

# 11

## Capítulo

---

### Trombosis arterial

María Dolores Tàssies Penella

#### PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades cardiovasculares constituyen una causa importante de mortalidad y morbilidad.
- Los antiagregantes plaquetarios utilizados en monoterapia o en terapia doble tienen un papel central en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.
- El papel de los anticoagulantes orales de acción directa en el área cardiovascular está en desarrollo.

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados. Desde el punto de vista fisiopatológico, las trombosis arteriales suelen tener su origen en la activación de la coagulación sanguínea sobre la superficie de una placa aterosclerótica rota o ulcerada. Esto favorece la formación de un trombo que puede obstruir el flujo sanguíneo y dar lugar a las distintas manifestaciones clínicas (infarto de miocardio, ictus isquémico o trombosis arterial periférica). Además, alteraciones cardíacas tales como

la fibrilación auricular y valvulopatías conllevan un riesgo de trombosis arterial de origen cardioembólico.

#### TROMBOSIS ARTERIAL Y TROMBOFILIA

En el riesgo de desarrollar trombosis arterial se ha demostrado un componente genético en estudios de gemelos y en personas jóvenes (1). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la trombosis venosa, los factores genéticos que predisponen a un mayor riesgo de trombosis arterial en adultos no son bien conocidos. En la tabla I se recogen distintas alteraciones genéticas de factores de la hemostasia estudiadas en relación con la trombosis arterial.

Entre las causas de trombofilia adquirida para trombosis arterial la más relevante es el síndrome antifosfolípido. Con distintos grados de evidencia, se han hallado asociaciones entre enfermedad cardiovascular y la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de fibrinógeno o la lipoproteína (a) (1). Enfermedades como los síndromes mieloproliferativos, y entidades menos frecuentes como la trombocitopenia inducida por heparina o la púrpura trombótica trombocitopénica, pueden presentar fenómenos trombóticos en el territorio arterial.

**Tabla I**  
**Asociación de alteraciones genéticas de factores de la hemostasia con trombosis arterial y venosa**

	<b>Trombosis arterial</b>	<b>Trombosis venosa</b>
<i>Con ganancia de función</i>		
Factor V Leiden	No	Sí
Protrombina 20210GA	No	Sí
Fibrinógeno	Sí	Posible
Factor VII	No	No
Factor VIII	Sí	Sí
Factor von Willebrand	Posible	Incierto
PAI-I	Probable	No
EPCR	Incierto	Posible
t-PA	Posible	No
Trombomodulina	Posible	No
TAFI	Incierto	Incierto
<i>Con pérdida de función</i>		
Antitrombina	No	Sí
Proteína C	No	Sí
Proteína S	No	Sí

*EPCR: receptor endotelial de la proteína C; PAI-I: inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.*

## TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

### Antiagregantes plaquetarios

La activación y agregación de las plaquetas desempeña un papel primordial en la patogenia de la enfermedad vascular aterosclerótica, por lo que los fármacos antiplaquetarios tienen una función central en su prevención y tratamiento.

### **Inhibidores de ciclooxigenasa-1: ácido acetilsalicílico**

El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX1), bloqueando así la producción de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) e impidiendo la activación y agregación plaquetaria inducida por TxA<sub>2</sub>. El AAS es el tratamiento antiplaquetario de primera línea en el síndrome coronario agudo (SCA); reduce la tasa de muerte por causa vascular, infarto de miocardio o ictus. Además, el tratamiento a largo plazo proporciona una reducción adicional del 25 % del riesgo de infarto (2). El AAS está recomendado en los pacientes

con enfermedad coronaria estable y es el antiagregante de elección para la prevención primaria en pacientes de alto riesgo cardiovascular; como los pacientes diabéticos. En pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática los antiagregantes plaquetarios se usan para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En la tabla II se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento de la EAP.

### **Antagonistas de receptor P2Y<sub>12</sub> del ADP**

Los antagonistas de receptor P2Y<sub>12</sub> inhiben la activación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (ADP). Comprenden dos tipos de fármacos:

- Las tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina), que son inhibidores indirectos, se administran por vía oral como profármacos, son convertidos en metabolitos activos por las esterasas plasmáticas o por los citocromos (CYP450) hepáticos, e inhiben de manera irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>.
- Los nuevos inhibidores directos de P2Y<sub>12</sub> (cangrelor y ticagrelor), que cambian la conformación del receptor P2Y<sub>12</sub> y producen una inhibición reversible del receptor.

**Tabla II**  
**Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico**  
**en enfermedad arterial periférica (17)**

Recomendación	Clase	Nivel
<i>Enfermedad arterial de extremidades inferiores</i>		
Se recomienda tratamiento antiagregante único a largo plazo para pacientes sintomáticos	I	A
Se recomienda tratamiento antiagregante único a largo plazo para pacientes sometidos a revascularización	I	C
Se recomienda tratamiento antiagregante único tras cirugía de <i>bypass</i> infrainguinal	I	A
Se debe considerar el tratamiento antiagregante doble con AAS y clopidogrel durante al menos 1 mes tras el implante de <i>stent</i> infrainguinal	IIa	C
Para los pacientes con EAP asintomática sola el tratamiento antiagregante no está indicado por sistema dada la ausencia de beneficio demostrado	III	A
<i>Enfermedad de las arterias carótidas</i>		
En la estenosis sintomática se recomienda tratamiento antiagregante único a largo plazo	I	A
Se recomienda tratamiento antiagregante doble con AAS y clopidogrel al menos 1 mes tras el implante de <i>stent</i> carotídeo	I	B
Considerar tratamiento antiagregante a largo plazo (dosis baja de AAS) para los pacientes con estenosis carotídea > 50 % asintomática cuando el riesgo de sangrado sea bajo	IIa	C
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con EAP que necesitan ACO</i>		
Pacientes con EAP y FA, el tratamiento con ACO:		
– Está recomendado con un valor de $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$	I	A
– Se debe considerar para los demás pacientes	IIa	B
– Para los pacientes con EAP que tienen indicación de ACO (por ejemplo, FA o prótesis valvular mecánica), se debe considerar el tratamiento con anticoagulantes orales solos	Ia	B
– Tras la revascularización endovascular, se debe considerar el tratamiento con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, además de ACO, durante al menos 1 mes cuando el riesgo de sangrado sea bajo, comparado con el riesgo de oclusión del <i>stent</i> /injerto	IIa	C

El *clopidogrel* es una alternativa eficaz al AAS en caso de contraindicaciones (por ejemplo, alergias). El tratamiento recomendado en pacientes con SCA o que requieren la colocación de un *stent* es la doble terapia combinando AAS y el inhibidor de P2Y<sub>12</sub> clopidogrel (3), con lo que se consigue una mayor reducción de eventos cardiovasculares adversos en comparación con la monoterapia con AAS, aunque a expensas de un mayor riesgo de sangrado. Una limitación del tratamiento con clopidogrel es la gran variabilidad interindividual detectada en cuanto a su capacidad antiagregante, la llamada “resistencia al clopidogrel” (4). Aunque se están llevando a cabo estudios al respecto, la evidencia actual no apoya la realización de test rutinarios de función plaquetaria o test genéticos para determinar la resistencia a antiplaquetarios (5).

El *prasugrel* consigue una inhibición irreversible de P2Y<sub>12</sub> más rápida y constante que el clopidogrel. Requiere un solo paso metabólico hepático para convertirse en un fármaco activo, por lo que la respuesta al *prasugrel* no se ve tan afectada por variaciones en los CYP450 (4).

Ticagrelor y cangrelor son inhibidores directos del receptor P2Y<sub>12</sub>. El ticagrelor es una ciclopentil-triazolopirimidina que se administra por vía oral e inhibe el receptor P2Y<sub>12</sub> de manera reversible. Al no requerir activación metabólica, consigue un efecto antiplaquetario más rápido, potente y predecible que clopidogrel (4,6). El *cangrelor* es un análogo del ATP que antagoniza de manera reversible el receptor P2Y<sub>12</sub> y que se administra por vía endovenosa. Su vida media es muy corta, el efecto antiagregante máximo se alcanza a los 15 minutos y desaparece en 1-2 horas

tras la suspensión del fármaco (4). Puede ser de utilidad en pacientes que no toleren tratamiento enteral, que requieran una rápida inhibición plaquetaria o como terapia puente en pacientes con tratamiento antiagregante doble que requieran intervenciones quirúrgicas.

En la tabla III se especifican las principales características e indicaciones de estos fármacos.

### **Doble terapia antiagregante plaquetaria**

La doble terapia antiagregante plaquetaria (DTAP) se refiere al tratamiento que combina AAS y un inhibidor de P2Y<sub>12</sub>. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la DTAP proporciona una mayor reducción de eventos isquémicos en comparación con la administración de AAS en monoterapia. Estos hallazgos llevaron al empleo generalizado de clopidogrel (7). Posteriormente, los nuevos antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, prasugrel y ticagrelor, han demostrado un mayor beneficio clínico en cuanto a reducción de eventos isquémicos tras angioplastia coronaria comparados con clopidogrel (6,8). A la vez, el riesgo de sangrado es superior, por lo que debe establecerse el riesgo-beneficio de manera individualizada.

### **Antagonistas de PAR1**

Vorapaxar es un antagonista competitivo y selectivo del PAR-1 (*protease activated receptor-1*) que usado junto a terapia antiplaquetaria estándar ha demostrado su eficacia en la prevención secundaria en pacientes con SCA o enfermedad arterial periférica previa. Su uso es limitado en la práctica clínica por el incremento del riesgo de sangrado y está contraindicado en pacientes con historia de ictus isquémico, accidente isquémico transitorio o hemorragia intracraneal (9).

### **Inhibidores de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa**

Los antagonistas de la glicoproteína plaquetaria (GP) IIb/IIIa se administran por vía endovenosa y pueden actuar bloqueando de manera permanente los receptores plaquetarios (abciximab) o inhibirlos de manera competitiva y reversible (eptifibatida, tirofiban). Actualmente su indicación clínica parece restringirse a subgrupos de especial alto riesgo en intervenciones coronarias percutáneas (10). Aunque su eficacia antitrombótica es alta, conllevan un riesgo de sangrado considerable.

### **Anticoagulantes orales**

Las principales indicaciones del tratamiento anticoagulante en trombosis arterial son la prevención y tratamiento de eventos cardioembólicos secundarios a trastornos cardíacos (fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada) y la prevención de la trombosis en las prótesis valvulares cardíacas. La descripción detallada de los anticoagulantes es objeto de otro capítulo de esta monografía.

### **Antagonistas de la vitamina K**

La anticoagulación oral con vitamina K (AVK) (warfarina, acenocumarol, femprocumon) es muy eficaz en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular de riesgo moderado y alto y en portadores de prótesis valvulares cardíacas. La variabilidad interindividual en la respuesta a AVK y su estrecho margen terapéutico dificultan su manejo clínico.

### **Anticoagulantes orales inhibidores directos**

Los anticoagulantes orales inhibidores directos (ACOD) (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) son globalmente comparables a los AVK en términos de eficacia y seguridad y aportan una reducción del riesgo de sangrado intracraneal en el contexto de la fibrilación auricular. Sin embargo, el incremento en el riesgo tromboembólico en pacientes con prótesis valvulares cardíacas respecto a AVK contraindica su uso en esa situación.

### **Terapia combinada anticoagulación/antiagregación**

El tratamiento antitrombótico triple con AVK y dos antiagregantes plaquetarios es la estrategia estándar en pacientes con fibrilación auricular que deben ser sometidos a una intervención percutánea coronaria, pero este tratamiento se asocia a un riesgo mayor de sangrado. El papel de los ACOD en el área cardiovascular está en desarrollo, especialmente en los SCA y en el intervencionismo coronario. El estudio PIONEER-AF-PCI es el primero en comparar una dosis baja de rivaroxaban asociado a uno o dos antiagregantes con AVK y doble antiagregación en pacientes con fibrilación auricular no valvular e implantación de un stent coronario, y ha encontrado una menor frecuencia de hemorragia

**Tabla III**  
**Características de los antiagregantes plaquetarios**

	<b>Ácido acetilsalicílico</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Ticagrelor</b>	<b>Cangrelor</b>
<i>Estructura</i>	Ácido acetilsalicílico	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina	Análogo del ATP
<i>Mecanismo de acción</i>	Inhibición ciclooxigenasa-1	Inhibición P2Y <sub>12</sub>	Inhibición P2Y <sub>12</sub>	Inhibición P2Y <sub>12</sub>	Inhibición P2Y <sub>12</sub>
<i>Vida media</i>	2-3 h	30-60 min	30-60 min	7-9 h	3-6 min
<i>Reversibilidad</i>	Irreversible	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
<i>Inicio de acción</i>	30-40 min	2-6 h	30 min	30 min	2 min
<i>Administración</i>	Oral cada 24 h	Oral cada 24 h	Oral cada 24 h	Oral cada 12 h	Endovenosa
<i>Duración del efecto</i>	5 días	3-10 días	7-10 días	3-5 días	1-2 horas
<i>Antídoto</i>	No	No	No	No	No
<i>Indicaciones</i>	EC estable, SCA, ECV, EAP, profilaxis primaria stents, bypass coronario, endarterectomía carotídea	SCA-PCI, en terapia doble con AAS, IAM previo ictus isquémico, o EAP sintomática	SCA-PCI En terapia doble con AAS	SCA, SCA-PCI SCA o stent en terapia doble con AAS	PCI, terapia puente PCI no pretratada con antagonistas orales de P2Y <sub>12</sub>
<i>Contraindicaciones</i>	Sangrado activo, hipersensibilidad a AAS, IHG	Sangrado activo, IHG	Sangrado activo Antecedente de ictus o AIT, IHG	Sangrado activo IHG o moderada Inhibidores de CYP3A4	
<i>Suspensión antes de la cirugía</i>	En general no suspender Suspender 5 días si cirugía de alto riesgo de sangrado No suspender si es factible	≥ 5 días	≥ 7 días	≥ 3 días	1 h

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IHG: insuficiencia hepática grave; PCI: intervencionismo coronario percutáneo; SCA: síndrome coronario agudo.

en los grupos que recibieron rivaroxaban (11). En el reciente ensayo RE-DUAL PCI, realizado en pacientes con fibrilación auricular y angioplastia con stent, el tratamiento con dabigatran no fue inferior a la terapia estándar respecto al riesgo de eventos trombóticos, con un riesgo de sangrado inferior (12).

Rivaroxaban se ha evaluado en pacientes con SCA sin fibrilación auricular en el estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51. La adición de rivaroxaban (2,5 mg cada 12 horas) a la doble terapia antiagregante redujo el riesgo de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (13). En el ensayo COMPASS realizado en pacientes con enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica estable, el tratamiento con

rivaroxaban a dosis de 2,5 mg/12 horas más AAS fue superior a rivaroxaban 5 mg/12h o a AAS 100 mg/24 horas en cuanto a la prevención de muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio (14).

## Tratamiento fibrinolítico

El tratamiento fibrinolítico tiene como principal objetivo la rápida reinstauración del flujo sanguíneo distal a la arteria ocluida. El activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) es el fibrinolítico de elección en la mayoría de indicaciones. Es un trombolítico fibrino-selectivo que tiene una

vida media plasmática inferior a 20 minutos y se administra en perfusión endovenosa. Sus principales limitaciones son su estrecha ventana terapéutica, su eficacia limitada y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En el ictus isquémico, la trombolisis sistémica con rt-PA ha demostrado su eficacia si se administra precozmente, en las primeras 4,5 horas tras el inicio de la sintomatología (15). Aun así, solo se consigue la recanalización arterial precoz en el 50 % de los pacientes que reciben trombolisis sistémica, y en alrededor del 30 % de los pacientes que recanalizan tiene lugar una reoclusión arterial (16). En el caso del infarto de miocardio, el tratamiento fibrinolítico estaría indicado en las primeras 6 horas del inicio de la sintomatología en aquellos pacientes en los que no pueda realizarse una angioplastia.

Entre las contraindicaciones para la fibrinólisis sistémica están la hemorragia activa, un ictus isquémico en los 2 meses previos o una hemorragia intracraneal o presión arterial > 220/110 mmHg no controlada. Contraindicaciones relativas serían embarazo, traumatismo o cirugía de más de 2 semanas, ictus de más de > 2 meses o recuento de plaquetas < 100.000/ $\mu$ l.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una causa importante de mortalidad y morbilidad. El papel de la trombofilia genética en trombosis arterial no está bien establecido. Los antiagregantes plaquetarios utilizados en monoterapia o en terapia doble desempeñan un papel central en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El papel de los ACOD en el área cardiovascular está en desarrollo, con algunos datos alentadores ya disponibles y ensayos clínicos en curso, especialmente en el área de los síndromes coronarios agudos e intervencionismo coronario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:502-12.
2. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
4. Wallentin L. P2Y<sub>12</sub> inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009;30:1964-77.
5. Michelson AD, Bhatt DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood* 2017;130:713-21.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
8. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013;382:605-13.
9. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
10. De Luca G, Navarese EP, Casseti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol* 2011;107:198-203.
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
12. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovsky O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
15. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS-III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:1095-102.
16. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
17. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.