

# 1 Capítulo

## Medicina cardiovascular

Vanessa Roldán Schilling y Francisco Marín Ortuño

### PUNTOS CLAVE

- La patología cardiovascular es muy prevalente en la población general y constituye la principal causa de mortalidad en nuestro medio.
- Los mecanismos trombogénicos desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones.
- Por ello el tratamiento antitrombótico es un pilar básico en el manejo de pacientes con enfermedad cardiovascular.
- El conocimiento de las indicaciones de tratamiento antitrombótico es imprescindible para aquellos especialistas con dedicación a la hemostasia.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica, que clínicamente se traduce en enfermedades cardiovasculares, es común en la población general, y afecta a la mayoría de los adultos mayores de 60 años. Como categoría diagnóstica, las enfermedades cardiovasculares incluyen cuatro áreas principales:

- Enfermedad coronaria, que se manifiesta por síndrome coronario agudo (con y sin elevación del segmento ST),

cardiopatía isquémica estable, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

- Enfermedad cerebrovascular; manifestada por ictus y ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad arterial periférica, manifestada por claudicación intermitente.
- Aterosclerosis aórtica y aneurisma aórtico torácico o abdominal.

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística sobre las causas de defunción en nuestro país del año 2014 (1), la enfermedad cardiovascular sigue situándose como la primera causa de muerte y representa el 29,66 % del total de fallecimientos, lo que la sitúa por encima del cáncer (27,86 %) y de las enfermedades del sistema respiratorio (11,08 %).

### FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de la enfermedad cardiovascular está en la *lesión aterosclerótica*, que conlleva una combinación de daño endotelial, depósito

extenso de material lipídico en la íntima, activación inmune/inflamatoria mantenida, proliferación de células de músculo liso vascular, remodelamiento de la matriz extravascular y todo ello asociado con las posibles alteraciones reológicas en el flujo vascular que puede condicionar la limitación de la permeabilidad vascular. Esto da lugar a la presencia de placas ricas en lípidos en la pared de las arterias de medio y gran calibre, cuya fisura, erosión o rotura desencadena la formación de un trombo a ese nivel que da lugar a un evento clínico agudo (2).

Por tanto, la trombosis arterial ocurre en la mayoría de los casos como una complicación de la aterosclerosis, o aterotrombosis, por medio de dos mecanismos: erosión del endotelio o rotura de la placa. Cuando la placa se rompe, hay una exposición del material lipídico al torrente sanguíneo, dicho material es rico en factor tisular que, junto con el tejido conectivo subendotelial, da lugar a la activación plaquetaria y del sistema de la coagulación, así como a la liberación de sustancias vasoactivas, induciendo la formación de un trombo y vasoconstricción (3).

En este capítulo nos centraremos en el manejo práctico, desde el punto de vista hemostático, de los grandes síndromes de la patología cardiovascular; la fisiopatología de la trombosis arterial se trata en el capítulo correspondiente.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) se basa en anticoagulación parenteral y tratamiento antiagregante.

Ante la sospecha diagnóstica, todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (dosis de carga 150-300 mg, mantenimiento 75-100 mg/día) junto con un inhibidor del receptor de ADP  $P_2Y_{12}$ , salvo contraindicación o paciente de muy alto riesgo hemorrágico. Ambas indicaciones con nivel IA de evidencia. La duración del tratamiento debe ser de 1 año y solo en caso de pacientes de alto riesgo hemorrágico puede valorarse suspender el antagonista del receptor ADP  $P_2Y_{12}$  a los 3-6 meses (4).

Las guías recomiendan usar ticagrelor (180 mg como dosis de carga, seguido de 90 mg cada 12 horas) o prasugrel (60 mg como dosis de carga, seguido de 10 mg/d), como primera opción frente a clopidogrel en el SCASEST. La dosis de carga del clopidogrel es de 300 mg (600 mg si el paciente va al laboratorio de hemodinámica) y la de mantenimiento es de 75 mg/día. En la tabla I se resumen las principales características de los inhibidores ADP  $P_2Y_{12}$ . Prasugrel solo está indica-

do en el intervencionismo coronario, con anatomía coronaria conocida y si se va a implantar un *stent*, y está contraindicado si el paciente ha sufrido un ictus previo. Se debe utilizar con precaución si el peso del paciente es inferior a 60 kg y en ancianos. Aunque en la ficha técnica no se recomienda utilizar prasugrel si el paciente ha recibido un inhibidor del ADP  $P_2Y_{12}$  previo, en la práctica clínica, tras la implantación del *stent*, se realiza el cambio si hay beneficio para el paciente.

Respecto a los inhibidores de la GP IIb/IIIa en el SCASEST, su empleo queda restringido a situaciones muy concretas durante el intervencionismo coronario. Junto al tratamiento antiagregante se recomienda tratamiento anticoagulante con fondaparinux (2,5 mg/24 h), indicación IA, o enoxaparina (1 mg/kg peso/12 h) si no está disponible el fondaparinux. La bivalirudina se reserva para pacientes que precisan revascularización urgente y que tienen un alto riesgo de sangrado. Actualmente la heparina no fraccionada (HNF) solo debe utilizarse si no se dispone de fondaparinux o enoxaparina. Durante el intervencionismo se puede administrar HNF, bivalirudina o enoxaparina (5).

### Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Las guías europeas del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) recomiendan el uso de los nuevos antiagregantes, prasugrel o ticagrelor, frente al uso de clopidogrel. La doble terapia antiagregante (AAS + antagonista del receptor ADP) se debe administrar antes del cateterismo, aunque hay que tener en cuenta que prasugrel solo se puede administrar cuando la anatomía coronaria es conocida y se va a implantar un *stent*, con lo cual, en la práctica clínica no se utiliza prasugrel de entrada. Las pautas de tratamiento antiagregante y anticoagulante son las mismas que para el SCASEST, pero teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes van a recibir tratamiento percutáneo de revascularización. El tratamiento fibrinolítico está recomendado en las 12 primeras horas tras el inicio de los síntomas en pacientes sin contraindicaciones en los que no pueda realizarse el intervencionismo coronario en los primeros 120 minutos. En estos casos, el paciente debe recibir tratamiento antiagregante con AAS y clopidogrel, aunque en la práctica clínica, se puede realizar el cambio a nuevos antiagregantes a las 48 horas si hay beneficio para el paciente. Al igual que el SCASEST el tratamiento debe mantenerse 1 año, salvo situaciones especiales o alto riesgo hemorrágico.

Para aquellos pacientes con indicación de anticoagulación oral, que sufren un síndrome coronario agudo y precisan doble terapia antiagregante, hay consenso sobre el beneficio del tratamiento anticoagulante al alta para la mayoría de los

**Tabla I**  
**Características de los antagonistas del receptor ADP P<sub>2</sub> Y<sub>12</sub>**

	<b>Clopidogrel</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Ticagrelor</b>
<i>Clase</i>	Tienopiridina	Tienopiridina	Triazolopirimidina
<i>Reversibilidad</i>	Irreversible	Irreversible	Reversible
<i>Activación</i>	Profármaco	Profármaco	Fármaco activo
<i>Inicio del efecto</i>	2-4 horas	30 minutos	30 minutos
<i>Duración del efecto</i>	3-10 días	5-10 días	3-4 días

casos, pero se debe minimizar la duración de la triple terapia y monitorizar estrechamente el International Normalized Ratio (INR). Se puede plantear suspender la doble terapia anticoagulante a los 3-6 meses (si el paciente lleva un *stent* recubierto) o incluso a las 4-6 semanas si el paciente lleva un *stent* metálico, dejando un solo antiagregante. En el caso de que el paciente lleve un anticoagulante oral de acción directa, se debe utilizar la dosis más baja ensayada. No se aconseja la combinación de ticagrelor o prasugrel con anticoagulación oral. Al año, en la mayoría de los casos, el paciente puede recibir solo anticoagulación oral (6).

## Cardiopatía isquémica estable

Se recomienda que los pacientes reciban un antiagregante plaquetario, AAS o clopidogrel en caso de intolerancia. La doble terapia antiagregante se reserva tan solo para pacientes de muy alto riesgo trombótico.

## ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

### Ictus isquémico agudo

En estos pacientes la terapia fibrinolítica es muy efectiva, ya que reduce el riesgo de mortalidad y disminuye el grado de discapacidad. El fármaco utilizado es el activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA). El beneficio es más evidente si se administra durante las primeras 3 horas tras el inicio de los síntomas, disminuyendo el balance riesgo-beneficio a partir de las 4 horas y media. El riesgo de hemorragia intracraneal es de 2-6 % (7).

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, ictus o traumatismo craneoencefálico durante los 3 meses previos, cirugía mayor reciente, punción arterial en un lugar no compresible y cualquier condición que aumente el riesgo de hemorragia tras la

administración. Si el paciente está anticoagulado, el INR debe ser inferior a 1,7, en el caso de pacientes tratados con anticoagulantes orales directos, se recomienda tratamiento endovascular, salvo que se pueda medir de forma específica el fármaco y este tenga una concentración no clínicamente relevante. Es mandatorio descartar con pruebas de imagen la presencia de hemorragia intracraneal.

La dosis de r-tPA es de 0,9 mg/kg infundidos durante 60 minutos, dosis máxima de 90 mg (8).

## Prevención secundaria del ictus

Obviaremos el caso del ictus cardioembólico, al cual dedicaremos un capítulo específico.

Para pacientes con un ictus isquémico no cardioembólico se recomienda tratamiento antiagregante con AAS o clopidogrel (nivel de evidencia IA). No se recomienda la anticoagulación en estos pacientes (9).

## PREVENCIÓN DEL ICTUS CARDIOEMBÓLICO

### Fibrilación auricular

Para pacientes con fibrilación auricular (FA), la indicación de anticoagulación oral viene establecida por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabla II), de tal forma que los pacientes con una puntuación de 0 (1 en caso de mujeres) no precisan terapia anticoagulante oral y los pacientes con una puntuación  $\geq 2$  en varones o  $\geq 3$  en mujeres se benefician de la misma. Existen estudios que demuestran el beneficio clínico de la anticoagulación de pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 (2 mujeres), aunque la tasa de tromboembolismo en este grupo de pacientes es muy variable. La recomendación de anticoagulación es IIaB y debe basarse en la reducción esperada de la tasa de ictus, el riesgo

Tabla II

**Escala de estratificación  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para indicación  
de tratamiento anticoagulante en pacientes  
con fibrilación auricular no valvular**

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca <b>C</b> ongestiva	1
<b>H</b> ipertensión	1
Edad ≥ 75 años ( <b>A</b> ge)	2
<b>D</b> iabetes	1
Ictus/AIT/embolismo periférico previo ( <b>S</b> troke)	2
Enfermedad <b>V</b> ascular (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, placa aórtica)	1
Edad entre 65 y 74 años ( <b>A</b> ge)	1
<b>S</b> exo femenino	1
AIT: accidente isquémico transitorio.	

de sangrado y la preferencia del paciente, y va a depender fundamentalmente del factor de riesgo que condiciona ese punto. En la guía de 2012, se recomienda el uso de la escala HAS-BLED para establecer el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante, mientras que en las guías actuales, se establece una relación de factores de riesgo de hemorragia, modificables y no modificables (10,11).

Aunque las guías europeas sitúan a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) por encima de los antivitaminas K (AVK), en nuestro país su utilización está restringida. Según un informe de posicionamiento terapéutico, solo se autoriza el uso de estos fármacos, en términos generales, en aquellos pacientes con mal control terapéutico, con antecedentes de hemorragia intracraneal o riesgo de ella (12).

Actualmente son cuatro los ACOD autorizados para la prevención del ictus en la fibrilación auricular, cuyas características y posología se resumen en la tabla III. En el caso de los AVK, el INR recomendado es entre 2,0-3,0. Se debe mantener un tiempo en rango terapéutico superior al 65 %, con indicación de cambio a un ACOD si no es así (13).

En el caso de pacientes con FA que sufren un ictus cardioembólico, el inicio de la anticoagulación oral se hará al día siguiente (en caso de accidente isquémico transitorio) o a los 3-6-12 días, en función de la gravedad del ictus. En el caso de un ictus criptogénico de naturaleza cardioembólica, se aconseja monitorizar mediante Holter el electrocardiograma para detectar una FA desconocida. Existen ensayos actualmente con ACOD para el tratamiento anticoagulante de estos pacientes.

En pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas y estenosis mitral reumática, los ACOD están contraindicados. En el caso de pacientes portadores de válvulas cardíacas biológicas en ritmo sinusal, la anticoagulación oral está solo indicada durante los 3 primeros meses tras la cirugía (14).

Respecto a los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, actualmente no está indicada la anticoagulación oral (15).

Tabla III

**Características de los anticoagulantes orales de acción directa**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mecanismo de acción	Inhibidor directo Trombina	Inhibidor directo Factor Xa	Inhibidor directo Factor Xa	Inhibidor directo Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad	6,5	66	66	62
T (max.)	1-3 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Vida media	12-14 h	5-9 h (sanos), 9-13 h (ancianos)	8-15 h	10-14 h
Administración	vo, c/12-24 h	vo, c/12-24 h	vo, c/12 h	vo /24 h
Aclaramiento	80 % renal	33 % renal	25 % renal	50 % renal
Interacciones	Inhibidores de P-gp	Inhibidores de CYP3A4 Inhibidores de P-gp + 39 %		Inhibidores de P-gp
Absorción con ingesta	no efecto	Mandatorio acompañar de ingesta	No efecto	No efecto

## ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

Los pacientes con arteriopatía periférica sintomática se benefician de la terapia antiplaquetaria con AAS (100 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día). No está indicada la doble antiagregación ni la anticoagulación.

En caso de embolismo arterial periférico de origen cardíaco (por ejemplo FA), sí estaría indicada la anticoagulación oral, pero no se recomienda la doble terapia antitrombótica, esto es antiagregación junto anticoagulación (16).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2014/&file=pcaxis>
2. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med* 2014;276:618-32.
3. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;109:569-79.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
5. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST, revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST y Comité de Guías de la SEC. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:1061-7.
6. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-35.
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
10. Arribas F, Roldán I, Luis Merino J, Roldán V, Arenal A, Tamargo J, et al. Comments on the 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:2-8.
11. Steinberg BA. How I use anticoagulation in atrial fibrillation. *Blood* 2016;128:2891-8.
12. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.
14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
16. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1465-508.