	0	0	1	2.4
	no	41	97.6	42	100	41	97.6
<b>Adherencia</b>	si	<b>34</b>	<b>81</b>	<b>38</b>	<b>90.5</b>	<b>36</b>	<b>85.7</b>
	no	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>9.5</b>	<b>6</b>	<b>14.3</b>

En la tabla de adherencia a los 5, 30 y 60 días se observó que el porcentaje de adherencia fue mayor a los 30 días con 90.5% comparado a los 60 días con un 85.7% y a los 5 días de 81 %. En la población encuestada el 85 % de ellos desconocían los efectos secundarios de los medicamentos que consumían, mientras que a los 30 y a los 5 días el 71% desconocía los eventos adversos y a los 60 días el 88 % de las personas no sabían que síntomas adversos pudieran presentar.

Los pacientes con síndrome coronario agudo después del alta hospitalaria tuvieron mayores efectos secundarios a los 30 días siendo la disnea el 45.2% el evento de mayor presentación, en segundo lugar, las arritmias cardiacas con 31%, los sangrados en 9.5 % y finalmente los eventos coronarios fueron 2.4%, es importante anotar que, aunque no fue el efecto predominante a los 60 días se presentó mayor incremento de sangrados con relación a los 5 y 30 días con un 14.3%.

7.2 Asociación de los diferentes factores sociodemográficos, comorbilidades, clínicos, factores relacionados con los servicios de salud, y factores relacionados con los medicamentos a los 60 días.

Tabla 4 Factores sociodemográficas análisis bivariado

Factores de Adherencia		Si adherencia	%	No adherencia	%	Valor P	RR	IC (95%)
<b>sexo</b>	Femenino	11	26.19	2	4.76	0.89	0.92	0.26-3.1
	Masculino	25	59.52	4	9.52			
<b>Estrato socioeconómico</b>	Estrato 1	10	23.80	0	0	0.21		
	Estrato 2	12	28.57	5	11.90			
	Estrato 3	8	19.04	1	2.38			
	Estrato 4	5	11.90	0	0			
	Estrato 5	1	2.38	0	0			
<b>Área de residencia</b>	urbano	31	73.80	5	11.90	0.86	1.03	0.70-1.51
	Rural	5	11.90	1	2.38			
<b>Estado Civil</b>	Soltero	6	14.28	0	0	0.28		
	Casado	19	45.23	2	4.76			
	Viudo (a)	5	11.90	1	2.38			
	Separado (a)	5	11.90	3	7.14			
	Unión libre	1	2.38	0	0			
<b>Escolaridad</b>	Ninguna	8	19.04	1	2.38	0.20		
	Primaria	17	40.47	5	11.90			
	Bachillerato	6	14.28	0	0			
	Técnico	1	2.38	2	4.76			
	Tecnología	1	2.38	0	0			
	Universitario	3	7.14	0	0			
<b>Situación laboral</b>	Empleado	10	23.80	2	4.76			
	Desempleado	6	14.28	1	2.38			
	Independiente	5	11.90	1	2.38			



<b>Convivientes</b>	Jubilado	8	19.04	0	0			
	Ama de casa	7	16.66	2	4.76	0.83	1.00	0.64-1.55
	Familiares	30	71.42	4	9.52	0.18		
	Amigos/conocidos	2	4.76	0	0			
	Cuidador	2	4.76	0	0			
	Solos	2	4.76	2	4.76		1.13	1.00-1.28

En los factores sociodemográficos se calcularon las medidas de impacto RR en EPIDAT 3.1 con su respectivo IC del 95 %, y se hicieron las pruebas paramétricas correspondientes de acuerdo con la naturaleza de las variables por medio del Chi cuadrado en el software SPSS dando como resultado que los factores sociodemográficos no establecen asociación con la adherencia ya que cada una de las variables analizadas tiene una p 0.05.

La variable sexo tiene un riesgo de afectar en la adherencia en 60 días en un 0.92 con IC 95% (0.26-3.1) y una p 0.89 frente a los no adherentes, el estrato socioeconómico tiene un riesgo de afectar la adherencia a 60 días en un 0.37 con IC 95% (0.51 – 0.95) y una p 0.21, el área de residencia tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días en un 1.03 con IC 95% (0.70-1.51) y una p 0.86 frente a los no adherentes, el estado civil tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días con un 0.28 con IC 95% (0.96-1.27) y una p 1.10 frente a los no adherentes, Nivel de escolaridad tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días en un 0.20 con IC 95% (0.83-1.59) y una p 1.15 frente a los no adherentes, la situación laboral tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días en un 0.83 con IC 95% (0.64-1.55) y una p 1.00 frente a los no adherentes, los convivientes tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días en un 1.13 con IC 95% (1.00-1.28) y una p 0.18 frente a los no adherentes.

En la variable cuantitativa de edad se hizo el análisis por T Student, previamente se realizaron las pruebas de normalidad Shapiro-wilk con una p 0.897 lo que indico que hubo normalidad. Al realizar la T Student la p 0.201 e IC 95% (-20.14-5.14) que no existe diferencia significativa entre la media de las edades del grupo adherente y no adherente a los 60 días, siendo de 64.5 en pacientes adherentes y de 72 para los no adherentes

Tabla 5 Comorbilidades análisis bivariado

Comorbilidades		Si adherencia	No adherencia	Valor P	RR	IC (95%)
<b>HTA</b>	Si	25	5	0.486	0.92	0.72- 1.2
	No	11	1			
<b>DM</b>	Si	13	23	0.89	1.02	0.34 – 3.01
	No	2	4			
<b>EPOC</b>	Si	8	28	0.20	3.2	0.2- 49.5
	No	0	6			
<b>ERC</b>	Si	3	33	0.52	0.44	0.07- 2.49
	No	1	5			
<b>ICC</b>	Si	1	35	0.68	0.56	0.02-12.5
	No	0	6			
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>	Si	5	31	0.33	2.08	0.12 – 33.54
	No	0	6			
<b>Dislipidemia</b>	Si	21	15	0.70	1.16	0.50 -2.71
	No	3	3			

Entre las comorbilidades de los pacientes con síndrome coronario agudo no se establece asociación con la adherencia ya que cada una de las variables analizadas tiene una p 0.05. Los pacientes con hipertensión tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 0.92 con IC 95% (0.72-1.2) y una p 0.48 frente a los no adherentes, los pacientes con diabetes mellitus tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 1.02 e IC 95% (0.34-3.01) y una p 0.89 frente a los no adherentes, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 3.2 con IC 95% (0.2-49.5) y una p 0.20 frente a los no adherentes, los pacientes con enfermedad renal crónica ERC tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 0.44 con IC 95% (0.07-2.49) y una p 0.52 frente a los no adherentes, los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva ICC tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 0.56 con IC 95% (0.02-12.5) y una p 0.68 frente a los no adherentes, los pacientes con enfermedad psiquiátrica tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 2.08 con IC 95% (0.12-33.54) y una p 0.33 frente a los no adherentes, los pacientes con dislipidemias tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 1.16 con IC 95% (0.50-2.71) y una p 0.70 frente a los no adherentes.

En la variable cuantitativa en número de medicamentos de diferentes moléculas y número de medicamentos naturales se realizaron las pruebas de normalidad con Shapiro-Wilk con una  $P = 0.000$  por lo tanto no siguen distribución normal por lo que se realizó el análisis U de Mann-Whitney, la cual indicó que la adherencia de los medicamentos de diferentes moléculas a los 60 días con  $p = 0.73$  y medicamentos naturales en el mismo periodo de tiempo con  $p = 0.173$  no hay asociación de las variables de número de medicamentos de diferentes moléculas y número de medicamentos naturales con la adherencia a 60 días.

Tabla 6 Factores relacionados con el servicio de salud análisis bivariado

Factores relacionados con los servicios de salud		Si adherencia	No adherencia	Valor P	RR	IC (95%)
<b>Régimen de Afiliación de salud</b>	Subsidiado	10	1	0.0086	0.69	0.48-1.0
	Contributivo	26	5			
<b>Entrega oportuna de los medicamentos</b>	Si	21	15	0.255	1.7	0.54-5.60
	No	2	4			
<b>Entrega completa de los medicamentos</b>	Si	22	14	0.203	1.83	0.57-5.85
	No	2	4			
<b>Indicaciones de la prescripción</b>	Médico	28	6	0.72	0.94	0.69-1.27
	Enfermería	8	0			

Entre los factores relacionados con el servicio de salud el régimen de afiliación se asoció con riesgo de no adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo en un 0.69 y un IC 95% (0.48-1.0) y una  $p = 0.0086$  frente a los adherentes. El resto de las variables no hubo asociación con la adherencia a 60 días: la entrega oportuna de los medicamentos tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 1.7 con IC 95% (0.54-5.60) y una  $p = 0.255$  frente a los no adherentes, la entrega completa de medicamentos tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 1.83 e IC 95% (0.57-5.85) y una  $p = 0.203$  frente a los no adherentes, y las indicaciones de la prescripción tiene un riesgo de afectar la adherencia en 60 días del 0.94 con IC 95% (0.69-1.27) y una  $p = 0.72$  frente a los no adherentes.

Tabla 7 Factores relacionados con los medicamentos análisis bivariado

Factores relacionados con los medicamentos		Si adherencia	No adherencia	Valor P	RR	IC (95%)
<b>Considera que la cantidad de medicamentos que debe tomar es mucha</b>	Si	24	12	0.517	1.27	0.54- 1.84
	No	4	2			
<b>El sistema de salud al que usted está afiliado le cubre los medicamentos para su tratamiento</b>	Si	23	13	0.378	0.70	0.36 – 1.3
	No	3	3			
<b>Le ha tocado a usted comprar sus medicamentos</b>	Si	17	19	0.032	0.16	0.02- 0.97
	No	4	2			
<b>¿Se ha interrumpido su tratamiento por la falta de medicamentos?</b>	Si	2	34			
	No	2	4			

Entre los factores relacionados con los medicamentos a la pregunta si se ha interrumpido su tratamiento por la falta de los medicamentos se encontró que es un factor de riesgo para la no adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo con un RR 0.16 y un IC 95% (0.02-0.97) y una p 0.032 frente a los adherentes. con el resto de las variables no hubo asociación a las siguientes preguntas; ¿considera que la cantidad de medicamentos que debe tomar es mucha? la respuesta de los pacientes frente a esta pregunta no se considera un riesgo que afecta la adherencia en 60 días con RR = 1 y con un IC 95% (0.54-1.87) y una p 1 frente a los no adherentes, ¿El sistema de salud al que usted está afiliado le cubre los medicamentos para su tratamiento? La respuesta de los pacientes frente a esta pregunta no se considera un riesgo que afecta la adherencia en 60 días con el RR = 1.27 e IC 95% (0,55-2.9) y una p 0.517 frente a los no adherentes, ¿le ha tocado a usted comprar sus medicamentos? La respuesta de los pacientes frente a esta pregunta no se considera un riesgo que afecta la adherencia en 60 días con un RR = 0.70 con IC 95% (0,36-1.3) y una p 0,38 frente a los no adherentes.

Tabla 8 Factores Clínicos análisis bivariado

Factores Clínicos		Si adherencia	No adherencia	Valor P	RR	IC (95%)
<b>Tipo de síndrome coronario</b>	Infarto de miocardio con elevación del ST	19	3	0.89		
	infarto de miocardio sin elevación del ST	9	2			
	Angina inestable	8	1			
<b>Tipo de inhibidor del receptor P2Y12</b>	Clopidrogel	32	6	0.59		
	Ticagrelor	2	0			
	Ninguno	2	0			
<b>Conoce los efectos indeseados de los medicamentos que toma para su tratamiento</b>	Si	4	32	0.70	0.66	0.08 – 4.9
	No	1	5			
<b>Ha presentado malestar cuando se toma los medicamentos</b>	Si	19	17	0.16	0.63	0.39 – 1.01
	No	5	1			
<b>Eventos adversos presentado: disnea</b>	Si	7	29	0.10	0.38	0.13 -1.10
	No	3	3			
<b>Eventos adversos presentados: arritmias cardiacas</b>	Si	6	30	0.06	0.3	0.11- 0.98
	No	3	3			
<b>Evento adverso: Sangrados de cualquier órgano.</b>	Si	5	31	0.857	0.8	0.11 – 5.94
	No	1	5			

Entre los factores clínicos no hubo asociación de ninguna variable con la adherencia a 60 días en pacientes con síndrome coronaria agudo, con los siguientes resultados en la variables tipo de síndrome coronario agudo no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR= 0.94 del con IC 95% (0.61-1.31) y una p 0.89 frente a los no adherentes, el tipo de inhibidor del receptor P2Y12 no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR = 0.79 e IC 95% (0,35-1.78) y una p 0.59 frente a los no adherentes, conocer los efectos indeseados de los medicamentos no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR 0.66 y un IC 95% (0.08-4.9) y una p 0.70 frente a los no adherentes, a la pregunta ¿ ha presentado malestar cuando se toma los medicamentos ? no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un

RR 0.63 y un IC 95% (0.39-1.01) y una  $p$  0.16 frente a los que no son adherentes. Los eventos adversos presentados no tuvieron ninguna asociación con la adherencia a los 60 días: El evento adverso de disnea no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR 0.38 y un IC 95% (0.13-1.10) y una  $p$  0.10 frente a los no adherentes, el evento adverso de arritmia cardíaca no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR 0.3 y un IC 95% (0.11-0.98) y una  $p$  0.06 frente a los no adherentes, el evento adverso de sangrado en cualquier órgano no se considera un riesgo para la adherencia a 60 días con un RR 0.8 y un IC 95% (0.11-5.94) y una  $p$  0.85 frente a los no adherentes. Los eventos coronarios no entraron en el análisis bivariado debido a que no se presentó ningún caso por lo tanto no se puede medir la asociación.

Tabla 9 Factores de adherencia análisis bivariado

Factores de Adherencia		Si adherencia	No adherencia	Valor P	RR	IC (95%)																										
¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?	Si	0	36	0.000	0.03	0.004-0.23																										
	No	6	0				¿Toma sus medicamentos a la hora indicada por su médico?	Si	36	0	0.000	2.7	1-02 – 7.4	No	2	4	cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32	No	1	5	¿Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	Si	0	36	0.013	0.16
¿Toma sus medicamentos a la hora indicada por su médico?	Si	36	0	0.000	2.7	1-02 – 7.4																										
	No	2	4				cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32	No	1	5	¿Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32	No	1	5						
cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32																										
	No	1	5				¿Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32	No	1	5																
¿Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?	Si	0	36	0.013	0.16	0.011-2.32																										
	No	1	5																													

Los factores de adherencia, donde se encuentran relacionadas las preguntas del test Morinsky-Green tuvieron una relación con la adherencia a los 60 días con  $p$  0.05 en todas las variables analizadas.

En el análisis bivariado se puede concluir que solo las variables de los factores relacionados con el servicio de salud; régimen de afiliación se asoció con riesgo de no adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo en un 0.69 y un IC 95% (0.48-1.0) y una  $p$  0.0086 frente a los adherentes y entre los

factores relacionados con los medicamentos a la pregunta si se ha interrumpido su tratamiento por la falta de los medicamentos se encontró que es un factor de riesgo para la no adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo con un RR 0.16 y un IC 95% (0.02-0.97) y una p 0.032 frente a los adherentes.

Finalmente, al hacer el análisis de comparación de la adherencia a los 30 y a los 60 días de acuerdo con la prueba no paramétrica T de Wilcoxon podemos concluir que da un valor de p 0.317, y una probabilidad de error igual, concluyendo que la adherencia a los 30 y 60 días no difiere en la población estudiada de forma significativa

### 7.3 Factores que explican la adherencia al tratamiento con inhibidores del receptor P2Y12

Tabla 10 Análisis Multivariado

Características	Medida Sin ajustar (bivariado)				Medidas Ajustadas (Reg, Logística)			
	Valor P	RR	IC 95 %		Valor P	RR	IC 95%	
Sexo	0.89	0.92	0.26	3.1	0.25	0.11	0.02	5
Área de residencia	0.86	1.03	0.70	1.51	0.50	0.31	0.10	9.4
Escolaridad	0.20	1.15	0.83	1.59	0.16	0.35	0.08	1.49
Situación laboral	0.83	1.0	0.64	1.55	0.32	0.59	0.21	1.66
Régimen de afiliación de salud	0.00	0.69	0.48	1.03	0.37	2.98	0.62	32
¿Se ha interrumpido su tratamiento por la falta de medicamentos?	0.03	0.16	0.02	0.97	0.21	0.18	0.13	2.12
Conoce los efectos indeseados de los medicamentos que toma para su tratamiento	0.66	0.66	0.08	4.9	0.40	0.22	0.07	7.27
Disnea	0.10	0.38	0.13	1.10	0.87	1.34	0.42	43
Arritmias cardiacas	0.06	0.3	0.11	0.98	1	38	0	
Sangrados	0.85	0.8	0.11	5.94	0.87	0.73	0.18	23

En el análisis multivariado se realizó un modelo de regresión logística explicativo donde se tomaron las variables cuya  $p < 0.05$  debido a su significancia estadística y asociación en la adherencia a los 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo: En los factores sociodemográficos se escogieron las variables dicotómicas de sexo y área de residencia y de las variables politómicas estrato socioeconómico, escolaridad y situación laboral por decisión del investigador de acuerdo a su plausibilidad científica, y de acuerdo al criterio de Hosmer Lemeshow con una  $p > 0.25$ .

Aunque las variables analizadas no mostraron evidencia estadísticamente significativa al comparar los RR del análisis bivariado con el multivariado se puede determinar que el régimen de salud en el multivariado aunque la  $p > 0.37$  se considera un factor de riesgo de no adherencia 3 veces comparado con los pacientes adherentes debido a que tiene un RR de 2.98 con un IC 95% (0.62-32) mientras que en el bivariado hay una  $p < 0.00$  estadísticamente significativa que lo asocia a no adherencia con un RR de 0.69 con un IC 95% (0.48-1.03). A la pregunta ¿Se ha interrumpido su tratamiento por la falta de medicamentos? Encontramos que en el bivariado hay una  $p < 0.003$  estadísticamente significativa con asociación a no adherencia a 60 días frente a los adherentes con un RR de 0.16 con un IC 95% (0.02-0.97) sin embargo en el análisis multivariado no hay asociación y tampoco representa un riesgo de no adherencia con una  $p > 0.28$  un RR 0.18 con un IC 95% (0.13-2.12) frente a los adherentes. Al evaluar los eventos adversos, aunque no tiene una  $p$  estadísticamente significativa el RR en el multivariado indica que la disnea es un factor de riesgo de no adherencia con un RR 1.34 con un IC 95% (0.42-4.3) frente a los adherentes y las arritmias cardíacas también fueron un factor de riesgo de no adherencia con RR 3.8 IC 95%. En el resto de las variables no hay significancia estadísticas y sus RR con sus respectivos intervalos de confianza son similares en el análisis bivariado y en el multivariado.



## 8. DISCUSION

Este estudio pretendía determinar la adherencia a los 5, 30 y 60 días de los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con los inhibidores de los receptores P2Y12. Los síndromes coronarios agudos han sido una patología de interés en salud pública por su alta prevalencia y mortalidad con un gran componente social <sup>(2)</sup> <sup>(20)</sup>, además el uso de ticagrelor comparado con clopidogrel en esta población ha reducido las tasas de mortalidad por causas vasculares, infarto de miocardio o ECV <sup>(26)</sup>, y en este estudio se evidencio que los factores sociodemográficos fueron un factor determinante en la presentación, evolución de la patología cardiovascular pero no en la adherencia a los 60 días en el estudio, ya que los estratos socioeconómicos muy bajos y bajos alcanzaron el 64.3% de presentación lo cual podría estar relacionado con la alimentación, condiciones de vida y educación. El 52.4 % de estos pacientes no recibieron educación o solo llegaron hasta el nivel básico primario, y llama la atención que la zona urbana es la más afectada con un 87.4 % lo cual podría estar asociado con los estilos de vida, factores estresantes<sup>(3)</sup> ya que las personas cuya situación laboral de ser empleadas el 28 % presentan la patología, esto relacionado con el régimen de salud el contributivo con un 71.4 % se convierte en un factor de asociación y de riesgo para la no adherencia de los pacientes con síndrome coronario agudo con un RR de 0.69 un IC 95% (0.48-10) y una  $p= 0.0086$  frente a los pacientes adherentes.<sup>(14)</sup> <sup>(41)</sup>.

A pesar de que la guía del ministerio de salud en el territorio Colombiano recomienda con clasificación A el uso de Ticagrelor principalmente en pacientes con síndrome coronario agudo <sup>(2)</sup> y las guías de práctica clínica como la guía JAMA<sup>(41)</sup> en sus estudios también lo hacen, este estudio encontró que la frecuencia de uso del medicamento es tan solo del 4.8 % a pesar de que el 52.4 % de los síndromes coronarios agudos correspondían a infartos de miocardio con elevación del ST, donde el ticagrelor debería ser la primera opción terapéutica como inhibidor del receptor P2Y12 <sup>(26)</sup> esto podría demostrar una baja adherencia a las guías de manejo, explicándose por la falta de los recursos en salud debido a que en Colombia hace parte de medicamentos que no están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud, y lo convierten en un tratamiento de alto costo que hacen que no se dispensen de forma adecuada y que haya desconocimiento por parte del personal de salud en las indicaciones para la formulación de la medicación<sup>(41)</sup>.

En cuanto a los factores que hacían parte de los factores del servicio de salud se pudo observar que la entrega oportuna en los medicamentos al momento del alta hospitalaria, la formulación completa y las indicaciones en la prescripción por el personal médico, con un valor de  $p=0.0029$  y  $p=0.004$  respectivamente influyen en

la adherencia al tratamiento farmacológico, la disminución de eventos adversos y a la no recurrencia de los eventos <sup>(19)(41)</sup>.

En el momento de medir adherencia y teniendo en cuenta el gran número de medicamentos y edad avanzada de los pacientes, se pudo determinar que esta fue de 85,7% a los 60 días post tratamiento, lo cual teniendo en cuenta los estudios de adherencia esta debería ir disminuyendo debido a que los pacientes presentan mejoría de los síntomas y con el tiempo ellos mismos pierden el interés en la toma adecuada de los medicamentos <sup>(43)</sup> sin embargo, comparado con otros estudios la adherencia con el uso de Clopidogrel corresponde al 66.4 <sup>(1)</sup>.

Disnea fue el evento adverso de mayor presentación y aunque no se asoció con la adherencia RR 0.38 y un IC 95% (0.13-1.10) y una  $p= 0.10$  su frecuencia de presentación fue del 45.2 % comparado con el estudio PLATO, donde la disnea fue más frecuente con el uso de ticagrelor (13,8 frente a 7,8%;  $p < 0,001$ ), y ello motivó una tasa significativamente superior de abandonos del tratamiento en comparación con Clopidogrel (0,9 frente a 0,1%;  $p < 0,001$ ) <sup>(26)</sup>.

El estudio no encontró asociación de los diferentes factores mencionados con la no adherencia al tratamiento sin embargo en el modelo regresión logística múltiple, el régimen de afiliación de salud, la disnea y las arritmias cardiacas pueden ser factores de riesgo para la falta de adherencia de los medicamentos lo cual está a favor de la literatura <sup>(1)(16)(41)</sup>.

## 9. CONCLUSIONES

- En la población estudiada el síndrome coronario agudo fue mayor en sexo masculino con un 69 % y con un predominio de síndrome coronario agudo (infarto de miocardio con elevación del ST) con un 52.4%, cifras similares en los países desarrollados y en otras instituciones con servicios de características similares a los nuestros.
- Entre las características que explican la alta adherencia al tratamiento fueron la oportunidad en la entrega del medicamento, las indicaciones médicas, el acompañamiento familiar son claves en los resultados.
- Es importante de acuerdo con los estudios evaluados, las nuevas publicaciones y la falta de uso de los medicamentos como el inhibidor P2Y12 específicamente el Ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST se deberían realizar estudios para evaluar la adherencia a las guías en la práctica clínica del manejo del paciente con SCA.
- Es importante evaluar en futuros estudios de acuerdo con los hallazgos encontrados que factores de las zonas urbanas pueden influir en el desarrollo y desenlace de los síndromes coronarios agudos teniendo en cuenta los hallazgos en los factores sociodemográficos que se dieron como resultado en el análisis univariado y a su vez incluir otras variables de interés que podrían estar relacionados como el consumo de sustancia como el cigarrillo, alcohol, drogas que se convertirían probablemente en determinantes de la adherencia a los tratamientos.
- Los factores considerados del servicio de salud donde se involucra el sector administrativo, la responsabilidad de las diferentes EPS y la educación del personal médico es un factor que está a favor de mayores puntajes de adherencia por lo cual es uno de los pilares fundamentales en el manejo de las patologías de alto costo.
- En cuanto a las comorbilidades el 71.4 % de los pacientes del estudio tuvieron diagnóstico de Hipertensión y el 57.1 % dislipidemia los cuales se convierten en los principales factores de riesgo para un evento coronario y a su vez estos factores son considerados factores modificables dentro de la historia de la enfermedad lo cual podría llevar a generar estrategias de prevención en temas más específicos y mejorar mayor impacto en la salud de los pacientes que consultan en los programas cardiovasculares.

## 10. LIMITACIONES

- El tamaño de la muestra es pequeño y el tiempo de seguimiento es corto lo cual podría ser una limitación a la adherencia y los eventos coronarios, por lo que sería importante aumentar el poder estadístico y el seguimiento a un año que es la indicación del uso de los inhibidores del receptor P2Y12 con los antiagregantes plaquetarios como primera opción terapéutica.
- Aunque la literatura ha demostrado que los pacientes que toman Ticagrelor tiene una adherencia mayor a los que toman clopidogrel, esto debido a que este último puede desencadenar mayores efectos adversos, en nuestro estudio debido a las dificultades de la entrega del medicamento o a la no adherencia a guías de práctica clínica frente a la formulación del Ticagrelor no podemos comparar ni la adherencia frente a los dos medicamentos ni los eventos secundarios con relación a la medicación para cada uno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grant W Reed, Jeffrey E Rossi, Christopher P Cannon, Acute Myocardial Infarction, En: Eur. Heart J, Lancet. 2017; 00, 1–66; 389: 197–210.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA. Bogotá, 2013.
3. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz H-R, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S422–65.
4. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. NCBJ, Lancet. 1979 Dic 22;2(8156-8157):1313–5
5. Verheugt FW, van der Laarse A, Funke-Küpper AJ, Sterkman LG, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1990 Ago 1;66(3):267–70.
6. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. NCBJ, Circulation. 1988 Oct;78(4):906–19.
7. Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. Eur J Emerg Med. 2001 Dic;8(4):275–8.
8. Vignolo Gustavo, Mila Rafael. Antiagregación plaquetaria en los síndromes coronarios agudos, Rev Urug Cardio. 2013;28:461-473.
9. Kubica Aldona, Obońska Karolina, Fabiszak Tomas & Kubica Jacek (2016) Adherence to antiplatelet treatment with P2Y12 receptor inhibitors. Is there anything we can do to improve it? A systematic review of randomized trials, Current Medical Research and Opinion, 32:8, 1441-1451, DOI: 10.1080/03007995.2016.1182901
10. Hernández Sampieri Roberto, Los enfoques cuantitativos y cualitativos de la investigación En: Metodología de la investigación. Edición 6, Parte 1.
11. Rodríguez MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizado en la práctica clínica. Aten Primaria [Internet]. 2008 [citado

- 02 set 2014]; 40(8): 413-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656708720766>
12. Rodríguez Alviz Eduardo, Humberto Mondragón Carlos. Adherencia a la terapia farmacológica y sus factores determinantes en pacientes con tuberculosis de un centro de salud de Santiago de Cali, En: Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2014; Vol. 43 (1), 104-119
  13. Limaylla Maribel, Norma j. ramos, métodos indirectos de valoración del cumplimiento terapéutico, ciencia e investigación 2016; 19(2): 95-101, facultad de farmacia y bioquímica, unmsm 2016
  14. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24: 67-74.
  15. Rodríguez Chamorroa Miguel Angel, García-Jiménez Emilio, Amariles Pedro, Rodríguez Chamorro Alfonso y Fause María José. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica, Aten. Primaria. 2008;40(8):413-7.
  16. Rodríguez Chamorro M.A, García-Jiménez E, Busquets Gil A, Rodríguez Chamorro A, E.M. Pérez Merino, M.J. Faus Dáder, F. Martínez Martínez, Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria, Pharm Care Esp. 2009; 11(4): 183-191.
  17. Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, Ortiz F, Tortosa-Nácher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: A retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. J Manag Care Pharm. 2013; 19(3): 247-57.
  18. Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N, et al. Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. Int J Clin Pharm. 2013; 35: 275-80.
  19. Salazar Mundo Abel, Adherencia al tratamiento en la prevención secundaria en pacientes con síndrome coronario agudo [Tesis], Revisión Bibliográfica.
  20. Ofori-Asenso Richard, BPharm, MSc, Avtar Jakhu, BSc, Andrea J. Curtis, BSc(Hons), Zomer Ella, BBiomedSci(Hons), Manoj Gambhir, BSc, Maarit Jaana Korhonen, LicSc (Pharm), Nelson Mark, MBBS (Hons), MFM, FRACGP, FAFPHM, PhD, Andrew Tonkin, MBBS, MD, FRACP, FCSANZ, Danny Liew, MBBS (Hons), BMedSc, FRACP, PhD, CertHealthEcon, and Sophia Zoungas, MBBS, FRACP, PhD, A Systematic Review and Meta-analysis of the Factors Associated With

- Nonadherence and Discontinuation of Statins Among People Aged  $\geq 65$  Years, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018, Vol. 00, No. 00, 1–8.
21. Kotseva K, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016, Vol. 23(6) 636–648
  22. Angiolillo DJ et al. Inhibición del receptor de P2Y<sub>12</sub>, *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):60-76.
  23. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
  24. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
  25. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
  26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1-13.
  27. Kalesan B, Pilgrim T, Heinimann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehs036.
  28. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para Síndrome Coronario Agudo. Guía completa. Tercera edición Guía no.17 [Internet]. 2017. Disponible en: <http://gpc.minsalud.gov.co/>
  29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.

30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
31. C. Westman Peter, J. Lipinski Michae, Rebecca Torguson, Ron Waksman. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Elsevier. CRM.* 18 (2017) 79–85
32. Rahman Shah, MD, Abdul Rashid, MD, Inyong Hwang, MD, Tai-Hwang M. Fan, PhD, Rami N. Khouzam, MD, and Guy L. Reed, MD. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. Elsevier Inc. *Am J Cardiol.* 2017;119:1723 e1728
33. D. Wiviott stephen, M.D., Braunwald Eugene, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Witold Ruzyllo, M.D., Gottlieb Shmuel, M.D., Neumann Franz-Joseph , M.D., Diego Ardissino, M.D., Stefano De Servi, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Jeffrey Riesmeyer, M.D., Govinda Weerakkody, Ph.D., C. Michael Gibson, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
34. Sheikh Rezaei Safoura, Geroldinger Angelika, Heinze Georg, Berthold Reichardt, Michael Wolzt. Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor use and clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: A nationwide long-term registry analysis from 2009 to 2014. *Elsevier, Int. J. Cardiol* 235 (2017) 61–66)
35. Motovska Zuzana, MD, Ph, Hlinomaz Ota, MD, CSc, Miklik Roman, MD, PhD, Hromadka Milan, MD, PhD, Ivo Varvarovsky, MD, PhD, Jaroslav Dusek, MD, PhD, Jiri Knot, MD, PhD, Jiri Jarkovsky, MSc, PhD, Petr Kala, MD, PhD, Richard Rokyta, MD, PhD, Frantisek Tousek, MD, Petra Kramarikova, Mgr, Bohumil Majtan, MD, Stanislav Simek, MD, CSc, Marian Branny, MD, PhD, Jan Mrozek, MD, Pavel Cervinka, MD, PhD, Jiri Ostransky, MD, Petr Widimsky, MD, DrSc. Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation.* 2016;134:1603–1612. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823
36. Motovska Zuzana, MD, PHD,<sup>a</sup> Hlinomaz Ota, MD, CSC,<sup>b</sup> Petr Kala, MD, PHD,<sup>c</sup> Hromadka Milan, MD, PHD, Jiri Knot, MD, PHD,<sup>a</sup> Ivo



- Varvarovsky, MD, PHD,e Jaroslav Dusek, MD, PHD,f Jiri Jarkovsky, MSC, PHD, Roman Miklik, MD, PHD,c Richard Rokyta, MD, PHD,d Frantisek Tousek, MD,h Petra Kramarikova, MGR, Michal Svoboda, MSC,g Bohumil Majtan, MD,i,j Stanislav Simek, MD, CSC,k Marian Branny, MD, PHD, Jan Mrozek, MD,m Pavel Cervinka, MD, PHD,n Jiri Ostransky, MD,o Petr Widimsky, MD, DRSC. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *JACC* 2017; doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008
37. Giordana Francesca, Montefusco Antonio, D'Ascenzo Fabrizio, Claudio Moretti a, Silvia Scaranoa, Emad Abu-Assi b, Sergio Raposeiras-Roubín b, Jose Paulo Simao Henriques c, Jorge Saucedo d, José Ramón González-Juanatey e, Stephen B.Wilton f,Wouter J. Kikkert c, Iván Nuñez-Gil g, Albert Ariza-Sole h, Xiantao Song i, Dimitrios Alexopoulos j, Christoph Liebetrau k, Tetsuma Kawaji l, Zenon Huczek m, Shao-Ping Nie n, Toshiharu Fujii o, Luis Correia p, Masa-aki Kawashiri q, José María García-Acuña b, Danielle Southern f, Emilio Alfonso g, Belén Terol g, Alberto Garay h, Dongfeng Zhang i, Yalei Chen i, Ioanna Xanthopoulou j, Neriman Osman k, Helge Möllmann k, Hiroki Shiomi l, Michal Kowara m, Krzysztof Filipiak m, XiaoWangn, Yan Yan n, Jing-Yao Fan n, Yuji Ikari o, Takuya Nakahayashi q, Kenji Sakata q, Masakazu Yamagishi q, Oliver Kalpak r, Sasko Kedev r, F. Gaita. Safety and effectiveness of the new P2Y12r inhibitor agents vs clopidogrel in ACS patients according to the geographic area: East Asia vs Europe. *Elsevier, Int. J. Cardiol* 220. 2016; 488–495
38. Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Marc Cohen, M.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., Eva C. Jensen, M.D., Ph.D., Giulia Magnani, M.D., Sameer Bansilal, M.D., M. Polly Fish, B.A., Kyungah Im, Ph.D., Olof Bengtsson, Ph.Lic., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Pierre Theroux, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Christian Hamm, M.D., Shinya Goto, M.D., Jindrich Spinar, M.D., José Carlos Nicolau, M.D., Ph.D., Robert G. Kiss, M.D., Ph.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Peter Held, M.D., Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
39. Lars Wallentin, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, Christopher P. Cannon, Hakan Emanuelsson, Claes Held, Jay Horrow, M.D., Steen

Husted, M.D., D.Sc., Stefan James, M.D., Ph.D., Hugo Katus, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Allan Skene, Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., and Robert A. Harrington, M.D., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

40. Moreno Segura Claudia Marcela, Análisis de Situación de Salud (ASIS), Colombia Bogotá, [Internet]. 2016 Nov. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2015.pdf>.
41. Cynthia A. Jackevicius, BScPhm, PharmD, MSc; Dennis T. Ko, MD, MSc. Medication Co-payment Vouchers, Adherence With Antiplatelet Therapy, and Adverse Cardiovascular Events After Myocardial Infarction. *JAMA* January 1/8, 2019 Volume 321, Number 1.
42. Vinay Kini, MD, MSHP; P. Michael Ho, MD, PhD. Interventions to Improve Medication Adherence A Review. *JAMA*. 2018;320(23):2461-2473.
43. Amanda H. Salanitro, MD, MSPH. Sunil Kripalani, MD, MSc. Prescription Refill Management and Its Effect on Adherence. *ARCH INTERN MED/VOL 171 (NO. 9), MAY 9, 2011*.