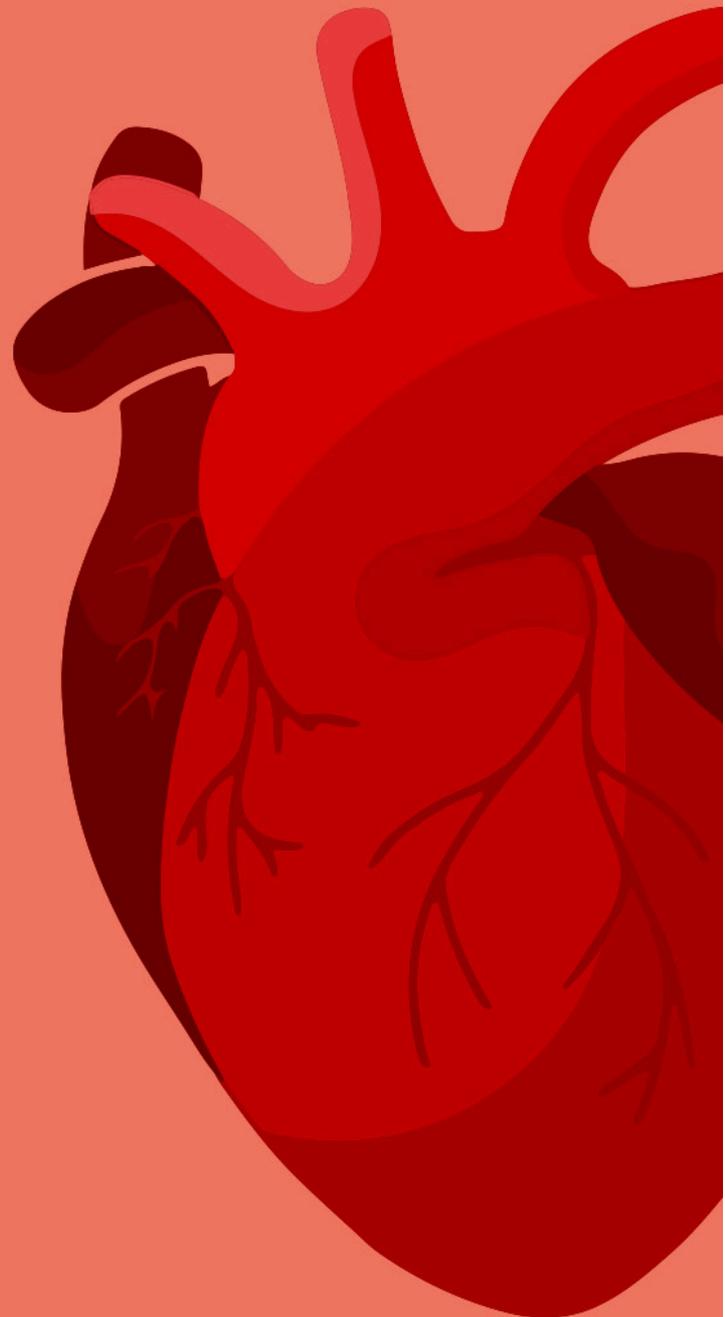


# CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción y enfoque**

### **III. Definiciones**

### **IV. Etiopatogenia**

### **V. Epidemiología**

### **VI. Factores de riesgo**

### **VII. Aspectos clínicos**

- Manifestaciones
- Diagnóstico

### **VIII. Tratamiento**

- Modificación del riesgo
  - > Terapéutica antiagregante
- Síndrome coronario crónico
  - > Farmacoterapia específica
- Síndrome coronario agudo
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)
    - > Farmacoterapia específica
    - > Revascularización
  - Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)

### **IX. Prevención**

### **X. El papel asistencial del farmacéutico**

### **XI. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) celebran cada 29 de septiembre el Día Mundial del Corazón. Una efeméride que fue designada a petición de la Federación Mundial del Corazón (*World Heart Federation*), con el apoyo de la OMS y la UNESCO, como un instrumento de información y concienciación para que la población general, y los gobernantes de los países, se familiaricen en mayor medida con las estrategias de control y minimización de los factores de riesgo cardiovascular, tales como una reducción del peso, el abandono del tabaco, la instauración de una dieta cardiosaludable, el control de la diabetes y la hipertensión o la práctica regular de ejercicio físico. El Día Mundial del año 2020 lleva el lema “*Use Heart to beat cardiovascular disease*”, esto es, “Usa el corazón para combatir las enfermedades cardiovasculares”.

Cabe destacar que las enfermedades cardiovasculares en su conjunto representan la primera causa de muerte a nivel mundial: tal es así, que cada año casi 18 millones de personas fallecen por una patología cardiovascular (en torno a la mitad de todas las muertes por enfermedades no transmisibles). Dentro de ellas, destaca la morbimortalidad de la cardiopatía isquémica, que se relaciona con casi 7,5 millones de muertes anuales en todo el mundo, lo cual supone el 13% del total.

A pesar de los progresos en la farmacoterapia y los procedimientos de revascularización arterial, la cardiopatía isquémica –y, sobre todo, el infarto de miocardio– continúa teniendo un elevado impacto sociosanitario en nuestro país, donde el último año produjo más de 31.000 muertes. Habida cuenta de que muchas de ellas

se consideran prevenibles y de que las estimaciones a futuro indican un previsible aumento de su morbimortalidad en la próxima década, la actuación sobre los factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica adquiere una mayor relevancia. Además, en los tiempos de la COVID-19, los pacientes con enfermedad cardiovascular se enfrentan a una doble amenaza: no solo están expuestos a un mayor riesgo de desarrollar formas más graves de la infección, sino que también es posible que descuiden la atención médica que requiere su cardiopatía por temor al contagio al acudir a un centro sanitario.

A fin de contribuir a visibilizar el impacto global que representan las enfermedades cardiovasculares, y la cardiopatía isquémica en particular, y de ofrecer información científica rigurosa a los profesionales sanitarios, que en última instancia pueda permitir una mejora de la asistencia a los pacientes, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la conmemoración de este Día Mundial mediante la publicación del presente Punto Farmacológico. Éste aborda una revisión en profundidad del conocimiento actual sobre la etiopatogenia, la epidemiología y factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de los eventos isquémicos coronarios crónicos y agudos. Se centra también el foco sobre el papel asistencial que puede ejercer el profesional farmacéutico para con los pacientes de esta enfermedad, en términos de educación sanitaria orientada a la prevención, de una detección precoz y de la optimización de la farmacoterapia.

## INTRODUCCIÓN Y ENFOQUE

Las **enfermedades cardiovasculares (ECV)** son un grupo de enfermedades no transmisibles que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos y, en su conjunto, representan, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), **la principal causa de muerte y de discapacidad en todo el mundo**, siendo responsables de casi un tercio de todos los fallecimientos y de casi la mitad de los debidos a enfermedades no transmisibles. Tienen, pues, un gran impacto socio-sanitario a nivel global, especialmente elevado en países de ingresos bajos y medios, en los que sus habitantes no se benefician de un acceso equitativo a programas adecuados de atención primaria y asistencia sanitaria, lo cual determina una menor esperanza de vida.

En muchos casos se designan indistintamente bajo el término “enfermedad cardíaca” y engloban a todas aquellas enfermedades que implican un estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos o bien afectan al músculo (miocardio), las válvulas o el ritmo cardíacos. Entre las principales ECV se incluyen:

- > la cardiopatía coronaria isquémica: enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco;
- > la insuficiencia cardíaca: rigidez o debilidad del miocardio que no puede bombear suficiente sangre oxigenada a todo el organismo;
- > las enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, el ictus): por afectación de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro;
- > la cardiopatía reumática: lesiones del músculo y las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática (enfermedad infecciosa causada por estreptococos);
- > las cardiopatías congénitas: malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento, muchas de las cuales afectan a las válvulas del corazón;
- > las arritmias o alteraciones del ritmo normal de contracción del corazón;
- > las arteriopatías periféricas: afectan a los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores; y

- > las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares: coágulos de sangre o trombos en las venas de las piernas, que pueden desprenderse y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones.

Afortunadamente, muchas de estas ECV pueden prevenirse actuando sobre los factores de riesgo ligados a estilo de vida y hábitos de consumo, como el de tabaco, las dietas insanas, la obesidad, la inactividad física o el consumo excesivo de alcohol. Así pues, para las personas con ECV o para personas sanas pero con un alto riesgo cardiovascular debido a la presencia de uno o más factores de riesgo (por ejemplo, la hipertensión arterial, la diabetes o la hiperlipidemia, entre otros), son fundamentales la detección precoz y el tratamiento temprano, por medio de servicios de orientación o a través de la administración de fármacos, según corresponda. Algunos autores sugieren que el control eficaz de los principales factores de riesgo podría reducir en hasta un 80% las muertes debidas a ECV.

En este sentido, en 2013, todos los Estados Miembros de la OMS acordaron una serie de mecanismos mundiales para reducir la carga evitable de las enfermedades no transmisibles (*Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles 2013-2020*), cuyo principal objetivo era –y aún es– el de reducir para el año 2025 el número de muertes prematuras asociadas a esas enfermedades en un 25%, mediante la consecución de 9 metas mundiales de aplicación voluntaria, la mayoría de las cuales –si no todas– se enfocaban a minimizar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular y reducir la mortalidad por ECV (OMS, 2017). De igual modo, la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible reconoce que las enfermedades no transmisibles son un importante obstáculo, haciendo hincapié en la necesidad de reducir en un 33% para 2030 las muertes prematuras que generan, mediante la prevención y el tratamiento de todas ellas, con especial relevancia de las ECV (Cuéllar, 2016b).

Se estima que el 60% de la mortalidad total por causas cardiovasculares deriva de la cardiopa-

tía isquémica y de la enfermedad cerebrovascular o ictus, siendo ambas las dos patologías cardiovasculares más relevantes desde el punto de vista de la salud pública. Habiéndose tratado en profundidad los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del ictus en números anteriores de PAM (Cuéllar, 2016a), nos centraremos en el presente artículo en las características y tratamiento de la **cardiopatía isquémica** y, en particular, del infarto agudo de miocardio, como uno de los principales –quizá

el más importante– problemas de salud cardiaca. Para asegurar una mesurada extensión del artículo, se deja de lado en esta ocasión cualquier referencia a otras ECV de interés desde el punto de vista farmacoterapéutico, como las arritmias, las afecciones del pericardio y el endocardio, o las enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos fuera del corazón.

## DEFINICIONES

La **cardiopatía isquémica**, también conocida como *enfermedad arterial/arteriopatía coronaria*, o solo *enfermedad coronaria*, es el tipo más común de ECV. Se trata de un término general que designa una variedad de condiciones que afectan la estructura y función del corazón y que acontecen cuando las arterias del corazón –o coronarias– no pueden suministrar suficiente sangre enriquecida en oxígeno a todas las células del músculo cardiaco (miocardio) para asegurar el correcto funcionamiento contráctil del corazón, originando la situación de isquemia (NIH, 2019). A pesar de los avances sustanciales acontecidos en las últimas décadas, tanto en el control de los factores de riesgo como en las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, la cardiopatía isquémica desemboca en muchas ocasiones en insuficiencia cardiaca<sup>1</sup>, lo cual puede agravar su carga social y su tasa de mortalidad.

Desde el punto de vista fisiopatológico y clínico, se diferencian dos formas básicas de presentación de la cardiopatía isquémica (determinan una terapéutica diferencial), fundamentalmente en base al momento de aparición, duración e intensidad de las manifestaciones:

> **Cardiopatía isquémica estable (CIE) o síndrome coronario crónico (SCC)**: cuando los síntomas (sobre todo, dolor torácico), habitualmente en forma de **angina de pecho**, se

reproducen regularmente con el ejercicio y no progresan, indicativo de que los pacientes están estables. Se debe a un estrechamiento –estenosis– luminal progresivo y gradual de las arterias coronarias. En esta entidad crónica podrían incluirse los pacientes revascularizados (sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria –*bypass*– o a una angioplastia –intervención coronaria percutánea–). La definición más aceptada de angina de pecho estable implica la ausencia de cambios en su forma de presentación clínica en el último mes y la no previsible aparición de complicaciones de forma inminente o evolución desfavorable en un futuro inmediato.

> **Cardiopatía isquémica aguda (CIA) o síndrome coronario agudo (SCA)**: se caracteriza por una aparición súbita de los síntomas, que progresan aumentando su frecuencia o su gravedad, o aparecen en reposo, asociados a una oclusión brusca del flujo sanguíneo coronario –por la formación de un trombo– y la consecuente isquemia miocárdica, rápida y muy marcada. Este SCA agrupa a una serie de entidades clínicas de mecanismo fisiopatológico similar, entre las que destacan la **angina inestable** y el **infarto agudo de miocardio (IAM)**.

<sup>1</sup> Se define como el estado en el que el corazón es incapaz de mantener una suficiente capacidad de bombeo sanguíneo (expresado como volumen/minuto) en relación con el retorno venoso y las necesidades metabólicas del organismo en cada momento, o cuando

solo puede hacerlo a expensas de unas presiones de llenado muy elevadas. Al respecto de esta patología se recomienda consultar la amplia revisión publicada previamente en PAM (Cuéllar, 2015).

Una mención especial merece el IAM, que se define como la situación en la que existe necrosis –y evidencia serológica de la misma– de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada (mientras que en la angina inestable no se obstruye la arteria de forma completa y no hay necrosis). En su definición actual (Thygesen *et al.*, 2019) incluye diferentes criterios clínicos, electrocardiográficos (ECG), bioquímicos y patológicos, que permiten distinguir entre el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST del electrocardiograma (SCACEST o IAMCEST) y

sin elevación del ST (SCASEST o IAMSEST)<sup>2</sup>, relacionados con una oclusión coronaria completa o parcial, respectivamente. En algún caso concreto, con una buena circulación colateral a la zona dependiente de la arteria obstruida, puede producirse una oclusión trombótica total de la arteria responsable sin que se produzca un SCACEST (o IAMCEST), sino un SCASEST.

## ETIOPATOGENIA

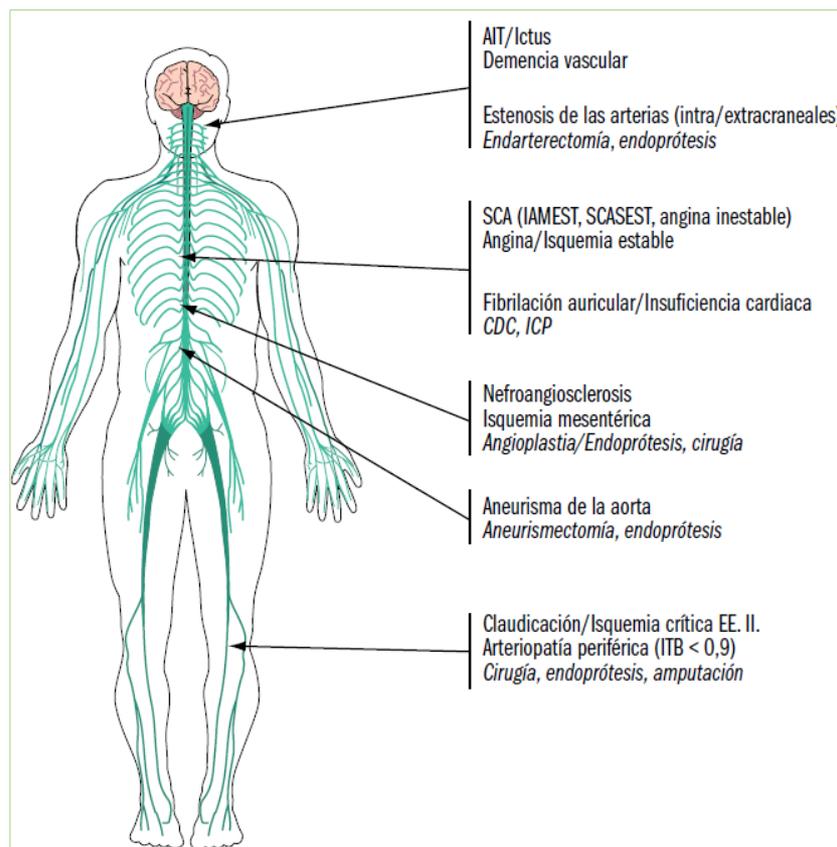
A pesar de los avances sustanciales acontecidos en las últimas décadas, tanto en el control de los factores de riesgo como ya se ha avanzado, la cardiopatía isquémica se produce como consecuencia de una limitación en el aporte de la sangre con O<sub>2</sub> y metabolitos que requiere el corazón en cada momento; en otras palabras, resulta de un **desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio**. A grandes rasgos, el consumo metabólico de O<sub>2</sub> por parte del miocardio varía ampliamente entre la situación contráctil y la no contráctil (siendo en esta segunda situación aproximadamente un 10-20% de la primera), y depende básicamente de factores como la tensión de la pared ventricular y la frecuencia cardíaca. Por ello, situaciones que aumentan los requerimientos energéticos del corazón –como el ejercicio físico– pueden precipitar situaciones de isquemia.

La **causa** que subyace en la estenosis u oclusión de una o más arterias coronarias epicárdicas en la mayoría de casos de cardiopatía isquémica es la **aterosclerosis**. Se trata ésta de una enfermedad sistémica que afecta a todas las arterias del organismo en mayor o menor grado (**Figura 1**), pero cuya manifestación más frecuente es precisamente la afectación de las arterias coronarias.

Conviene recordar de forma resumida el proceso de formación de la placa de ateroma, que comienza cuando la función endotelial de la pared arterial se deteriora y las lipoproteínas que circulan en el torrente sanguíneo se acumulan en la capa íntima de los vasos. Cuando las lipoproteínas de baja densidad (LDL) están en altas concentraciones son capaces de permear a través del endotelio dañado y oxidarse, tras lo cual atraen a los leucocitos a la capa íntima, donde pueden ser captados por macrófagos y dar lugar unas a células con consistencia espumosa que pueden replicarse y provocar lesiones vasculares (primer signo de aterosclerosis). Esas lesiones desencadenan una serie de señales bioquímicas que atraen a las células del músculo liso, que proliferarán y sintetizarán una matriz extracelular, básicamente constituida por colágeno y proteoglicanos. A partir de entonces, la placa de ateroma comienza a desarrollarse con la formación de un mayor volumen de matriz extracelular que conduce a la progresión de la lesión hasta una placa fibrótica, la cual se adhiere a la luz de las arterias coronarias y la reduce, pudiendo llegar a calcificar.

<sup>2</sup> Muchos autores consideran la angina inestable como un tipo de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), similar al IAMSEST,

del que no puede distinguirse clínicamente en el momento de su presentación.



**Figura 1.** Manifestaciones clínicas sistémicas derivadas de la enfermedad aterotrombótica (en cursiva aparecen las técnicas terapéuticas instrumentales que pueden aplicarse en su tratamiento). AIT: accidente isquémico transitorio cerebral; CDC: cirugía de derivación aortocoronaria; EE.II.: extremidades inferiores; ICP: intervención coronaria percutánea; ITB: índice tobillo/brazo.

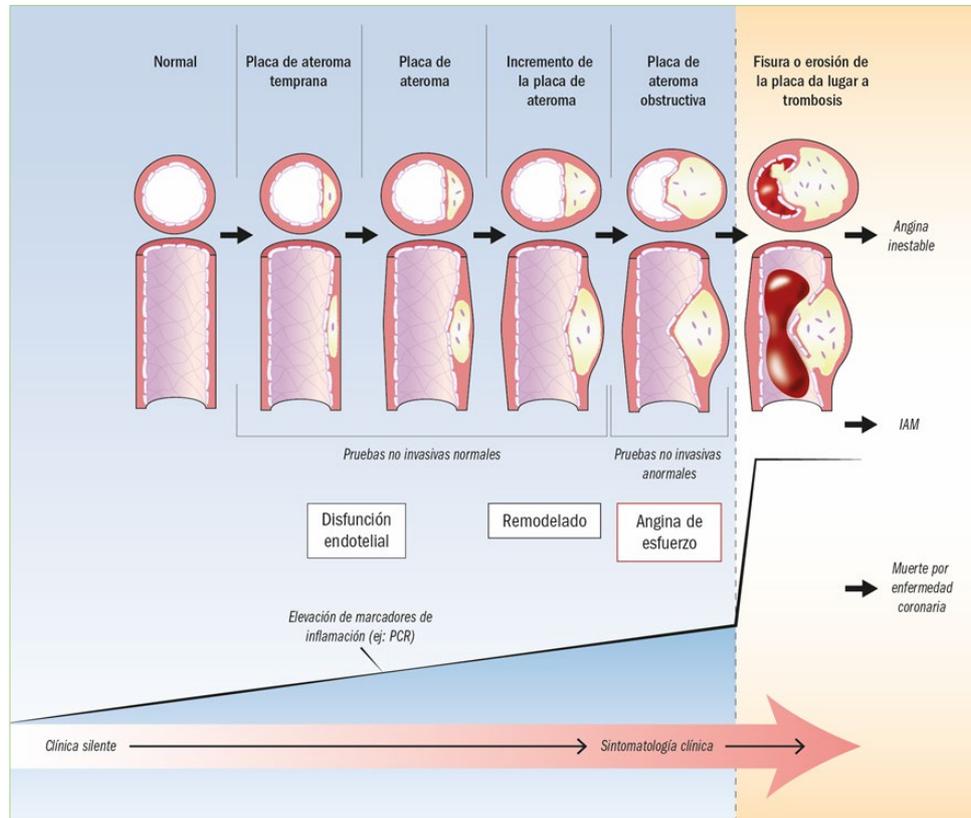
El resultado final es una lesión avanzada y complicada que consiste en un “capuchón” fibrótico recubierto de material necrótico rico en lípidos y altamente trombogénico. Los proteoglicanos producidos por las células del músculo liso pueden unirse a más lipoproteínas y prolongar su presencia en la capa íntima; tales sustancias son susceptibles de modificaciones oxidativas y de glicosilaciones, resultando en productos finales capaces de propagar una respuesta bioquímica pro-inflamatoria. Por ejemplo, en respuesta a la oxidación y las señales inflamatorias y autoinmunes, las células endoteliales pueden secretar metaloproteasas matriciales que son capaces de modular varios procesos, como la activación, migración y proliferación de diversos tipos celulares, remodelado y formación de nuevos vasos, etc. Además, la apoptosis celular es común en las lesiones ateroscleróticas, conduciendo a la deposición de factor tisular que puede activar la cascada de la coagulación sanguínea, contribuyendo al microambiente protrombótico (Malakar *et al.*, 2019).

Mientras que los casos crónicos de cardiopatía isquémica (SCC) se deben a una reducción progresiva, pero estable, del flujo sanguíneo coronario como consecuencia del crecimiento de la placa de ateroma incluso durante varios años (Figura 2), la mayoría de casos de isquemia miocárdica aguda (SCA) se deben a la oclusión de una arteria coronaria importante, siendo el principal motivo una alteración física (rotura o erosión), y posterior complicación trombótica brusca (por agregación plaquetaria) y embolización distal, de una placa aterosclerótica –posiblemente originada en otra parte del organismo–, con o sin vasoconstricción concomitante, que da lugar a una obstrucción crítica del flujo sanguíneo e infraperfusión miocárdica. De no resolverse rápidamente, se produce el infarto de miocardio, caracterizado por la necrosis celular.

Los primeros cambios ultraestructurales que ocurren en los cardiomiocitos ante una situa-

ción de isquemia son la disminución de los depósitos de glucógeno, la aparición de miofibrillas relajadas y la rotura del sarcolema, que pueden detectarse en los primeros 10-15 min. Al microscopio electrónico pueden observarse

anomalías mitocondriales a los 10 min de iniciarse la oclusión coronaria, las cuales son progresivas. No obstante, en el ser humano pueden transcurrir varias horas hasta que se pueda identificar necrosis de los cardiomiocitos mediante evaluación *post mortem*.



**Figura 2.** Progresión de la placa de ateroma coronaria. Conforme aumenta progresivamente la carga de la placa, la masa aterosclerótica tiende a permanecer externa a la luz (adherida a la pared arterial), permitiendo mantener el diámetro del vaso (remodelado positivo o *efecto Glasgow*). A medida que la placa invade la luz, el diámetro de la arteria coronaria disminuye. El riesgo de rotura de la placa depende de su composición (generalmente acúmulos de colágeno, lipoproteínas y linfocitos inflamatorios), su vulnerabilidad (tipo de placa) y del grado de estenosis (tamaño de la placa). Modificada de (Abrams, 2005).

A pesar de que es indudablemente la causa mayoritaria, existen diversas situaciones en las que se puede producir isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad coronaria arterioesclerótica, por disminución del aporte de O<sub>2</sub> (debido a un vasoespasm o embolia coronarios, disección de la arteria coronaria, trombosis *in situ*, etc.) o por aumento de las demandas (taquiarritmias o enfermedades valvulares, por ejemplo). De hecho, cada vez se observan con más frecuencia casos de angina y de infarto en ausencia de obstrucción coronaria, en particular en mujeres que presentan isquemia microvascular. Se estima, por ejemplo, que un 10% de los IAM aparecen sin aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas.

Así, el NIH (*National Institute of Health*) estadounidense distingue entre (NIH, 2017):

- > **Arteriopatía coronaria obstructiva:** cuando la placa de ateroma se acumula en las arterias grandes y provoca su estrechamiento gradual, de manera que se reduce el suministro de sangre oxigenada en más del 50%; eventualmente, el flujo de sangre puede estar completamente bloqueado en una o más de las tres arterias coronarias grandes.
- > **Arteriopatía coronaria no obstructiva:** cuando se demuestra una obstrucción de menos del 50%; este tipo de arteriopatía se observa en entre el 20% y el 50% de las personas que se someten a estudios de imagen del corazón. Esta afección, además de por la

placa de ateroma, también puede deberse a una lesión en el revestimiento de las arterias, que afecta a su capacidad para expandirse en respuesta a señales físico-químicas o eléctricas y puede causar espasmos con disminución temporal del flujo sanguíneo coronario.

> **Enfermedad coronaria microvascular:** afecta a las arterias más pequeñas del corazón, pudiendo coexistir con cualquiera de las dos anteriores patologías coronarias. Sus causas no están completamente claras, pero pueden implicar cambios moleculares en los pequeños vasos coronarios (parte del proceso normal de envejecimiento), y también lesiones endoteliales en dichos vasos por un estado de inflamación crónica, hipertensión o diabetes. En consecuencia, se altera la expresión proteica celular, y las pequeñas ar-

terias no responden adecuadamente (vasodilatación) ante señales indicativas de una mayor demanda miocárdica de O<sub>2</sub> (por ejemplo, actividad física), sino que su diámetro no cambia o incluso disminuye, resultando también en isquemia.

En resumen, la cardiopatía isquémica es un fenómeno multifactorial que produce un cambio hacia el metabolismo anaerobio en los cardiomiocitos. Los cambios inducidos pueden ser reversibles –por un aumento en el aporte de O<sub>2</sub> o una reducción de los requerimientos energéticos– en una primera etapa antes de llegar al daño irreversible con muerte celular. Desde el punto de vista fisiopatológico, el control y la reducción de la frecuencia cardiaca, añadidos al restablecimiento del flujo coronario, serán la piedra angular en el tratamiento de esta afección.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo, por delante de los tumores y las enfermedades respiratorias, siendo responsables del 30% de los fallecimientos en varones (la cardiopatía isquémica en primer lugar) y el 36% en mujeres (la enfermedad cerebrovascular en primer lugar y la isquémica en segundo). Así, la OMS apunta a que en 2015 murieron por ECV 17,7 millones de personas (en 2018 se hablaba ya de 17,9 millones), lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; más del 75% de todos estos fallecimientos prematuros (16 millones por debajo de los 70 años de edad) se producen en países de ingresos bajos y medios<sup>3</sup>. El último informe del *Global Burden of Disease Study* (con cifras relativas al año 2017) confirma esas cifras de mortalidad por ECV e indica que ha habido un incremento superior al 40% desde 1990. Se trata, por tanto, de un problema con un impacto socio-sanitario cre-

ciente: se estima que la cifra de muertes anuales por ECV ascenderá a 23 millones para el año 2030.

De las muertes por causa cardiovascular, 7,4 millones se deben a la **cardiopatía isquémica** o arteriopatía coronaria, lo cual representa el 13,2% del total de muertes, siendo la **principal causa de muerte en el mundo** (Tibaut *et al.*; 2017). En particular, el infarto agudo de miocardio es la causa mayoritaria de mortalidad por cardiopatía isquémica, relacionándose con casi 2 de cada 3 muertes (64%); se ha estimado que más de un tercio de los pacientes con IAM muere antes de llegar al hospital. Es previsible que la mortalidad por cardiopatía isquémica continúe aumentando en la próxima década debido a la creciente epidemia de obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, que, a su vez, pueden elevar el riesgo de enfermedad coronaria prematura en jóvenes.

<sup>3</sup> A diferencia de la situación en países de ingresos altos, los habitantes de estos países aquejados de ECV y otras enfermedades no transmisibles tienen un menor acceso a servicios de asistencia sanitaria eficientes y equitativos que respondan a sus necesidades; en

consecuencia, muchos mueren más jóvenes, durante la edad productiva, lo que afecta duramente a la economía de las familias y los países. La OMS estima que las muertes prematuras por ECV y diabetes reducen el PIB de estos países casi en un 7%.

En España, la mortalidad coronaria ajustada por edad es similar a la de los países mediterráneos y claramente inferior a las de países del centro y el norte de Europa, situándose entre las más bajas del mundo. Conviene destacar que, desde mediados de los años 70 del siglo XX, están descendiendo paulatinamente las tasas de mortalidad por ECV<sup>4</sup> en todas las comunidades autónomas (también en los países de nuestro entorno), aunque en mayor medida por la reducción de la mortalidad cerebrovascular en comparación con la de la cardiopatía isquémica. Esa reducción de la mortalidad, motivada por una mejoría de los hábitos de vida y de los tratamientos frente a la enfermedad coronaria, ha llevado a que la prevalencia (número de pacientes que viven con la enfermedad en un determinado momento) de ECV haya seguido aumentando, pues la incidencia (nuevos casos) está estabilizada.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística<sup>5</sup>, referentes al año 2018, del total 427.721 muertes que se produjeron en España ese año, 120.859 (un 28,3%) se atribuyeron a las ECV, por delante de tumores (26,4%) y enfermedades del sistema respiratorio (12,6%). La tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular se situó en 230,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes, presentando algunas comunidades autónomas una mortalidad mayor (Andalucía, Islas Canarias, Murcia) que otras (Madrid, Navarra, Castilla y León). Dentro del grupo de ECV, las cardiopatías isquémicas fueron un año más la primera causa de muerte también en nuestro país (un 25,78% del total de la mortalidad cardiovascular), responsables de 31.152 fallecimientos (18.423 hombres y 12.729 mujeres; en mujeres la mayor mortalidad por causas cardiovasculares se debe a ic-tus), si bien su mortalidad se redujo en un 3,7% respecto al año anterior. En la mortalidad por cardiopatía isquémica, destaca sobremanera el infarto agudo de miocardio como causa más frecuente, responsable del 46,61% de las muertes (14.521 en 2018: 8.660 en hombres y 5.861 en mujeres), aunque la tasa se ha reducido notablemente desde 2006 (cuando provocó 22.028 defunciones).

Sin embargo, la morbilidad (complicaciones e ingresos en el hospital) de las ECV en general, y de la cardiopatía isquémica en particular, no ha parado de aumentar desde la década 1990. En consecuencia, se vaticina que su impacto sanitario y social seguirá creciendo durante los próximos años.

La prevalencia de la angina de pecho está relacionada directamente con la edad en ambos sexos: en las mujeres varía entre el 0,1 y el 1% a los 45-54 años y el 10-15% a los 65-74 años; en varones, las respectivas cifras son del 2-5% y del 10-20%. Se calcula que en la mayoría de los países europeos sufren angina estable entre 20.000 y 40.000 individuos por millón de habitantes, con una tasa anual de mortalidad en estos pacientes que oscila entre el 0,9 y el 1,4% por año.

Por otro lado, en términos de incidencia, se estima que en España se producen más de 2.500 nuevos casos anuales de síndromes coronarios agudos (SCA) por millón de habitantes, de los que unos 1.500 nuevos casos se corresponden a SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST, incluyendo el IAMSEST) del electrocardiograma y unos 1.000 casos a infartos de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). La mortalidad de los mismos ronda el 10% en la fase hospitalaria (la mayoría de defunciones acontecen en el medio extrahospitalario) y el 15% en los primeros 6 meses. Así pues, la incidencia anual de IAM no fatal ronda entre el 0,5 y el 2,6%; cifras, como se ve, bastante bajas (Alegría *et al.*, 2012).

En todo caso, para comprender mejor la carga sociosanitaria de la cardiopatía isquémica en España se recomienda la consulta del documento "Estrategia en cardiopatía isquémica del Sistema Nacional de Salud", publicado en 2011 por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Según datos del INE, la mortalidad por ECV se ha reducido desde un 31,18% en 2010 hasta un 28,3% (26,5% en varones y 32% en mujeres) en 2018.

<sup>5</sup> Disponibles en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2018.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf).

<sup>6</sup> Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/plan-Calidad/SNS/docs/cardiopatia\\_isquemica/Estrategia\\_Cardiopatia\\_Isquemica.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/plan-Calidad/SNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf).

## FACTORES DE RIESGO

Teniendo en consideración la etiopatogenia de la enfermedad, se comprende que aquellos factores que faciliten o empeoren el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (especialmente a nivel de las arterias coronarias) jugarán un papel fundamental en el desarrollo y la mortalidad por cardiopatías isquémicas. Se ha descrito la relevancia de diversos factores de riesgo entre los que se pueden destacar los referidos a continuación (Malakar *et al.*, 2019; NIH, 2019).

> **Hipertensión arterial.** Es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular asociado con el desarrollo de cardiopatía isquémica, en la medida en que la aterosclerosis puede verse exacerbada por una elevada presión sanguínea. Además, como consecuencia de la deposición de lípidos y formación de la placa de ateroma, la presión transmural en la pared arterial se eleva, induciendo estrés mecánico y permeabilidad endotelial, que contribuye a una respuesta coronaria menos eficaz. La hipertensión tiene una estrecha interconexión con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina o la dislipidemia, factores también relacionados con la cardiopatía isquémica. Además de contribuir a la progresión crónica de la aterosclerosis, la hipertensión (como ocurre también con el tabaquismo) puede precipitar la isquemia coronaria aguda al aumentar la demanda y reducir el suministro de oxígeno.

Conviene recordar que los valores que han definido la hipertensión arterial clásicamente han sido los superiores a 140 mm Hg de presión sistólica (PAS) y a 90 mm Hg de diastólica (PAD). No obstante, hace 3 años la Asociación Estadounidense de Cardiología, el Colegio Estadounidense de Cardiología y otras 9 organizaciones profesionales actualizaron estas pautas (Whelton *et al.*, 2018) en base a una revisión de 900 estudios, estableciendo que la hipertensión en adultos se define por valores superiores a 130/80 mm Hg. Si bien no suele presentar síntomas, tiene la ventaja de tratarse de una patología fácilmente controlable (con cambios en el estilo de vida y con fármacos) y medible, por

lo que es conveniente una monitorización frecuente.

Un meta-análisis de grandes estudios que incluían a unos 420.000 pacientes seguidos durante 10 años demostró la existencia de una asociación entre cifras de PAD comprendidas entre 76 y 105 mm Hg y el riesgo de cardiopatía coronaria e ictus, que era 10-12 veces superior en individuos con cifras de PAD de 105 mm Hg que en normotensos. Otro meta-análisis de estudios que incluían a más de 1 millón de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa demostró que en individuos con cifras de PAS/PAD > 115/75 mm Hg el riesgo cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg. Ello permitió calcular que una reducción de 5-6 mm Hg en la PAS y de 10-12 mm Hg en la PAD se asociaba a una reducción en la incidencia de ictus (38%), cardiopatía isquémica (16%) y mortalidad vascular (22%). La importancia del control de la PA queda reflejada por el hallazgo de que reducciones de solo 2-3 mm Hg en la PAD disminuyen en un 9% el riesgo de accidentes cerebrovasculares y en un 5% el de insuficiencia cardiaca congestiva (Cuéllar, 2013). Sea como fuere, su elevada prevalencia en la población general, unida al mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, convierte a la hipertensión arterial en el principal factor de riesgo en pacientes mayores de 50 años.

> **Tabaquismo.** Los estudios de casos y controles y de cohortes al respecto de la influencia del tabaquismo son concluyentes y revelan una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad asociada en personas fumadoras. Por ejemplo, en adultos "jóvenes" (< 40-55 años) el hábito tabáquico se ha asociado con una probabilidad 3,3 y 4,6 veces mayor de sufrir infarto de miocardio frente a no fumadores o exfumadores, y en adultos de mayor edad ese riesgo también se incrementa en 2,4 veces (Shah *et al.*, 2016). El tabaquismo se ha asociado a un riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica un 70% mayor (respecto a la ausencia de dicho hábito), con un riesgo dependiente

del número de cigarrillos, la duración del hábito y la profundidad de la inhalación. Este factor puede incidir de forma directa o indirecta en el riesgo de desarrollo de la lesión aterosclerótica y de oclusión de las arterias coronarias, al producir una alteración endotelial y promover la adhesión plaquetaria a las capas subíntimas, aumentando la infiltración de lípidos y la proliferación de células musculares lisas mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). No hay que olvidar la relevancia del tabaquismo pasivo.

- > **Hipercolesterolemia.** Un aumento de las cifras de colesterol total, sobre todo del colesterol-LDL (comúnmente conocido como *colesterol malo*), o una disminución de los niveles de colesterol-HDL (*colesterol bueno*) aumenta también el riesgo de su acúmulo, favoreciendo la formación y progresión de la placa de ateroma en las arterias y, con ello, de arteriopatía coronaria. Se ha observado que por cada 1% de aumento de la concentración de colesterol-LDL se observa un aumento del riesgo de acontecimientos coronarios del 2 al 3%. En base a una sólida evidencia que apunta a que una reducción en los niveles de colesterol-LDL reduce el riesgo cardiovascular, algunas guías clínicas recomiendan niveles de c-LDL  $\leq 70$  mg/dl, con una reducción de hasta 20 mg/dl en pacientes de alto riesgo (Whayne *et al.*, 2019).
- > **Diabetes.** En particular, la diabetes mellitus tipo 2 se ha propuesto como un factor de riesgo importante, habiéndose observado una incidencia significativamente mayor de cardiopatía isquémica en estos pacientes respecto a no diabéticos. Entre las causas de ello, se describe su frecuente asociación con la hiperlipidemia (elevados niveles de triglicéridos y colesterol-LDL y bajos niveles de colesterol-HDL), que puede promover la formación de la placa de ateroma. Además, la diabetes mellitus aumenta la susceptibilidad miocárdica a la lesión isquémica y modifica la respuesta de los cardiomiocitos a las estrategias de condicionamiento isquémico por la disrupción en las rutas de señalización intracelular responsables de la resistencia a la muerte celular. Es, pues, de

especial relevancia para el riesgo cardiovascular, controlar adecuadamente los niveles de glucemia y, en caso de desarrollar diabetes tipo 2, tratarla eficazmente.

Los factores de riesgo hasta aquí comentados (tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia) son los responsables del 69% de la incidencia de la enfermedad arterial periférica (EAP), siendo el tabaquismo el factor más importante. De hecho, la EAP se considera un equivalente de la enfermedad coronaria y un marcador de alto riesgo de eventos coronarios y cardiovasculares, y de mortalidad.

- > **Obesidad.** Definida como un exceso de acumulación de grasa en el tejido adiposo y directamente relacionada con los malos hábitos alimenticios y una **reducida actividad física (sedentarismo)**, se reconoce como una causa frecuente de muerte cardiovascular, especialmente en países desarrollados. El acúmulo excesivo de lípidos en las vísceras abdominales junto a la desregulación de los factores endocrinos derivados de los adipocitos, eventos ambos que ocurren en la obesidad, llevan al desarrollo de enfermedad aterosclerótica. Algunos trabajos han estimado que la tasa de obesidad se ha duplicado en España en los últimos 20 años y se estima que más de la mitad de las personas adultas (el 53%) está por encima de su peso, con un 17% de obesos; ha sido calificada por los expertos como la gran *epidemia del siglo XXI*, responsable del 7% del gasto sanitario total. La combinación de la obesidad con otros factores de riesgo cardiometabólico (como hipertensión, hiperglucemia o dislipidemias), como ocurre en el conocido como *síndrome metabólico*, determina una sinergia del riesgo cardiovascular, siendo éste superior al estimado a través de la cuantificación a través de cada uno de los factores de riesgo considerados independientemente.
- > **Factores de riesgo no modificables.** Destacan entre ellos los siguientes:
  - o Sexo: la cardiopatía isquémica afecta tanto a hombres como a mujeres, si bien se acepta que la arteriopatía coronaria obstructiva es más común entre los hombres que en las mujeres mientras que la arteriopatía coronaria no obstructiva es

más común entre las mujeres. En general, los varones tienen un riesgo cardiovascular más elevado (reflejado en un riesgo coronario similar al de mujeres con 10 años más de edad) pero, puesto que la cardiopatía isquémica es más frecuente en edades avanzadas y las mujeres alcanzan de media una mayor edad, las mujeres presentan una mayor mortalidad bruta por esta causa. Además, las mujeres pueden tener un riesgo más alto de lo normal de desarrollar una cardiopatía isquémica a partir de la menopausia o si tienen una de las siguientes afecciones: diabetes, endometriosis, diabetes gestacional, síndrome metabólico, infección por VIH, síndrome de ovario poliquístico o preeclampsia (Rosen *et al.*, 2015).

- Edad avanzada: los factores genéticos o del estilo de vida hacen que la placa se acumule en las arterias a medida que se envejece. En hombres, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta de forma marcada a partir de los 45 años. En mujeres, se estima que el riesgo aumenta al mismo ritmo que en hombres a partir de los 55 años, después de la menopausia, probablemente debido a que los efectos protectores de los estrógenos disminuyen en esa etapa. Además, las modificaciones estructurales y funcionales en los vasos cardiacos a medida que se envejece aumentan el riesgo de enfermedad coronaria microvascular.
- Factores genéticos y antecedentes familiares: la presencia de un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular temprana se reconoce como un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica, especialmente si se trata de familiares de primer grado (varones de < 55 años o mujeres < 65 años). Estudios genéticos han demostrado, además, que la hipercolesterolemia familiar (enfermedad debida a mutaciones en el gen del receptor de LDL, de la apolipoproteína B100 y de

la proteína PCSK9) se asocia con una mayor incidencia de cardiopatía isquémica. Se ha apuntado a la implicación en la patogénesis de la cardiopatía isquémica de más de 45 genes (Malakar *et al.*, 2019; Whayne *et al.*, 2019).

- > **Otros factores de riesgo.** El consumo excesivo de alcohol<sup>7</sup>, altos niveles de estrés (emocional o motivado por el trabajo), un descanso insuficiente, la contaminación ambiental, la dieta poco saludable, la presencia de comorbilidades (como infección por VIH, hiperuricemia, trastornos del sueño o algunas enfermedades inflamatorias o autoinmunes) o los antecedentes personales de cardiopatía isquémica son otros de los factores que se han descrito como potenciadores del riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Hay que subrayar, además, que la combinación de dos o más de los factores de riesgo hasta aquí citados hace que el riesgo de padecer angina de pecho o infarto de miocardio se maximice. Para definir la probabilidad de sufrir un evento isquémico coronario en pacientes con múltiples factores de riesgo, se emplean diversas escalas que permiten una mejor estratificación del riesgo cardiovascular que la evaluación clínica por sí sola. Existen varias calculadoras y puntuaciones de riesgo isquémico, que se basan en datos clínicos, alteraciones electrocardiográficas y biomarcadores. Las escalas GRACE/calculadora GRACE 2.0 y TIMI son las más usadas, habiéndose observado que esta última es menos sensible (Rodríguez Par-dial, 2019).

<sup>7</sup> Algunos trabajos han estimado que las personas que sufren alcoholismo crónico pueden tener entre 1,5 y 2 veces más riesgo de sufrir cardiopatía isquémica en comparación con las personas que

no consumen grandes cantidades de alcohol de forma continua (Roerecke *et al.*, 2014).

## ASPECTOS CLÍNICOS

### MANIFESTACIONES

El **síndrome coronario crónico** (SCC) se manifiesta fundamentalmente por la llamada **angina de pecho estable**, cuyo síntoma más frecuente es el **dolor torácico**, localizado normalmente en la parte central, sobre el esternón; sin embargo, se puede sentir en cualquier parte del cuerpo, desde el epigastrio a la mandíbula o los dientes, entre los omóplatos o en cualquiera de los dos brazos (más común la irradiación al izquierdo) hasta la muñeca y los dedos. Los pacientes suelen describir este dolor como *opresión, tensión o pesadez*, más que como dolor propiamente dicho, y característicamente se acompaña de sensación de estrangulamiento, constricción o quemazón, y en ocasiones de sudoración y náuseas. Su intensidad puede variar mucho y no está relacionada directamente con la gravedad de la enfermedad coronaria subyacente. Algunas personas con SCC pueden tener una isquemia “silenciosa” (más frecuente en mujeres), siendo posible que no experimenten ningún síntoma hasta la aparición de complicaciones graves, como eventos coronarios agudos. Se asume como norma general, no obstante, que los pacientes presentan las manifestaciones típicas de la angina estable cuando la placa aterosclerótica de la arteria coronaria obstruye aproximadamente el 90% de la luz del vaso, dejando un flujo sanguíneo limitado.

En la mayoría de casos de SCC, los episodios de angina son breves, de menos de 10 minutos (raramente > 20 min o < 1 min), siendo muy característica su **relación con el ejercicio**, una actividad específica, el frío o el estrés. Así, es típico que se acentúen los síntomas con la actividad física, después de una comida pesada o a primera hora de la mañana (cuando las demandas de oxígeno no son suplidas adecuadamente por el aporte provisto por la arteria coronaria estenótica) y que remitan rápidamente en unos minutos, cuando desaparecen los factores causales (el dolor desaparece en reposo o con medicación). El umbral anginoso –grado de esfuerzo a partir del cual el paciente padece angina– es fijo en la mayoría de los casos. Cabe

destacar que algunos pacientes presentan dolor torácico atípico u otras molestias como dificultad para respirar (disnea) con el esfuerzo, astenia o arritmias; estos son los denominados *equivalentes anginosos*, más frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus.

Por otro lado, se acepta que el **síndrome coronario agudo** (SCA) se manifiesta por un dolor en el pecho que se mantiene durante más de 20 min y puede ir acompañado de fatiga, sudor, frío, mareos o sensación de angustia. Sin embargo, en ocasiones, el primer síntoma es el paro cardíaco que, salvo asistencia sanitaria urgente, provoca la muerte del paciente.

Como un tipo de SCA, se habla de **angina de pecho inestable** cuando la angina no es predecible y reproducible a un nivel de ejercicio relativamente constante, sino que es un evento inesperado que permanece incluso con el reposo (siempre > 20 min) y se puede presentar en personas sanas, aunque generalmente es más frecuente en quienes tienen factores de riesgo o ya han padecido otra manifestación de cardiopatía isquémica (por ejemplo, una desestabilización de angina estable). Se manifiesta como un dolor torácico cardíaco de nueva aparición que, igualmente, tiene carácter opresivo, empieza en el centro del pecho y puede extenderse a brazos, cuello, mandíbula y espalda. A pesar de que en esa situación clínica no existe una oclusión completa de la arteria coronaria<sup>8</sup> por el trombo (no hay elevación del segmento ST del electrocardiograma, englobándose entre los SCASEST) y no se ha llegado a producir muerte de células cardíacas (no hay elevación de troponina sanguínea), el dolor tiende a ir en aumento y, de no ser tratada urgentemente, puede desembocar en una arritmia grave, **infarto de miocardio** o **muerte súbita**.

Con unas manifestaciones clínicas –y características– similares a la angina inestable, aunque de mayor duración e intensidad, el **infarto agudo de miocardio** (IAM) se considera un SCA

<sup>8</sup> La angina inestable puede estar provocada también por un estrechamiento de la válvula aórtica (estenosis aórtica que obstruye el

flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta), por anemia severa o hipertiroidismo.

muy grave, consecuencia en este caso de la obstrucción completa –o casi- completa– de una arteria coronaria por un trombo (generado por la rotura o erosión de la placa aterosclerótica), que provoca necrosis progresiva de las células miocárdicas en el territorio cardiaco que irriga la arteria obstruida y se acompaña de datos serológicos de necrosis miocárdica. La importancia del infarto de miocardio dependerá de la cantidad de músculo cardiaco que se necrose.

Como se avanzó anteriormente, si en el electrocardiograma se observa elevación concomitante del segmento ST se habla de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), mientras que, si no se observa elevación del segmento ST, se dice que presenta un IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). De forma similar a la angina inestable, los pacientes con IAMSEST suelen manifestar dolor torácico, presión, constricción o pesadez retroesternal, que puede ser intermitente y recurrente (episodios de entre unos minutos y varias horas de duración) o persistente, e irradiarse a zonas anatómicas próximas. Puede ocurrir en reposo y no remite espontáneamente. A veces se manifiesta con dolor en la parte alta del abdomen y/o se acompaña de sudoración, disnea, náuseas y pérdida de conocimiento. Se asocia comúnmente con una sensación de gravedad, por la percepción del propio enfermo y del personal sanitario que lo atiende, si bien la ausencia de tal sensación no excluye su presencia. Con una clínica similar, el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) se caracteriza por una isquemia miocárdica aguda –motivada por una interrupción completa del flujo sanguíneo coronario– que suele afectar a áreas relativamente extensas del miocardio, lo que se suele traducir en un dolor más intenso y con frecuente componente vegetativo (náuseas, mareo, palidez, sudoración, etc.) y sensación de muerte inminente asociados.

Cabe destacar que el daño cardiaco de un IAM se incrementa con el tiempo: la necrosis miocárdica comienza tras solo 15-20 min de oclusión coronaria y progresa con rapidez con un

frente de avance desde el endocardio al epicardio; su extensión depende de las necesidades metabólicas del corazón y del flujo coronario colateral. Toda vez que muere una porción de miocardio, es imposible recuperar su función, si bien el daño sí se puede detener si el miocardio vuelve a recibir sangre por medio de procedimientos (farmacológicos o no farmacológicos) que desatascan la arteria bloqueada y permiten la reperfusión en un periodo de 3-6 h, como se verá más adelante. El pronóstico del IAM será más favorable cuanto más rápido reciba asistencia médica el paciente: es fundamental realizar una evaluación clínica muy rápida para iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible.

Si el IAM es de pequeña extensión, el paciente puede llevar posteriormente una vida normal, controlando estrechamente los factores de riesgo para evitar recidivas. No obstante, es común que aparezca una angina estable posterior al IAM e incluso, si el IAM ha sido muy extenso, el paciente pueda padecer una insuficiencia cardiaca crónica, a veces con congestión pulmonar. Además, en algunos pacientes que sufren un IAM extenso (sobre todo, IAMCEST), pueden aparecer arritmias ventriculares o bloqueos cardiacos que, por lo general, pueden ser controlados con el uso de dispositivos especiales (desfibrilador, marcapasos); estos eventos suelen aparecer en el ingreso hospitalario y, una vez superados, el pronóstico ya no depende de haber presentado dichas complicaciones (FEC, 2018).

Entre los subtipos de SCA destaca por su frecuencia el SCASEST (y, en particular, el IAMSEST). Así, en España se estima que en 2021 habrá unos 109.000 pacientes con SCA, el 56% de los cuales tendrá un SCASEST, bien como angina inestable o como IAMSEST<sup>9</sup>; la tendencia estimada hasta 2049 será a una estabilización en la población de 25 a 74 años, mientras que aumentará significativamente en mayores de 74 años, debido al envejecimiento de la población. A pesar de que el IAMSEST

<sup>9</sup> Se ha descrito que la proporción de pacientes con SCA que se diagnostica de IAMSEST continúa aumentando en comparación con los que padecen IAMCEST; entre los motivos de ello se puede subrayar el mayor uso de medidas preventivas, el envejecimiento de la población con mayor prevalencia de diabetes mellitus e insuficiencia

renal, y el uso de la troponina como herramienta diagnóstica que permite cambiar el diagnóstico de angina inestable a IAMSEST (se ha estimado que la introducción de esta medida ha supuesto un incremento absoluto del 4% en los IAM diagnosticados, con reducción similar en los de angina inestable).

tenga una menor mortalidad inicial (se ha reducido de forma evidente en dos tercios desde 2008), esta acaba por igualarse a los 6 meses e, incluso, duplica a la del IAMCEST al cabo de 4 años. El peor pronóstico a medio y largo plazo en los pacientes con IAMSEST probablemente se deba a las características de estos pacientes (mayor edad, diabetes, insuficiencia renal, etc.), que incrementan el riesgo de nuevos episodios de SCA.

En conjunto, la letalidad del SCA entre los pacientes hospitalizados se ha reducido, pero la proporción de muertes súbitas se mantiene sin cambios. De forma general, el riesgo de muerte con un SCA se estima más elevado en el momento del diagnóstico, estando las complicaciones tardías normalmente relacionadas con la progresión de la aterosclerosis crónica y la disfunción ventricular izquierda. Los pacientes con angina inestable tienen un mejor pronóstico a corto plazo que los que presentan un IAMSEST o un IAMCEST, dado que tienen una mortalidad < 2 % en los primeros 30 días, lo que hace que se beneficien menos de estrategias terapéuticas agresivas e invasivas precoces; en el pronóstico también influyen los niveles de inflamación del tejido cardiaco, que se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva. Tras un episodio de SCA, el riesgo de presentar nuevas complicaciones isquémicas depende tanto de la lesión responsable del cuadro clínico como de la presencia y estabilidad de otras lesiones coronarias en diferentes áreas. Al año, las tasas de muerte, infarto de miocardio o nuevo episodio de inestabilidad en los registros actuales son > 10 %. Un tratamiento médico agresivo de las placas inestables, y la prevención de la aparición de otras nuevas puede mejorar el pronóstico al prevenir eventos posteriores.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica se fundamenta básicamente en tres aspectos: la clínica, el electrocardiograma (ECG) y la elevación de los biomarcadores de lesión miocárdica.

La angina de pecho –el SCC– se diagnostica únicamente en función de la clínica de molestia

precordial característica, cuyos 4 aspectos definitorios –descritos en el apartado anterior– son la localización, su carácter, la duración y la relación con el ejercicio u otros factores que la acentúan o alivian. La probabilidad del diagnóstico aumenta cuando el paciente reúne uno o más factores de riesgo cardiovascular, tales como tabaquismo, hipertensión arterial, elevación del colesterol, diabetes mellitus, etc. Es importante también identificar las circunstancias clínicas que pueden exacerbar o precipitar la aparición de eventos isquémicos, como anemia, infección, inflamación, fiebre o trastornos metabólicos o endocrinos. El diagnóstico clínico de los citados *equivalentes anginosos* (dolor torácico atípico, disnea con el esfuerzo, astenia o arritmias) es algo más difícil y debe basarse en la realización de exploraciones dirigidas a la detección de la isquemia miocárdica.

A grandes rasgos, la **exploración física** de un paciente con cardiopatía isquémica puede ser normal. No obstante, en los pacientes con isquemia más extensa pueden detectarse signos que indican una mayor gravedad de la enfermedad coronaria, como la sudoración profusa, la palidez, taquicardia, la disminución del nivel de conciencia o signos de insuficiencia cardiaca en la auscultación (crepitantes, tercer ruido, presión venosa yugular elevada). El **diagnóstico diferencial** requiere la detección de signos de enfermedad vascular periférica (soplos en grandes vasos, ausencia o disminución de pulsos en miembros inferiores), valvulopatías (estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, etc.) u otras patologías acompañantes (neumopatía crónica) que puedan ser las causantes del dolor torácico. Incluso algunos signos (déficit de pulso, taquipnea, elevación de la presión venosa central, etc.) permiten orientar el diagnóstico a otros cuadros graves con tratamiento específico: disección aórtica, neumotórax, tromboembolismo pulmonar o taponamiento cardiaco.

En todo caso, la presencia y gravedad de isquemia en las arterias coronarias se estudia inicialmente mediante procedimientos diagnósticos incruentos: el electrocardiograma, el ecocardiograma y la gammagrafía con infusión de isótopos (por ejemplo, <sup>99</sup>Tc tetrofosmina) como procedimientos de detección de la isquemia, y la sobrecarga o **pruebas de estrés** mediante

ejercicio o fármacos como métodos de inducirlos. La indicación de las más modernas técnicas radiológicas de tomografía coronaria (TAC coronario), que permite definir la anatomía exacta de las lesiones y aporta información pronóstica, se reserva para los casos de bajo riesgo con pruebas de sobrecarga dudosas o los de riesgo intermedio.

La evaluación del riesgo en función de los resultados de las pruebas de estrés señala la indicación de **coronariografía** directamente si el riesgo es alto o tras comprobar la respuesta al tratamiento médico en los casos de riesgo intermedio o bajo (Alegría *et al.*, 2012). La coronariografía es un paso previo fundamental para decidir la mejor estrategia de revascularización (intervencionismo coronario o cirugía), de ser esta factible. Las guías clínicas más recientes recomiendan precisamente el uso preferente de las técnicas de imagen de las arterias coronarias con independencia de la realización de otras evaluaciones, si bien las pruebas de estrés (sobrecarga) son las más frecuentes en la práctica, y son especialmente necesarias para confirmar el diagnóstico de angina estable o si hay un algún cambio clínico en el curso del paciente.

En la evaluación de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) (Figura 3), el **electrocardiograma** (ECG) de 12 derivaciones es la principal herramienta diagnóstica, que debe realizarse preferiblemente en los primeros 10 minutos de atención médica<sup>10</sup>, comparándolo si es posible con registros de ECG previos. Las anomalías más frecuentes y sugestivas de isquemia miocárdica durante las crisis de dolor son las alteraciones inespecíficas del segmento ST (ascenso o descenso) o de la onda T (negativización o pseudonormalización de ondas T previamente negativas). Así, por ejemplo, la evolución clásica de un caso de SCACEST consiste en la aparición inicial de ondas T “picudas”, seguidas tras unos minutos de ascenso del segmento ST, pérdida de voltaje de la onda R con aparición de ondas Q “patológicas”, con progresiva normalización del ST en horas/días

e inversión progresiva y persistente de la onda T.

Por otro lado, la medición de los **marcadores bioquímicos** de daño miocárdico complementa al ECG y permiten estratificar el riesgo y diferenciar entre los subtipos de SCA. Se orienta el diagnóstico de IAM cuando se elevan en sangre los marcadores más sensibles y específicos de necrosis: las troponinas cardíacas (T e I) y la creatínfosfoquinasa isoenzima MB (CPK-MB); éstas, si bien reflejan el daño en el miocardio, no indican su mecanismo de aparición, de forma que un valor elevado sin evidencia clínica de isquemia obliga a buscar otras causas de lesión (entre otras, aneurismas aórticos con disección o embolia pulmonar). En los pacientes con SCACEST se produce un aumento inicial de las troponinas dentro de las primeras 4 horas aproximadamente desde el inicio de los síntomas, pudiendo estar sus niveles elevados hasta 2 semanas. En los casos de SCASEST, en cambio, se produce una elevación menor de las troponinas, que suele desaparecer a las 48-72 h.

Los pacientes con síntomas típicos sin elevación persistente (> 20 min de forma continuada) del segmento ST en al menos 2 derivaciones electrocardiográficas contiguas, pero con elevación (> 99% percentil normal) de biomarcadores de daño miocárdico son clasificados como IAMSEST. Los pacientes sin síntomas típicos y marcadores de necrosis miocárdica seriados negativos se clasifican como angina inestable. En pacientes cuyo ECG demuestra la elevación del segmento ST, antes de disponer de la concentración de troponina se hablará de SCA con elevación del ST (SCACEST), pudiendo evolucionar el diagnóstico a IAMCEST o a angina inestable según se detecte o no elevación de troponina en plasma (Gómez *et al.*, 2012).

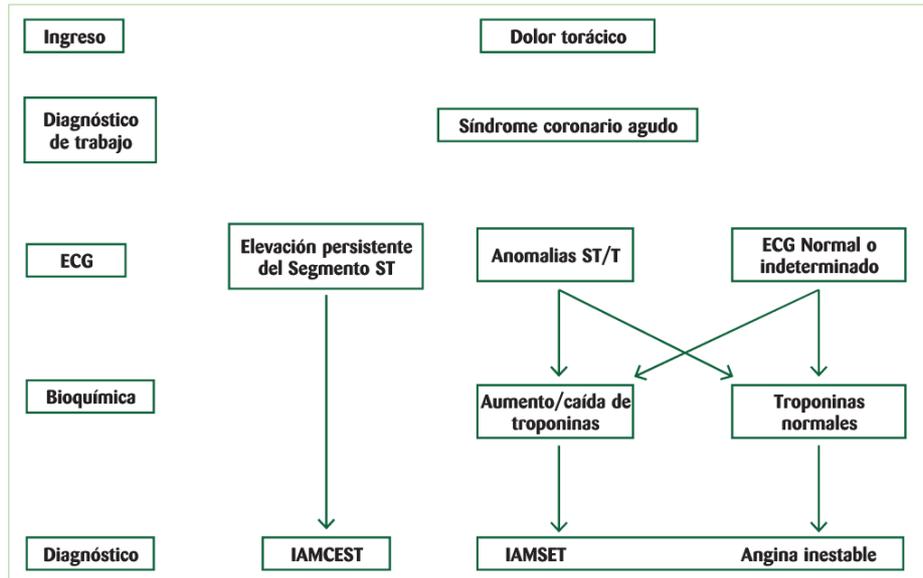
No obstante, en el diagnóstico de IAM debe tenerse presente la **definición universal actualizada** (Thygesen *et al.*, 2019) que define la necrosis de los miocitos como una combinación de criterios que requieren la detección de un

<sup>10</sup> Si los primeros ECG son normales (si el territorio isquémico es pequeño o está localizado en alguna zona de más difícil visualización,

como la parte posterior o lateral alta del corazón), también es recomendable repetirlo cada 20-30 minutos hasta que se haya establecido el diagnóstico.

aumento o disminución de un marcador de daño miocárdico –preferiblemente troponina de alta sensibilidad– con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y, al menos, uno de los siguientes: 1) síntomas de isquemia; 2) cambios isquémicos nuevos o presumiblemente nuevos en el ECG

(del ST-T o bloqueo de rama izquierda); 3) aparición de ondas Q patológicas en el ECG; 4) evidencia por técnicas de imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared (siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica); o 5) identificación de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico en los síndromes coronarios agudos. La sospecha diagnóstica parte de la clínica. La presencia de elevación del segmento ST en el ECG conduce al diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Los pacientes que tienen descenso del segmento ST quedan diagnosticados de SCA sin elevación del ST y se clasifican *a posteriori* de IAMSET o angina inestable si se demuestra elevación o no de los biomarcadores de necrosis miocárdica (fracción MB de la CPK o troponina cardíaca).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la cardiopatía isquémica debe individualizarse según el tipo de paciente, bien sea éste asintomático pero con aterosclerosis coronaria significativa, o bien presente un cuadro clínico de SCC o SCA. El denominador común en todos los casos será la adopción de medidas farmacológicas y no farmacológicas para **evitar, minimizar o ralentizar la progresión de la aterosclerosis**, a fin de prevenir el desarrollo de complicaciones agudas. Además, se administrarán tratamientos específicos para prevenir o solucionar en lo posible las consecuencias locales de la isquemia cardiaca y se aportará a los pacientes educación sanitaria y asesoramiento sobre cuestiones como el cumplimiento de la medicación, el control de los factores de riesgo y el ejercicio regular.

En general, los objetivos de la atención médica a pacientes con cardiopatía isquémica son la evaluación de la gravedad de la enfermedad (esencial para establecer el mejor tratamiento

y conocer el pronóstico), la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de revascularización, el tratamiento de los síntomas y la adopción de medidas terapéuticas que pueden mejorar el pronóstico. Los pacientes que presenten un riesgo bajo o moderado y que tengan su clínica controlada suelen ser tratados solo con fármacos, mientras que los pacientes que tengan un riesgo alto o continúen con clínica a pesar del tratamiento médico adecuado suelen ser sometidos a revascularización coronaria, bien mediante cateterismo o mediante cirugía. El tratamiento de los cuadros clínicos de SCC y SCA coincide en algunos aspectos, pero tienen detalles diferenciales, y se abordan por separado.

A modo de resumen previo, en la **Tabla 1** se presentan los procesos fisiopatológicos subyacentes y las posibilidades de actuación preventiva y terapéutica –mediante fármacos u otros procedimientos– sobre cada uno de ellos.

Tabla 1.

Proceso patológico	Prevención	Tratamiento
Rotura de la placa de ateroma	FR/Vasculoprotectores, ICP?	ICP, CDC
Agregado plaquetario	Antiagregantes	Antiagregantes
Trombo	Anticoagulantes?	Anticoagulantes, trombolíticos
Isquemia (SCA, crónica)	-	Antiisquémicos
Revascularización	Vasculoprotectores	Antiagregantes, anticoagulantes, ICP, CDC

CDC: cirugía de derivación aortocoronaria; FR: control de los factores de riesgo; ICP: intervención coronaria percutánea.

### 1. MODIFICACIÓN DEL RIESGO

El **control de los factores de riesgo cardiovascular** debe ser un componente central del tratamiento de todos los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica que sufran una angina de pecho estable o hayan sobrevivido a un evento de SCA. Entre las medidas a tomar, destacan las siguientes recomendaciones generales, sobre las que hay una evidencia notable de su efecto beneficioso:

> **Abandono radical y definitivo del tabaquismo.** Si bien tiene un componente muy

importante de convicción y decisión personal, pueden emplearse fármacos con tal fin, como el bupropión, la vareniclina o la nicotina (para más información, ver la revisión publicada por Mateos *et al.*, 2019).

> **Cambios terapéuticos en el estilo de vida.** Un paso primordial es iniciar y mantener en el tiempo la **práctica de ejercicio físico regular**, bien sea por libre (siempre según recomendación médica) o en programas de rehabilitación cardiaca y actividad física de rutina. Tal y como recoge en su web la Fundación

Española del Corazón, suele recomendarse evitar esfuerzos intensos e isométricos (levantar pesos, carrera rápida, ejercicios de brazos), especialmente en climas fríos o tras una comida. Se aconseja, en cambio, la práctica de ejercicio dinámico diario, aprovechando también la actividad física que exigen algunas tareas cotidianas (ir a pie o en bicicleta, subir por las escaleras, etc.). La intensidad del ejercicio variará según las características del paciente, la limitación funcional por la enfermedad y el entrenamiento previo, pero una recomendación básica suele ser la de emplear 30-60 min todos –o casi todos– los días de la semana en la práctica de ejercicio aeróbico moderado, como puede ser caminar unos 5 km o en torno a 10.000 pasos al día, pudiendo aumentar el tiempo, la distancia o la intensidad según estado físico y recomendaciones del médico. Ejercicios equivalentes serían el ciclismo o bicicleta estática (unos 30 a 60 minutos), natación suave (de 15 a 30 minutos), gimnasia acuática suave (30 a 60 minutos), carrera suave (20 a 40 minutos) o montañismo.

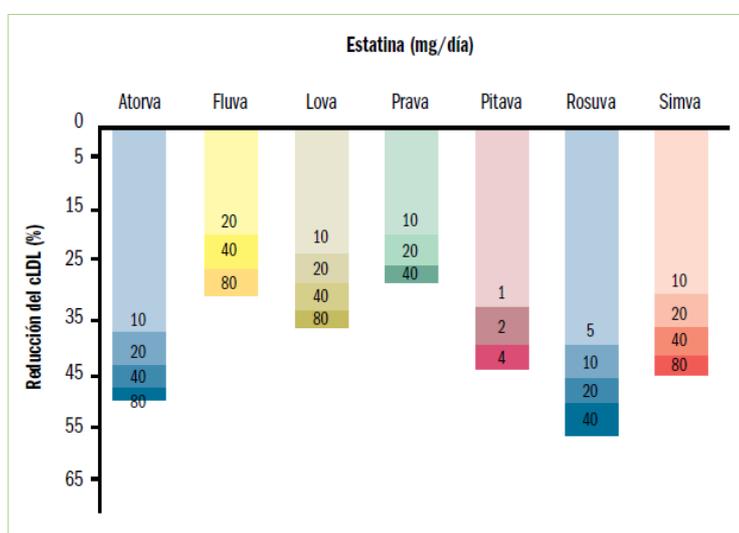
- > **Alimentación saludable.** El modelo de dieta mediterránea tradicional ha demostrado los mejores resultados en la reducción del riesgo cardiovascular (Whayne *et al.*, 2014). Se basa en limitar el consumo de alimentos con alto contenido en grasas saturadas y *trans* (bollería industrial, lácteos enteros, carne de vacuno o cerdo, aceites saturados, pan blanco), recomendando en su lugar el uso de aceites poliinsaturados (oliva), y limitar los hidratos de carbono refinados (azúcar, dulces, pastelería, bebidas edulcoradas, pasta, patatas). Se debe optar, en cambio, por consumir una mayor cantidad diaria de piezas de fruta y hortalizas (4 o 5 piezas/raciones), pescado ( $\geq 2$  días/semana, de preferencia azul) y carnes magras; los cereales, las legumbres y los frutos secos también son aconsejables, cuidando su cantidad por el alto contenido calórico. Una dieta adecuada, junto con la práctica de ejercicio físico, contribuirá a la **reducción del sobrepeso** en pacientes que lo padezcan: se suele aconsejar una pérdida de peso progresiva en la medida de lo posible hasta valores de índice de masa corporal (IMC) óptimos de  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (en todo caso,  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Las modificaciones dietéticas o restricciones calóricas con carácter terapéutico deben siempre estar supervisadas por un médico o especialista en nutrición clínica. Dentro de la alimentación saludable, se recomienda también moderar el consumo de alcohol y restringir la ingesta de sal, especialmente en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca.

- > **Reducir el estrés** (o evitar situaciones que puedan producirlo) y, en su caso, considerar el tratamiento de la depresión y la ansiedad subyacentes. Se desconoce el impacto de estas intervenciones en pacientes con SCC y angina estable, aunque su papel en pacientes con IAM previo está mejor establecido.
- > **Control de la hiperglucemia.** En pacientes con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, ciertos medicamentos tales como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón disminuyen las complicaciones cardiovasculares a medio y largo plazo, por lo que serán el tratamiento de elección, solos o asociados a metformina.
- > **Tratamiento de la hipertensión.** El objetivo de presión arterial debería ser siempre menos de 140 mm Hg de PA sistólica (si el paciente lo tolera bien,  $< 130 \text{ mm Hg}$ ) y menos de 90 mm Hg de PA diastólica. Puede abordarse con los diversos grupos de fármacos que comúnmente se emplean para ello, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) o los diuréticos, entre otros muchos. Los IECA y los ARAII tienen beneficios conocidos para el subconjunto de pacientes con SCC con hipertensión, diabetes mellitus, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $< 40\%$ ) o enfermedad renal crónica; en ausencia de tales circunstancias clínicas, es incierto si dichos fármacos tienen un efecto cardioprotector.
- > **Tratamiento de la hiperlipidemia.** Las estatinas (Figura 4), fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, han demostrado en nume-

rosos ensayos clínicos aleatorizados una eficacia significativa y uniforme en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, y en las complicaciones y mortalidad asociadas. Así, en base a la evidencia disponible, se recomienda que los pacientes con angina estable sean tratados a diario y de forma temprana con una estatina de alta potencia (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20 o 40 mg); en EEUU esta recomendación se hace con independencia del nivel colesterol-LDL basal, mientras que la Sociedad Europea de Cardiología (Kuuti *et al.*, 2020) recomienda controlar las concen-

traciones de LDL, a menudo fijando un objetivo de reducción del 50% o  $< 55$  mg/dl ( $< 40$  mg/dl en pacientes que han sufrido un segundo evento vascular en un periodo de 2 años). De ser necesario, también puede añadirse al tratamiento con estatinas la ezetimiba, que potencia la reducción de colesterol-LDL incluso cuando las estatinas son muy eficaces y atenúa los subsiguientes episodios isquémicos en pacientes que han sobrevivido a un SCA, y/o los inhibidores de iPCSK9 (alirocumab, evolocumab), que pueden reducir las concentraciones de LDL en un 60% y permiten alcanzar objetivos terapéuticos a largo plazo.



**Figura 4.** Para seleccionar la estatina que debe utilizarse en un paciente determinado, debe considerarse el porcentaje de descenso de las cifras de cLDL que ofrece cada uno de los fármacos, que depende de la dosis. La duplicación de la dosis consigue aproximadamente un 8% de efecto suplementario. En el interior de cada columna se expresa la dosis.

## Terapéutica antiagregante

Por su relevancia en la reducción del riesgo cardiovascular y su extenso uso en todos los pacientes que padecen o han padecido algún evento de cardiopatía isquémica (salvo contraindicación absoluta), mención aparte merece el tratamiento antiplaquetario. Este se basa en la inhibición de la activación y la agregación de las plaquetas para evitar el riesgo de formación de trombos arteriales, y presenta un balance favorable de beneficio frente al riesgo de hemorragias.

Clásicamente se ha empleado, y se emplea ampliamente en la actualidad, el **ácido acetilsalicílico** (AAS) o aspirina (**Figura 5**) a dosis bajas,

que reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos en un 33% en pacientes con angina estable. Actúa mediante la inhibición irreversible de la encima ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas, reduciendo así la producción de tromboxanos. Genera una inhibición completa generalmente con una dosis crónica de  $\geq 75$  mg/día, considerándose la reducción de los acontecimientos vasculares equivalente con dosis de 75 a 325 mg al día. Dado que los eventos adversos gastrointestinales que produce el AAS aumentan con la dosis, la evidencia actualmente disponible apoya el uso de 75-100 mg/día para la prevención de enfermedad coronaria en pacientes con o sin

antecedentes de IAM. Tiene la ventaja de que en pacientes adherentes la eficacia del AAS en la inhibición de la COX-1 es predecible y constante y no requiere monitorizar la respuesta individual. Aunque otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno) son también inhibidores –reversibles– de COX-1, sus efectos adversos en el riesgo cardiovascular impiden su uso como alternativa en pacientes con intolerancia a la aspirina.

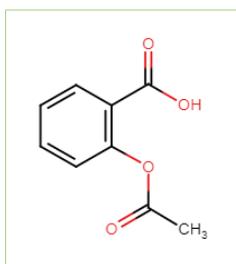


Figura 5. Estructura química del ácido acetilsalicílico.

Actualmente, el **tratamiento antiplaquetario dual** con AAS y un **inhibidor oral de P2Y<sub>12</sub>** (Figura 6) es de elección sobre el AAS solo, por su efecto sinérgico. Estos fármacos bloquean el receptor P2Y<sub>12</sub>, un receptor plaquetario de ADP que juega un papel crucial en la activación de las plaquetas y en la amplificación de la formación de los trombos arteriales. Clopidogrel (Plavix® y EFG) y prasugrel (Efgent® y EFG) son profármacos de tipo tienopiridinas que bloquean irreversiblemente el receptor a través de sus metabolitos activos, mientras que ticagrelor (Brilique®) ejerce un bloqueo reversible –el más rápido, eficaz y consistente– sin activación enzimática hepática previa y es el de elección en pacientes con riesgo isquémico moderado-alto.

A pesar de que clopidogrel y ticagrelor han demostrado un efecto beneficioso cuando se combinan con el AAS en pacientes con SCA y en los sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), especialmente con endoprótesis liberadoras de fármacos, estas combinaciones no se han mostrado superiores al AAS solo en dosis

bajas en pacientes con cardiopatía isquémica estable. No obstante, la adición al AAS a dosis bajas de ticagrelor a dosis de 60-90 mg/12 h en pacientes con antecedentes de IAM previo (entre 1 y 3 años) es superior al AAS solo en pacientes de alto riesgo tromboembólico y bajo riesgo hemorrágico. Por su parte, clopidogrel (normalmente a 75 mg/día) debe emplearse en pacientes que no toleran el AAS, o bien en pacientes que no toleren tampoco ticagrelor ni prasugrel, siendo el único fármaco compatible con anticoagulación oral.

En cualquier caso, se requiere personalizar el tratamiento antiagregante y su duración en función de la evaluación del riesgo isquémico frente al hemorrágico en cada paciente. Aunque el tratamiento con AAS puede ser crónico, se han descrito duraciones óptimas del tratamiento dual que van desde los 6 meses en pacientes con angina estable tras ICP hasta 12 meses o más para pacientes con SCA sometidos a cirugía de revascularización coronaria (Valgimigli *et al.*, 2018).

Por otra parte, la combinación de dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) con dosis bajas de AAS (80-100 mg/día) también se ha mostrado superior al AAS solo para la reducción de un criterio de valoración compuesto —muerte, IAM, accidente cerebrovascular—, incluyendo una reducción del 23% de la mortalidad, en pacientes con enfermedad coronaria estable, aunque causa más hemorragias. En pacientes con fibrilación auricular, deberá utilizarse anticoagulación —anticoagulantes de acción directa o anti-vitamina K— asociada a la terapia antiagregante durante los primeros meses tras el infarto, con duración variable según se haya realizado intervencionismo con endoprótesis. Sin embargo, pasado un año, el paciente debe dejarse solo con la anticoagulación, pues se ha visto que su asociación con antiagregantes incrementa más el riesgo de sangrado de lo que reduce el de tromboembolismo.

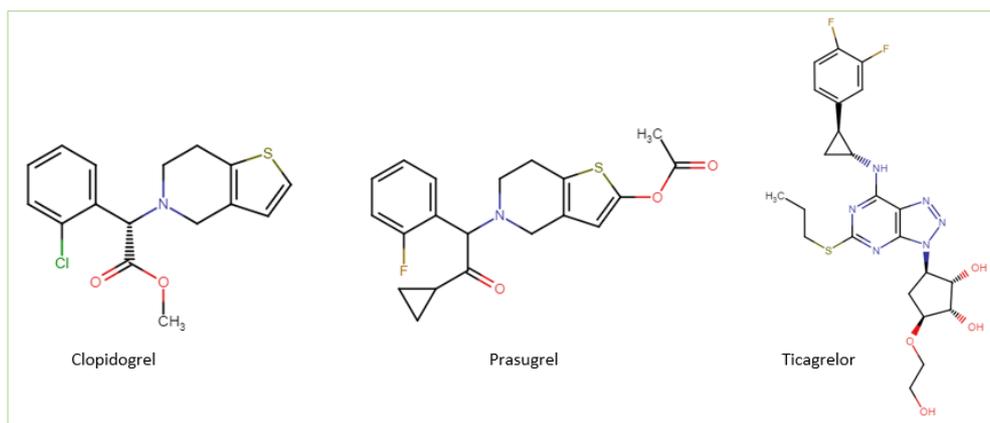
Estructuras químicas de los inhibidores de P2Y<sub>12</sub>.

Figura 6.

## 2. SINDROME CORONARIO CRÓNICO

El planteamiento general del tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica o angina de pecho estable, realizado en el ámbito **ambulatorio** (sin requerir ingreso hospitalario), implica necesariamente las **modificaciones terapéuticas en el estilo de vida** previamente mencionadas – en cuanto a tabaco, ejercicio, dieta, peso y estrés–, así como el **control de factores precipitantes** de la angina, como la anemia, insuficiencia cardíaca u otras enfermedades concomitantes. Requerirá también del uso de fármacos antiagregantes, antianginosos y vasculoprotectores y de procedimientos de revascularización.

*Grosso modo*, el tratamiento preventivo general de la enfermedad aterotrombótica se basa en la aplicación simultánea de diversas medidas farmacológicas y no farmacológicas que pretenden conseguir unos **objetivos biológicos** concretos, entre los que destacan: niveles de presión arterial < 130/80 mm Hg, concentración en sangre de colesterol-LDL < 70 mg/dl, de colesterol-HDL > 50 mg/dl, de triglicéridos < 150 mg/dl, niveles de glucemia preprandial de 90-130 mg/dl, de glucemia posprandial < 180 mg/dl y de HbA1c < 7% (Alegría *et al*, 2012).

Antes de comentar el tratamiento farmacológico específico de la angina estable, conviene recordar que serán la clínica del paciente, la respuesta al tratamiento médico y el resultado de las exploraciones realizadas en la evaluación

inicial —prueba de esfuerzo, estudios de imagen con estrés, función ventricular y coronariografía— los factores que determinen qué pacientes pueden beneficiarse de la **revascularización miocárdica**, bien sea la intervención coronaria percutánea (ICP) o la cirugía de derivación aortocoronaria (CDC). Dichos procedimientos se realizan en el paciente con angina estable con dos finalidades: mejorar el pronóstico y aliviar los síntomas.

La revascularización está indicada en varias situaciones: a) cuando no se controla adecuadamente con el tratamiento médico óptimo e interfiere con el estilo de vida del paciente; b) cuando las características clínicas y los resultados de las exploraciones realizadas indican una alta probabilidad de que exista una enfermedad coronaria grave (prueba de esfuerzo muy positiva, afectación del tronco principal de la coronaria izquierda, estenosis proximales de las tres arterias principales u otros datos que indican la existencia de una amplia extensión de miocardio viable isquémico); y c) en casos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 50%) y datos de riesgo moderado o la presencia de isquemia en la evaluación no invasiva. En todos estos casos la coronariografía debe revelar previamente una anatomía coronaria susceptible de revascularización y en la que se haya demostrado beneficio pronóstico en los estudios.

## Farmacoterapia específica

Además de uno o más de los fármacos mencionados en el apartado anterior para la minimización del riesgo cardiovascular (todos los pacientes estarán en tratamiento con al menos un **antiagregante y una estatina**), los tratamientos farmacológicos del paciente con angina se dividen en dos grandes grupos: los **fármacos vasculoprotectores**, que se aplican en todos los pacientes con cardiopatía isquémica crónica –con independencia de su sintomatología– para prevenir nuevos episodios, y los **fármacos antianginosos** propiamente dichos, que se aplican exclusivamente para el control sintomático rápido en las crisis de angina.

Cuando sobreviene una **crisis de angina**, normalmente por un esfuerzo físico, para su tratamiento sigue siendo insustituible en primera línea la **nitroglicerina** (Figura 7), cuyas peculiaridades de empleo deben explicarse con detalle a los pacientes: se les debe indicar que los usen al inicio de la angina o para la profilaxis de episodios anginosos cuando prevean que van a realizar una actividad que suele desencadenar angina. Se trata de un nitrato orgánico de acción corta que, al ser captado por las células de la musculatura lisa vascular, se transforma en nitritos orgánicos, y estos posteriormente en óxido nítrico (NO), el cual aumenta la producción de GMPc y da lugar a la relajación de la fibra lisa vascular y, con ello, a la vasodilatación. La vasodilatación de las arterias coronarias aumenta el aporte de O<sub>2</sub> y reduce la isquemia miocárdica, también por la reducción de la demanda de O<sub>2</sub> al reducir el trabajo cardiaco. Permite, además, una redistribución de la sangre en la masa muscular cardiaca, favorece la vasodilatación de vasos epicárdicos y arterias colaterales y aumenta el riego del subendocardio, región con mayor riesgo de necrosis.

Las formulaciones de nitroglicerina sublingual en comprimidos (Solinitrina® y Cafinitrina®, esta última en combinación con cafeína) y por pulverización (Trinispray®) proporcionan un alivio inmediato de la angina de esfuerzo (a los 1-3 min se inicia la acción terapéutica), más rápido con la formulación en spray. Al inicio de los síntomas agudos de la angina, el paciente debe sentarse —estar de pie promueve el síncope y estar acostado aumenta el retorno ve-

noso y la presión de llenado del ventrículo izquierdo, lo que puede agravar la isquemia— y tomar nitroglicerina (0,3-0,6 mg en comprimido por vía sublingual y no ingerido, o 0,4 mg en aerosol aplicado debajo de la lengua y no tragado o inhalado) cada 5 minutos hasta que el dolor desaparece o se ha tomado un máximo de 1,2 mg en 15 min. Si la angina persiste tras este periodo de tiempo debe buscarse asistencia médica.

Para el tratamiento agudo podría valorarse también otro nitrato, el **dinitrato de isosorbida** (IsoLacer®, comprimidos de 5 mg por vía oral), si bien tiene un inicio de acción ligeramente más lento que la nitroglicerina debido a la conversión hepática a mononitrato. El efecto del dinitrato de isosorbida puede durar ≤ 1 h si el medicamento se toma por vía sublingual o persistir durante varias horas si el medicamento se toma por vía oral.

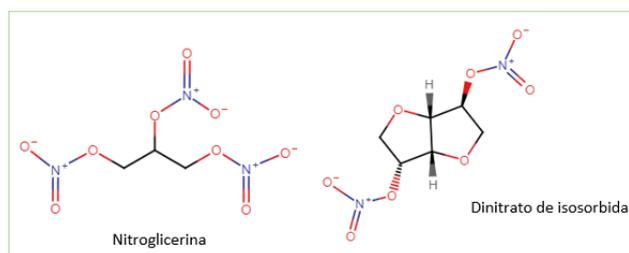


Figura 7. Estructura química de los nitratos indicados en el tratamiento de las crisis agudas de angina de pecho.

Por otro lado, en el **tratamiento crónico** –o de base– vasculoprotector de la angina la elección inicial del fármaco depende de la tolerancia esperada en función del perfil del paciente y de sus comorbilidades, de posibles interacciones farmacológicas con otros tratamientos, y de las preferencias del paciente tras ser informado de posibles efectos adversos. En general, cualquiera de las opciones buscará corregir los factores que producen el desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno en el miocardio a fin de reducir los episodios de angina y mejorar la tolerancia al ejercicio.

La recomendación más común en primera línea es la **monoterapia con betabloqueantes** con un efecto mantenido las 24 h del día, que en una mayoría de casos suele aportar un control suficiente (junto al uso de nitroglicerina de acción

rápida en crisis). Este grupo de fármacos reduce la angina<sup>11</sup> a través de una inhibición competitiva de los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes: disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión arterial, determinantes del consumo miocárdico de O<sub>2</sub>. De tal manera, incrementan el umbral de isquemia y retrasan la aparición de los síntomas; el paciente tolerará una mayor intensidad de esfuerzo físico y mejorará su calidad de vida. No se han establecido diferencias entre ellos y todos los betabloqueantes (propranolol, carvedilol, metoprolol, etc.) son en principio igual de eficaces en el tratamiento de la angina, debiendo ajustarse su dosis a una frecuencia cardíaca de 55-60 lpm en reposo.

No deben utilizarse los betabloqueantes en los pacientes con angina vasoespástica (*angina de Prinzmetal*, que aparece en reposo), dado que pueden incrementar el espasmo de las coronarias e incluso empeorar los síntomas: los receptores  $\alpha$  de las coronarias, no antagonizados por los receptores  $\beta$  bloqueados, pueden provocar espasmo en esas arterias. Los principales efectos secundarios de los betabloqueantes son fatiga, depresión, bradicardia, bloqueo cardíaco, broncoespasmo, vasoconstricción, hipotensión postural e impotencia.

En **asociación** con los betabloqueantes (si no es suficiente la monoterapia) pueden emplearse los **antagonistas de los canales de calcio**, si bien algunos pacientes pueden no tolerar la combinación debido a hipotensión. Los calcioantagonistas también podrían emplearse como **monoterapia** en primera línea en pacientes intolerantes a betabloqueantes o que continúan teniendo síntomas con ellos. En líneas generales, este grupo de fármacos permite mejorar la angina al producir vasodilatación periférica y de las arterias coronarias (reducen la vasoconstricción coronaria que aparece con el ejercicio), además de una reducción de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la contractilidad del ventrículo izquierdo, todo lo cual disminuye el consumo de O<sub>2</sub> del miocardio; el grado en el que predomina cada una de estas acciones depende del fármaco utilizado.

Puesto que no deprimen la contractilidad del corazón, pueden utilizarse, de ser necesario, en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Normalmente se prefieren los fármacos de tipo dihidropiridínicos o de 2ª generación (**amlodipino** y **nifedipino**), que permiten reducir la taquicardia refleja producida por los betabloqueantes cuando se combinan con éstos, si bien el valor clínico incremental de la asociación es incierto. Nifedipino, de vida media corta, debe evitarse en monoterapia, ya que la rápida vasodilatación puede desencadenar un estímulo simpático que incrementa el consumo miocárdico de O<sub>2</sub> y desencadena isquemia y angina; de hecho, en pacientes con IAM y disfunción ventricular se ha observado que nifedipino de acción rápida (disponible como Adalat®) puede aumentar la mortalidad. En cambio, amlodipino (Astudal®, Norvas® y EFG), de vida media más larga, y nifedipino si se administra en su formulación de liberación retardada (Adalat Oros® y Adalat Retard®) son eficaces en el control de la angina de pecho incluso en monoterapia, con escasos efectos adversos significativos.

También pueden emplearse los calcioantagonistas no dihidropiridínicos de vida media más larga, como **verapamilo** (Manidon®, Manidon HTA® y Manidon Retard®) o **diltiazem** (diversos medicamentos), aunque con ellos, y especialmente en la combinación con los betabloqueantes, habría que extremar las precauciones por el riesgo de un empeoramiento de insuficiencia cardíaca o de desarrollar bradicardia excesiva y/o bloqueo aurículoventricular; de hecho, estos fármacos están contraindicados en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En términos de eficacia antianginosa, verapamilo ha demostrado ser similar a metoprolol y superior en su comparación con atenolol en pacientes coronarios e hipertensos, en quienes incluso se relaciona con una menor incidencia de diabetes mellitus y de depresión. Por su parte, diltiazem tiene un mejor perfil de efectos adversos, por lo que tiene ciertas ventajas en el tratamiento de la angina de pecho.

<sup>11</sup> En pacientes con IAM reciente y aquellos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, los betabloqueantes han demostrado una reducción significativa de la mortalidad y/o eventos cardiovasculares. Sin embargo, el beneficio protector en

pacientes con arteriopatía coronaria sin IAM previo o sin insuficiencia cardíaca está menos establecida, sin evidencia procedente de ensayos controlados con placebo.

Por último, también se recomienda como primera elección la opción de combinar un betabloqueante con un **nitrato de acción prolongada** (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida), pues la asociación atenúa la taquicardia refleja producida por estos últimos. De igual modo, los nitratos podrían llegar a usarse en monoterapia de la angina de pecho, pero, por la ausencia de datos clínicos comparativos con otras opciones, suelen considerarse como terapia de 2ª línea para el alivio de la angina cuando la terapia inicial con un betabloqueante y/o un calcioantagonista no dihidropiridínico está contraindicada, es mal tolerada, o resulta insuficiente para un buen control. Los nitratos de acción prolongada son capaces de aliviar la angina, aumentar la tolerancia al ejercicio y retrasar la aparición del descenso del segmento ST, si bien su uso durante un periodo prolongado de tiempo provoca tolerancia y pérdida de eficacia, debiendo dejarse una ventana sin tratamiento de 12-14 h para evitarlo.

En el tratamiento de base a largo plazo, la nitroglicerina puede administrarse por vía oral o transdérmica a través de sistemas de parches de liberación retardada (Cordiplast®, Dermatrans®, Epinitril®, Minitran®, Nitroderm TTS®, Nitroplast® y Trinipatch®). La biodisponibilidad del dinitrato de isosorbida depende de la variabilidad interindividual en la conversión en el hígado y generalmente es menor que la biodisponibilidad de su metabolito activo mononitrato de isosorbida (Coronur®, Coronur Retard®, Dolak Retard®, Uniket®, Uniket Retard® y EFG), que es del 100%. La titulación de la dosis es esencial con todas las formulaciones para obtener el máximo control de los síntomas a una dosis tolerable. Los efectos secundarios más comunes con estos fármacos son hipotensión, dolor de cabeza y sofocos. Las contraindicaciones incluyen miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis valvular aórtica grave y uso conjunto con inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil y similares) o riociguat.

Con independencia de la estrategia terapéutica inicial, la respuesta a la terapia antianginosa debe ser reevaluada tras 2-4 semanas desde el inicio y, si la primera línea del tratamiento no es suficiente (casos refractarios), puede ser necesario complementarla con uno de los fármacos antianginosos por vía oral considerados en

**segunda línea.** En España están disponibles los siguientes:

- > **Ivabradina** (Corlantor®, Procorolan® y EFG): es un inhibidor selectivo y específico de la corriente If del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica del nódulo sinoauricular de Keith-Flack; da lugar a una disminución de la frecuencia cardiaca (bradicardia sinusal con reducción de unos 10 lpm) tanto en reposo como en esfuerzo sin afectar a la conducción auriculoventricular ni a la contractilidad del miocardio. Ha demostrado no ser inferior a atenolol o amlodipino para el tratamiento de la angina y la isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Se utiliza en dosis de 5 o 7,5 mg/12 h y, de ser necesario, puede asociarse a calcioantagonistas o betabloqueantes; en este último caso, debe vigilarse estrechamente para evitar bradicardia significativa.
- > **Ranolazina** (Ranexa®): es una piperazina de la que no se conoce por completo el mecanismo de acción, habiéndose planteado que inhibe selectivamente la corriente tardía de entrada de Na<sup>+</sup> en las células cardiacas y reduce los desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia: se cree que la reducción de la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> celular puede aumentar la relajación miocárdica y, con ello, reducir la rigidez diastólica de la cavidad ventricular izquierda. En diversos estudios ha demostrado ser eficaz en el control de la angina de pecho –reducción de la frecuencia de las crisis, del empeoramiento de la angina o de la intensificación de la farmacoterapia– sin afectar a la frecuencia cardiaca ni a la contractilidad del miocardio. Se puede agregar, incluso, como tercer fármaco a una combinación de un betabloqueante y un calcioantagonista si es necesario por persistencia de los síntomas con doble terapia o cuando la baja frecuencia cardiaca del paciente no permita incrementar la dosis del betabloqueante o del calcioantagonista no dihidropiridínico. No hay evidencia suficiente, en cambio, que apoye una eficacia significativa en pacientes con angina sometidos a ICP y con angina residual. Sus efectos secundarios incluyen mareos, náuseas y estreñimiento; además, aumenta el intervalo QTc del ECG y, por ello, debería usarse

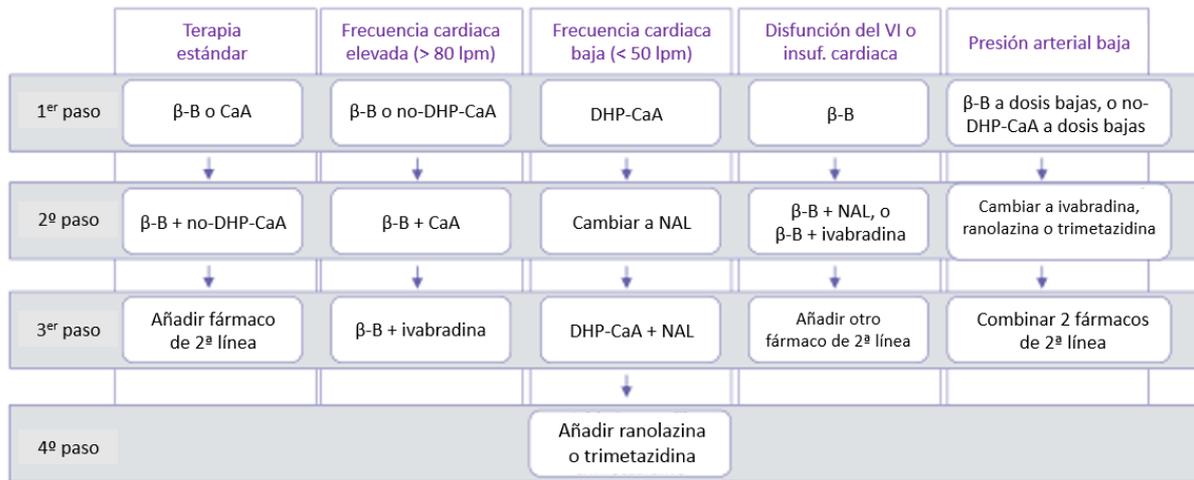
con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc.

- > **Trimetazidina** (Idaptan® y EFG): es un derivado de piperazina que parece tener efecto hemodinámico neutro, sin afectar a la frecuencia cardíaca ni a la contractilidad. Mediante la preservación del metabolismo energético de las células expuestas a hipoxia o isquemia, trimetazidina previene una disminución de las concentraciones de ATP intracelular, asegurando de esta manera el funcionamiento adecuado de las bombas iónicas y del flujo transmembrana de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , al mismo tiempo que se mantiene la homeostasis celular. Es decir, modifica el metabolismo del miocardio haciéndolo más resistente a la isquemia. La EMA confirmó que la combinación de trimetazidina (35 mg/12 h) con el betabloqueante atenolol mejora la isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo. Diversos estudios también han demostrado su eficacia, asociado a otros fármacos antianginosos, para reducir el número de episodios de angina de pecho y el uso de nitratos. Está contraindicado en la enfermedad de Parkinson y en trastornos del movimiento, como temblor, rigidez muscular, trastornos de la marcha, y síndrome de piernas inquietas.

Por el momento, ningún estudio aleatorizado ha evidenciado cuál es el fármaco o la combinación de fármacos óptima para iniciar el tratamiento antianginoso, pero los betabloqueantes o los calcioantagonistas se consideran como opciones preferentes para iniciar la terapia. Un meta-análisis de 46 estudios y 71 comparaciones de tratamientos apoyó la **combinación inicial de un betabloqueante y un calcioantagonista** como la mejor estrategia terapéutica, y

sugirió, además, que varios fármacos de segunda línea (nitratos de acción prolongada, ranolazina, trimetazidina, y, en menor medida, ivabradina) pueden resultar beneficiosos en combinación con un betabloqueante o un calcioantagonista como terapia inicial. No obstante, no existen datos sobre el impacto de estas combinaciones en la mortalidad y la morbilidad de la patología.

Finalmente, hay ciertos subgrupos de pacientes que requerirán un enfoque terapéutico específico (**Figura 8**). Por ejemplo, en el manejo de pacientes con bradicardia basal deben utilizarse fármacos que no disminuyan la frecuencia cardíaca, como amlodipino, ranolazina o trimetazidina; pueden utilizarse antes los betabloqueantes o los calcioantagonistas a baja dosis. En los pacientes con hipotensión arterial, debe darse prioridad a los fármacos que no afectan a la presión arterial, como ivabradina, ranolazina o trimetazidina. El enfoque para el tratamiento de pacientes mayores es esencialmente el mismo que para los más jóvenes: aunque muchas veces están infra-representados en los ensayos, todos los fármacos usados en pacientes más jóvenes son apropiados para el control de los síntomas de angina en adultos mayores, aunque éstos pueden experimentar más efectos secundarios (particularmente hipotensión con nitratos y bloqueantes de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y efectos del sistema nervioso central de los betabloqueantes), siendo posible que necesiten comenzar con dosis más bajas (Kuuti *et al.*, 2020).



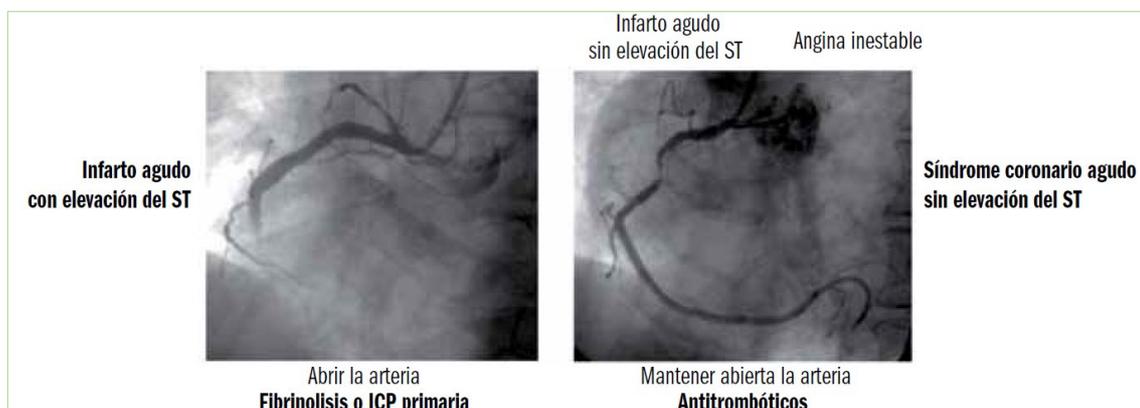
**Figura 8.** Estrategia terapéutica sugerida por la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento a largo plazo de pacientes con síndrome coronario crónico. Las recomendaciones son solo orientativas, dada la limitación de la evidencia con diversas combinaciones de fármacos y en algunas situaciones clínicas, debiendo adaptarse a las características y preferencias de los pacientes. Adaptada de (Kuuti *et al.*, 2020). β-B: betabloqueante; CaA: calcioantagonista o bloqueante de los canales de Ca<sup>2+</sup>; DHP: de tipo dihidropiridina; NAL: nitrato de acción larga; VI: ventrículo izquierdo.

### 3. SINDROME CORONARIO AGUDO

Lo más importante ante un episodio agudo de isquemia coronaria es que la persona acuda al hospital lo antes posible, siendo lo ideal que reciba atención médica en el transcurso de la primera hora desde el inicio de los síntomas, especialmente en casos de infarto agudo de miocardio. Si no fuera posible, en las siguientes horas desde que se produzca, se deberán aplicar tratamientos diversos que consigan reperfundir la zona isquémica. Estos pueden ir desde la trombólisis mediante fármacos fibrinolíticos intravenosos a la angioplastia primaria (recanalización mecánica con catéteres de la arteria obstruida), o incluso la cirugía cardiaca urgente. El objetivo básico y fundamental (Figura 9) es conseguir minimizar la pérdida de

músculo cardiaco y, con ello, conseguir que el paciente salve su vida y tenga la máxima capacidad funcional. Parece evidente que cuanto antes sea atendido y tratado el paciente, mayores posibilidades tiene de evitar daños definitivos.

Para todos los pacientes que sobreviven a un evento isquémico agudo, es crucial el **control de otros factores de riesgo cardiovascular** a fin de evitar las complicaciones a largo plazo: las medidas más importantes son dejar de fumar, controlar la presión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus. Parece que el cumplimiento del tratamiento médico de por vida reduce el riesgo de presentar un acontecimiento isquémico en el futuro en hasta un 80%.



**Figura 9.** Objetivos principales del tratamiento de las dos formas clínicas de SCA: con elevación del segmento ST (el clásico IAMCEST, por oclusión aguda de una coronaria principal) o sin elevación del ST (angina inestable o IAMSEST, típicamente producido por la oclusión incompleta de una coronaria con trombosis parcial). La estrategia terapéutica en ambos casos es diferente. ICP: intervención coronaria percutánea.

### 3.1. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)

El SCASEST es una enfermedad coronaria inestable propensa a las recurrencias isquémicas y otras complicaciones que pueden conducir a la muerte o al IAM a corto plazo. El manejo integral de cualquier paciente con SCASEST, con independencia del nivel de riesgo, busca evitar la propagación de la trombosis con **fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios**, a la vez que se trata la isquemia –corrección del desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de O<sub>2</sub>– con **fármacos antianginosos** y se estabiliza la subyacente placa aterosclerótica vulnerable con **estatinas**. Muchos casos también requieren revascularización por angioplastia percutánea o quirúrgica. Además, en un primer momento, el **alivio del dolor** es de suma importancia no solo por razones humanitarias, sino porque el dolor se asocia a la activación simpática que causa vasoconstricción y aumenta la carga de trabajo del corazón: a los pacientes cuyos síntomas isquémicos no remiten con nitratos y/o betabloqueantes, es razonable administrarles opiáceos por vía intravenosa mientras se espera a la coronariografía inmediata, con la desventaja de que la morfina podría ralentizar la absorción intestinal de los inhibidores plaquetarios orales; los AINES estarían contraindicados debido a su posible efecto protrombótico (Gómez *et al.*, 2012).

Como ya se ha sugerido, el tratamiento debe ajustarse al riesgo cardiovascular del paciente, de forma que cuanto mayor sea el riesgo más probable es que se beneficie del tratamiento antitrombótico intensivo o de la angiografía coronaria y la revascularización de rutina (si la anatomía coronaria es adecuada). Ese abordaje intensivo, que también parece preferible en pacientes de más de 75 años, produce una reducción del 20-40% del riesgo de isquemia recurrente e IAM, y una reducción de alrededor del 10% de la mortalidad. En todo caso, se acepta que todos los pacientes con SCASEST –con independencia del nivel de riesgo– deben recibir inmediatamente **antianginosos, antiplaquetarios y una estatina**.

### Farmacoterapia específica

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (Roffi *et al.*, 2015) orienta sobre el uso de los siguientes fármacos:

#### a) Fármacos antianginosos

Según se ha avanzado, la **nitroglicerina** es un dilatador venoso (a dosis bajas) y dilatador arteriolar (a dosis más altas) que puede evitar la recurrencia de la isquemia en pacientes con angina inestable, pero no se ha establecido si reduce el riesgo de IAM. Además de por vía sublingual, cuando el dolor es mantenido o recurrente, puede utilizarse la vía intravenosa (Solinitrina® y Solinitrina Fuerte®), que tiene mayor eficacia en el alivio de los síntomas y la regresión de la depresión del ST, y es de elección en pacientes con angina recurrente, hipertensión incontrolada o signos de insuficiencia cardíaca. Bajo una estrecha monitorización de la presión arterial, la dosis se aumentará gradualmente (desde 5-10 µg/min, aumentando de 10 en 10 µg/min) hasta que remitan los síntomas y, en pacientes hipertensos, hasta que la presión arterial se normalice, excepto cuando aparezcan efectos secundarios. Entre las reacciones adversas más frecuentes por el uso de nitroglicerina intravenosa destacan: cefalea, náuseas, mareo, hipotensión y taquicardia refleja. Aparte del **control de los síntomas**, no hay otras indicaciones para el tratamiento con nitratos.

Por otra parte, **se recomienda el tratamiento precoz con betabloqueantes para pacientes con síntomas isquémicos agudos** si no hay contraindicaciones<sup>12</sup>. La evidencia de los efectos beneficiosos de estos fármacos en los SCASEST deriva de un meta-análisis de 27 estudios que mostró que el tratamiento con betabloqueantes se asoció a una reducción relativa del riesgo del 13% en la mortalidad durante la primera semana tras el infarto de miocardio (Yusuf *et al.*, 1998). Un meta-análisis posterior, que incluyó datos de más de 73.000 pacientes, mostró una reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria del 8%, sin aumento de la incidencia de

<sup>12</sup> Algunos estudios demostraron que la administración de betabloqueantes no es beneficiosa en pacientes con SCASEST en las primeras 8 h del episodio isquémico.

*shock* cardiogénico (Chatterjee *et al.*, 2013). En cambio, en pacientes con riesgo elevado de *shock* debe evitarse la administración precoz de betabloqueantes si se desconoce la función ventricular; tampoco deben usarse en pacientes con síntomas relacionados con vasoespasmo coronario o que consuman cocaína (pues se puede favorecer el espasmo al dejar la vasoconstricción mediada por la actividad  $\alpha$  sin oposición por la vasodilatación mediada por la actividad  $\beta$ ).

Así, en pacientes normotensos puede administrarse, por ejemplo, metoprolol en una dosis inicial de 25-50/6-8 h por vía oral, aumentando la dosis hasta 100 mg/12 h según la respuesta clínica. En pacientes de alto riesgo, con taquicardia o con elevación de la presión arterial, el metoprolol puede administrarse inicialmente por vía intravenosa (3 bolos de 5 mg cada uno con 5 min de diferencia), tras lo que se iniciará la administración oral. Un objetivo razonable es que la frecuencia cardíaca sea de 50-60 lpm. Pueden utilizarse otros betabloqueantes como bisoprolol, atenolol, etc., si bien ninguno de ellos debe administrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión arterial, inestabilidad hemodinámica o bloqueo auriculoventricular avanzado. Otras patologías crónicas, como EPOC o la enfermedad vascular periférica, toleran los betabloqueantes sin problemas, por lo que pueden administrarse. La norma general recomienda continuar el tratamiento crónico con estos fármacos, excepto en pacientes con alto riesgo de mortalidad (clases 3 y 4 de la clasificación funcional de Killip).

En pacientes que no puedan usar los betabloqueantes o que presenten síntomas a pesar del tratamiento con nitroglicerina o con un betabloqueante, se pueden usar los **antagonistas del calcio**, concretamente los no dihidropiridínicos. El preferido es el diltiazem oral (30-90 mg/6 h o hasta 360 mg/24 h del preparado de larga duración), que reduce la incidencia de isquemia miocárdica y de recurrencia del IAM en pacientes con SCASEST. Diltiazem está contraindicado en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o con congestión vascular pulmonar y también debe evitarse su combinación con betabloqueantes, por el citado riesgo de acción sinérgica que puede deprimir la función sistólica del ventrículo y la

conducción en los nódulos sinusal y auriculoventricular. En caso de necesidad de asociación con un betabloqueante, se debe utilizar un derivado dihidropiridínico (amlodipino, nifedipino de larga duración). Los calcioantagonistas son especialmente útiles cuando existe espasmo coronario.

### b) Fármacos antiagregantes

En pacientes con SCASEST se debe administrar de forma aguda (lo más pronto posible) **AAS** a todo paciente sin contraindicaciones, con una dosis oral de carga de 150-300 mg (para pacientes no pretratados) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento seleccionada. Además, se debe añadir al AAS un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> y mantenerlo durante 12 meses (excepto cuando haya contraindicaciones como un excesivo riesgo de sangrado), periodo tras el cual se mantendrá solo el AAS –de por vida–, pues reduce el riesgo de muerte o IAM en aproximadamente un 50%.

En cuanto a la selección del **inhibidor de P2Y<sub>12</sub>**, hay que tener en cuenta las características del paciente, los costes y las propiedades de los fármacos:

- > Se recomienda ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguido de 90 mg/12 h), si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado-alto (por ejemplo, troponinas elevadas), incluso para los pretratados con clopidogrel; su contraindicación la constituyen los pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal. La combinación de ticagrelor y AAS redujo los acontecimientos isquémicos alrededor del 15% en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS, pero aumentó las hemorragias.
- > Prasugrel (dosis de carga de 60 mg, seguido de 10 mg/día) será de elección en pacientes que vayan a someterse a ICP, en quienes su combinación con AAS reduce los acontecimientos isquémicos en un 20% en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS (reducción del riesgo absoluto del 2,2%). No obstante, implica un aumento del riesgo de hemorragias, por lo que debe evitarse en pacientes con antecedentes de ic-tus, > 75 años y < 60 kg.

- > Clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg, seguido de 75 mg/día) será la alternativa para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral concomitante. La adición de clopidogrel al AAS disminuye un 20% (reducción del riesgo absoluto del 2,1%) el criterio de valoración compuesto por muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus; tal beneficio se aprecia desde las primeras 24 h del tratamiento y persiste durante los 12 meses del estudio, a pesar de un ligero aumento de las hemorragias.
- > Los pacientes con alergia/intolerancia al AAS deben tratarse solo con un inhibidor del receptor de P2Y<sub>12</sub>, el cual debe mantenerse durante toda la vida.

Cabe destacar que junto con la terapia antiagregante dual se recomienda coadministrar un **inhibidor de la bomba de protones** (por ejemplo, omeprazol) para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal, esto es, pacientes con historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de AINE/corticoides, o  $\geq 2$  de los siguientes factores: edad  $\geq 65$  años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori* o uso crónico de alcohol.

Por último, se dispone de los **antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa**, que bloquean la agregación plaquetaria en respuesta a todos los posibles agonistas, y son los antiagregantes más potentes que existen. Son tres fármacos de uso por vía parenteral: el abciximab (Reopro®, recientemente anulado por la AEMPS), es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal contra el receptor, la eptifibatida (Intergrilin®), un péptido, y el tirofibán (Agrastat® y EFG), una molécula peptidomimética. Reducen la incidencia de acontecimientos isquémicos recurrentes en pacientes con SCASEST a quienes se va a practicar una ICP, pero no en pacientes que reciben solo farmacoterapia. Solo se recomiendan en los pacientes con mayor riesgo trombótico, en los que durante la coronariografía se objective una carga trombótica elevada, o bien en situaciones de rescate. En esos pacientes, se empezará la infusión del fármaco en el mo-

mento de la angiografía (y no antes, por el mayor riesgo de hemorragia) y se mantendrá en las 12-24 h siguientes a la ICP.

### c) Fármacos anticoagulantes

Las guías clínicas recomiendan instaurar, en todos los pacientes salvo contraindicación, la anticoagulación al momento del diagnóstico de SCASEST, acorde con los riesgos tanto isquémico como hemorrágico de cada paciente. A diferencia del tratamiento antiplaquetario, que se mantendrá en el tiempo, la anticoagulación debe limitarse a la fase aguda del SCASEST.

Con independencia de la estrategia de manejo del paciente (en cuanto a fármacos antiagregantes y antianginosos usados), y especialmente en aquellos con alto riesgo de complicación hemorrágica con anticoagulantes, se aconseja el uso en primera línea de **fondaparinux** (Apixtra®, 2,5 mg/día vía subcutánea, durante 5 días máximo) por tener el perfil más favorable de beneficio-riesgo. Se trata de un derivado de polisacáridos sulfatados relacionado con la heparina, que inhibe de forma selectiva el factor Xa; es tan eficaz como la enoxaparina en la prevención de los acontecimientos isquémicos, pero con un 50% menos de episodios hemorrágicos importantes (2,2 vs. 4,1%), y no precisa ajuste de dosis ni monitorización. No produce trombocitopenia, pero su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos de  $\leq 50$  kg, y su administración aumenta la incidencia de trombosis relacionada con el catéter; por tanto, **en caso de que se vaya a practicar una ICP, se prefiere la administración de heparina** durante el procedimiento.

La **heparina** ejerce su efecto anticoagulante incrementando la velocidad de la acción de la antitrombina circulante, lo que impide que el trombo se propague, aunque no lisa los trombos existentes. Se demostró que la adición de heparina al AAS reduce la tasa de acontecimientos isquémicos en el hospital en un 33%. Puede administrarse en forma de heparina no fraccionada (HNF, bolo intravenoso de 60 UI/Kg, seguido de infusión continua de 12

UI/Kg/h<sup>13</sup> hasta revascularización o máximo de 48 h) o heparinas de bajo peso molecular, como la **enoxaparina** (Clexane®, Crusia®, Heparane®, Inhixa® y Enoxaparina Rovi®) (1 mg/kg/12 h, vía subcutánea) o la **dalteparina** (Fragmin®) (120 UI/kg/12 h, vía subcutánea). Estas últimas son fragmentos de HNF que presentan un efecto anticoagulante más predecible (por lo que tienen la ventaja de que no es necesario controlar su efecto anticoagulante), con una semivida más prolongada y menos probabilidades de causar trombocitopenia que la HNF. Se prefieren sobre la HNF en pacientes con SCASEST de alto riesgo de problemas isquémicos –son similares en los de bajo riesgo– y se mantendrán mientras el paciente esté hospitalizado, hasta un máximo de 8 días o hasta la revascularización.

La **bivalirudina** (Angiox® y EFG), un inhibidor directo de la trombina, se ha recomendado como anticoagulante alternativo para pacientes a quienes se va a practicar una ICP, pero no suele emplearse en el abordaje inicial de un SCASEST, pues no es tan eficaz como la HNF y la combinación de heparina y un inhibidor de la GP IIb/IIIa en la prevención de acontecimientos isquémicos. Tiene la ventaja de que causa menos episodios hemorrágicos importantes, y podría usarse en pacientes con SCA que presentan trombocitopenia inducida por heparina. Por último, hay que destacar que la adición de un nuevo **anticoagulante oral directo** (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán, edoxabán) a un único antiagregante plaquetario parece tener escaso efecto sobre las complicaciones cardiovasculares en pacientes con SCA (modesta reducción de episodios cardíacos adversos del 14%), pero sí aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragia (hasta 2,2 veces), por lo que no suelen usarse. Para una mayor información sobre el uso de estos anticoagulantes orales de acción directa, se recomienda consultar la revisión de (Cuéllar, 2016a).

## Revascularización

La revascularización coronaria en los SCASEST alivia los síntomas de angina persistente o recurrente (a pesar de la farmacoterapia óptima), acorta el ingreso hospitalario y mejora el pronóstico, previniendo la isquemia, especialmente de pacientes de alto riesgo, y mejorando la supervivencia. En general, su mayor beneficio frente a un enfoque conservador está bien definido en pacientes con SCASEST, por la disminución de la incidencia de IAM o muerte cardiovascular; alivia los síntomas en el 90% de los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico.

La indicación de una revascularización miocárdica y la elección del método más adecuado depende de muchos factores entre los que se incluyen el estado del paciente, comorbilidades y la determinación de la anatomía coronaria (extensión y gravedad de las lesiones). El **momento óptimo** para realizar tanto la angiografía como la técnica de revascularización viene definido sobre todo por la gravedad de los pacientes. Por su efecto en la reducción de la incidencia de acontecimientos cardíacos isquémicos, se acepta que pacientes con SCASEST y elevación de troponina cardíaca, de > 75 años edad o de alto riesgo para un evento posterior (con  $\geq 3$  variables de riesgo) deben someterse a una angiografía coronaria y, de ser posible, revascularización en las primeras 24-48 h. En pacientes de menor riesgo, el tratamiento invasivo en las 24 h siguientes al ingreso no es superior a su realización algo más tarde (60 h de mediana). Y en aquellos de bajo riesgo (niveles séricos normales de troponina, < 75 años y  $\leq 2$  variables de riesgo), se debe realizar una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta, practicando la angiografía coronaria y, en su caso, la revascularización, si el paciente presenta isquemia espontánea o provocable.

Si se opta por la **intervención coronaria percutánea** (ICP), la revascularización completa en una sola fase –con posible utilización de endoprótesis (*stent*) liberadoras de fármacos– es

<sup>13</sup> Se ajusta para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 1,5 a 2,5 veces por encima del control (es decir, 50-70 s). Debe controlarse frecuentemente el TTPa porque la respuesta

anticoagulante a una dosis habitual de HNF varía mucho de unas personas a otras.

preferible a la revascularización por etapas. Cuando sea más adecuada la **revascularización quirúrgica de derivación coronaria**, hay que tener en cuenta que los pacientes en tratamiento con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> deben suspender el

fármaco (5 días antes el clopidogrel o el ticagrelor y, al menos, 7 días para el prasugrel), a fin de permitir la desaparición del efecto antiplaquetario y el riesgo de hemorragia.

### 3.2. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)

En el tratamiento del SCACEST o IAMCEST, en que se produce una interrupción completa del flujo de sangre regional al miocardio por oclusión de una arteria coronaria epicárdica, la **rapidez en la aplicación de los cuidados** resulta crucial<sup>14</sup>. Se puede salvar una parte del miocardio –en proporción inversa a la duración y extensión de la isquemia– si se realiza una reperfusión lo más rápida posible (en un máximo de en 3-6 h desde la aparición de los síntomas), de lo que dependerá la mejora del pronóstico del paciente. Un diagnóstico rápido y una estratificación temprana del riesgo en pacientes con SCACEST son importantes para identificar a aquellos en que una intervención temprana puede aportar el máximo beneficio. Se ha identificado la edad avanzada, una clase Killip alta, la frecuencia cardíaca elevada, la presión sistólica baja y la localización anterior del infarto como los predictores independientes más importantes en cuanto al mal pronóstico de los pacientes.

Así pues, el tratamiento del SCACEST debe comenzar de forma óptima en el mismo momento del diagnóstico. Las directrices europeas vigentes (Ibañez *et al*; 2017), que se comentarán a continuación, establecen diferentes objetivos y recomendaciones según la fase que se considere: antes, durante o después del ingreso hospitalario.

En la **FASE PRE-HOSPITALARIA** el diagnóstico precoz pretende iniciar cuanto antes la terapia de reperfusión coronaria y evitar la parada cardíaca, que junto con la necrosis extensa del miocardio son las causas fundamentales de la morbimortalidad asociada al IAM agudo. La

primera hora desde el comienzo de los síntomas es la mejor oportunidad para salvar el miocardio con un tratamiento de reperfusión. Por ello, en esta fase se busca reconocer rápidamente los síntomas y solicitar atención médica, que debe contar con un desfibrilador para tratar las arritmias graves, activar el sistema de urgencias médicas y trasladar al paciente con rapidez a una unidad coronaria en la que se pueda realizar tratamiento de reperfusión (ICP o fibrinólisis primaria). Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología recogen un objetivo de tiempo medio entre el primer contacto médico y la reperfusión de  $\leq 90$  min (que pueden aumentar hasta  $\leq 120$  min en los pacientes que ingresan inicialmente en un hospital sin dotación de ICP<sup>15</sup>). Con el objetivo de minimizar los retrasos, si se espera que el tiempo de traslado del paciente al hospital sea largo ( $> 120$  min), es posible administrar tratamiento fibrinolítico sobre el terreno o durante el traslado en la ambulancia.

En un primer momento, el **alivio del dolor** es de suma importancia tanto por razones humanitarias como por el riesgo de activación simpática, que produciría vasoconstricción y aumento de la carga de trabajo del corazón. Los analgésicos más utilizados son los opiáceos intravenosos con ajuste de dosis (por ejemplo, morfina a dosis de 1-4 mg repetidos a demanda en 5-30 min para aliviar el dolor). En el primer contacto médico también se debe administrar **AAS** (162-325 mg masticables) y nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta 3 dosis) si se considera adecuado; la bradicardia es una contraindicación relativa para los nitratos, pues pueden agravarla. Además, se puede considerar la administración de un tranquilizante

<sup>14</sup> Se ha empleado la frase de "tiempo es músculo", referida a que los retrasos van en detrimento de la recuperación del miocardio y, cuanto más se tarde en reperfundirlo, más extensa será la zona necrótica. Así, importa más la rapidez en reperfundir el miocardio que el procedimiento por el que se consigue.

<sup>15</sup> En España, afortunadamente, la mayoría de las comunidades autónomas han organizado sus servicios hospitalarios para ofrecer la angioplastia o ICP primaria de manera ininterrumpida.

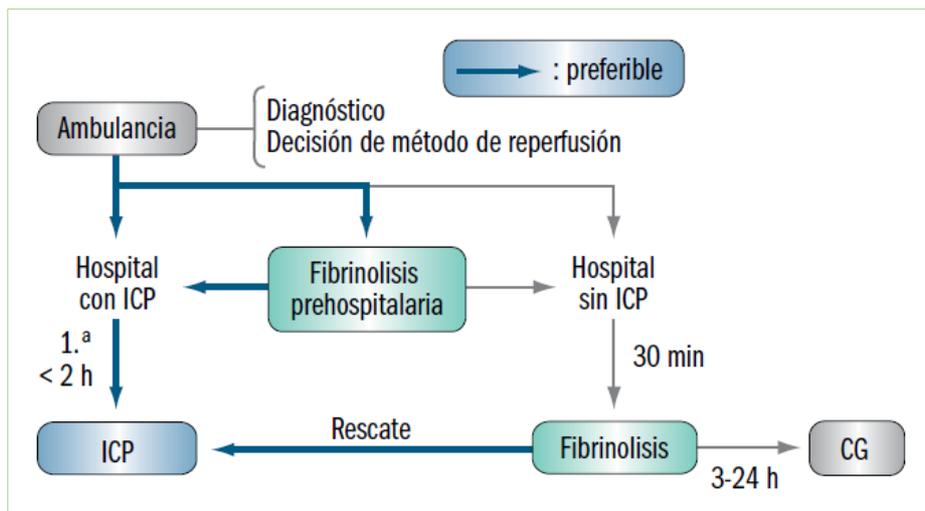
suave –normalmente una benzodiacepina– a los pacientes con ansiedad ante el dolor y las circunstancias que implica un IAM. El aporte de oxígeno solo está indicado para pacientes hipóxicos con una saturación arterial de O<sub>2</sub> de < 90%. El tratamiento pre-hospitalario antiagregante con ticagrelor no mejora la perfusión coronaria de los pacientes con un IAMCEST antes de la ICP.

La **FASE HOSPITALARIA** se inicia con la llegada del paciente al servicio de Urgencias, donde el objetivo primario será identificar la isquemia miocárdica aguda con rapidez, diferenciar entre SCACEST y SCASEST, y estratificar el riesgo del paciente (ECG, anamnesis, exploración física y biomarcadores séricos) para dirigir el tratamiento. El primer paso del mismo será la **reperusión coronaria**, siempre en las primeras 12 h tras el inicio de los síntomas y cuando se verifica la elevación del segmento ST del ECG. Se recomiendan dos métodos (**Figura 10**):

- > **ICP primaria:** la ICP rápida (< 90 min desde el primer contacto médico) es el **abordaje de elección** para los pacientes con IAMCEST siempre que se realice en los plazos establecidos (**Tabla 2**). Está indicada especialmente en los pacientes que presentan *shock* cardiogénico, dolor torácico presente o recurrente refractario a tratamiento médico, arritmias potencialmente mortales, pacientes reanimados tras una parada cardiaca con ECG compatible con IAMCEST o con insuficiencia cardiaca aguda grave independientemente del tiempo transcurrido. En comparación con la trombólisis, la ICP primaria consigue menos mortalidad precoz, reinfartos y hemorragias intracraneales. Se recomienda, de ser necesario, utilizar endoprótesis intracoronarias liberadoras de fármacos (*stents*) en lugar de la angioplastia con balón, mientras que la trombectomía sistemática no aporta beneficio, por lo que solo debe realizarse en casos muy seleccionados. Debe utilizarse la vía radial en lugar de la femoral, ya que produce menos hemorragias.
- > **Trombólisis:** la administración de farmacoterapia fibrinolítica está indicada **cuando la ICP se vaya a retrasar más de 120 min** y siempre durante las primeras 12 h desde el comienzo de los síntomas, si bien la amplia

disponibilidad de centros dotados de ICP ha reducido su frecuencia de uso. De forma óptima, se debería iniciar inmediatamente en el servicio de urgencias (o en la propia ambulancia, si es posible) a fin de reducir el tiempo puerta-pinchazo a < 30 min. No obstante, se encuentra contraindicada en casos de hemorragia activa o diátesis hemorrágica (excepto menstruación), ictus hemorrágico o isquémico en los 3 meses previos (excepto evento isquémico agudo en las 3-4,5 h previas), neoplasia intracraneal o medular, malformación arteriovenosa, sospecha o confirmación de disección de aorta o traumatismo craneal o facial cerrado en los 3 meses previos. Si fracasa la trombólisis, e incluso en los pacientes que se reperfundan con buenos resultados con este método, se recomienda el traslado rápido a un hospital donde se pueda realizar la angiografía y la **ICP de rescate** lo más pronto posible (en las primeras 3-24 h posteriores a la fibrinólisis), ya que así reduce el riesgo de isquemia recidivante, reinfarto, insuficiencia cardiaca, *shock* cardiogénico o muerte en aproximadamente un 35%.

En general, para la fibrinólisis se prefiere un régimen acelerado en perfusión endovenosa de **alteplasa** (Actilyse®), un activador del plasminógeno tisular de origen recombinante que activa el paso de plasminógeno a plasmina, la cual hidroliza las redes de fibrina que forman el trombo sanguíneo. Se administra conjuntamente con heparina intravenosa. El riesgo fundamental del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia, siendo la complicación más grave –a menudo mortal– de este tratamiento la hemorragia intracraneal, que acontece en un 0,5-1% de casos con los regímenes actuales; la edad avanzada (> 70-75 años), el sexo femenino, la hipertensión y las dosis relativas más altas de activadores del plasminógeno y heparina aumentan el riesgo de hemorragia intracraneal.



**Figura 10.** Recomendaciones de abordaje inicial del IAMCEST, o ante la sospecha del mismo. Con gran relevancia de la atención prehospitalaria, se recomienda la llamada inmediata a los servicios de emergencia locales (teléfono 112), en lugar de acudir al hospital por medios propios, llamar al médico de atención primaria o solicitar consulta con el cardiólogo. La disponibilidad o no de acceder a un hospital con capacidad de realizar angioplastia primaria (ICP) determina las decisiones a tomar. Las flechas en azul señalan la actuación aconsejada o preferible. CG: coronariografía; ICP: intervención coronaria percutánea.

**Tabla 2.** Resumen de los objetivos más importantes relativos al tiempo en el tratamiento de un IAMCEST. Adaptada de (Ibañez *et al*, 2017).

Intervalo	Objetivo de tiempo óptimo
Tiempo máximo desde el primer contacto médico hasta el ECG y el diagnóstico (el ECG debe interpretarse inmediatamente)	≤ 10 min
Máxima demora prevista entre el diagnóstico de IAMCEST y la ICP primaria – para escoger entre la estrategia de ICP primaria o fibrinólisis (si este plazo no se puede cumplir, debe considerarse la fibrinólisis con fármacos)	≤ 120 min
Máxima demora entre el diagnóstico de IAMCEST y el paso de la guía (reperusión) en pacientes que se presentan en un centro con ICP	≤ 60 min
Máxima demora entre el diagnóstico de IAMCEST y el paso de la guía en pacientes trasladados	≤ 90 min
Máxima demora desde el diagnóstico de IAMCEST hasta la administración de un bolo o infusión de fibrinólisis a pacientes que no pueden cumplir los plazos indicados para la ICP primaria	≤ 10 min
Máxima demora desde el inicio de la fibrinólisis hasta la evaluación de su efecto (éxito o fracaso)	60-90 min
Máxima demora desde el inicio de la fibrinólisis hasta la angiografía (si la fibrinólisis fue eficaz)	2-24 h

En líneas generales, el manejo inicial de los pacientes con IAMCEST debe incluir monitorización del ECG y reposo en cama durante 12 h o hasta que se alivie la isquemia y se establezcan los parámetros hemodinámicos. Deben ingresar en una UCI de coronarios, donde puedan detectarse y tratarse precozmente las arritmias mortales, frecuentes en las primeras horas, y otras complicaciones en fase aguda. Por lo general, las complicaciones del IAM agudo han

disminuido con la reperusión precoz y el tratamiento médico moderno, pero siguen siendo una causa importante de morbilidad que suele requerir un tratamiento urgente, a menudo quirúrgico. Tras 1-3 días, el paciente puede ser trasladado a una planta de hospitalización normal. Desde el principio debe realizarse un programa de rehabilitación cardíaca, con la educación sanitaria adecuada.

Como complemento de la reperfusión, y con independencia de la técnica empleada, en la fase aguda de un IAMCEST la anticoagulación y la terapia antiagregante dual son las piedras angulares del tratamiento antitrombótico, de forma similar a la estrategia usada frente al SCASEST. Así, se deben usar:

> **Fármacos antiagregantes.** Se administrará AAS (dosis de carga de 162-325 mg sin cubierta entérica) en todos los pacientes en el momento del ingreso, salvo contraindicación, continuando posteriormente y de forma indefinida con una dosis de AAS de mantenimiento diario (75-325 mg/día). Junto al AAS, se administrará un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> lo más pronto posible o cuando se realiza la ICP primaria (antes o en el momento de la intervención como tarde), con las mismas dosis de carga y mantenimiento ya indicadas; el tratamiento dual se mantendrá durante al menos 1 año. Se recomienda usar los fármacos más potentes, como prasugrel o ticagrelor, cuando el riesgo hemorrágico sea aceptable. Por el contrario, se prefiere el clopidogrel en pacientes con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio y en quienes se someten a trombólisis.

Otras alternativas de fármacos antiplaquetarios son: a) cangrelor, un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> de corta duración (semivida 3-6 min) y de administración por vía intravenosa (bolo de 30 µg/kg seguido de infusión de 4 µg/kg/min durante ≥ 2 h o hasta el fin del procedimiento), que presenta una acción de inicio/final rápido y es mejor que clopidogrel para prevenir los episodios isquémicos, aunque con un aumento del riesgo de hemorragias y mayor coste; y b) inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, los cuales pueden conseguir una actividad antiplaquetaria de inicio rápido de interés para prevenir y tratar las complicaciones trombóticas durante la ICP, pero su uso se limita a los casos con mayor carga trombótica.

> **Fármacos anticoagulantes.** Se recomienda la administración de un anticoagulante parenteral en el momento de presentación del IAMCEST: la heparina HNF intravenosa y la bivalirudina son igual de eficaces como so-

porte de una ICP con tratamiento antiagregante. Los anticoagulantes se suelen suspender tras una ICP no complicada. En caso de fibrinólisis, se puede utilizar la HNF, la enoxaparina o el fondaparinux.

Los pacientes con fibrilación auricular constituyen una excepción y requieren anticoagulación crónica, en su caso con warfarina o anticoagulantes de acción directa: puede utilizarse una pauta de terapia triple (warfarina + AAS + clopidogrel) durante un periodo breve de unos 6 meses, considerando como regímenes alternativos posteriores la combinación de warfarina más clopidogrel sin AAS, rivaroxabán en dosis bajas con un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> (sobre todo clopidogrel) sin AAS, o rivaroxabán en dosis muy bajas (2,5 mg/12 h) más un tratamiento antiagregante doble; estos últimos regímenes se asocian a menor tasa de sangrado, sin aumento de los episodios trombóticos.

Además de todo lo anterior, la evidencia respalda que un paciente que ha sufrido un IAMCEST inicie o mantenga, desde el ingreso hospitalario, el tratamiento de alta intensidad con **estatinas** (80 mg/día de atorvastatina o 20-40 mg/día de rosuvastatina). Para una adecuada prevención secundaria, también hay que iniciar durante el ingreso hospitalario el tratamiento con **betabloqueantes**, especialmente en pacientes con taquicardia e hipertensión arterial, con la misma pauta indicada en el SCASEST. Se recomienda evitarlos en quienes padezcan una insuficiencia cardiaca activa o *shock* cardiogénico, si bien en aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% tras la resolución de la insuficiencia cardiaca aguda puede ser preferible el bloqueo de receptores β con carvedilol.

Por otra parte, cuando no existen contraindicaciones (por ejemplo, hipotensión), en pacientes con un IAM anterior, disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca se debe empezar la administración de **inhibidores de ECA** (o bloqueantes del receptor de angiotensina II si no se toleran los IECA) en las primeras 24 h, comenzando con dosis bajas tituladas al alza según respuesta clínica. Pacientes con una insuficiencia cardiaca sintomática (fracción de eyección ≤ 40%) o diabetes son candidatos de adicionar posteriormente (a los 3-14 días) a su

tratamiento un antagonista de la aldosterona como eplerenona (25 mg/día) o espironolactona (12,5-25 mg/12 h).

Pasada la fase aguda, algunos pacientes que han padecido infartos complicados pueden requerir otros tratamientos: antiarrítmicos y desfibriladores implantados si la función ventricular queda comprometida; el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda con inhibidores angiotensínicos, betabloqueantes y diuréticos; anticoagulación si hay trombosis mural, dilatación ventricular, fibrilación auricular o antecedentes de tromboembolia en la fase aguda; e hipolipemiantes complementarios como fibratos o ácidos grasos  $\omega$ -3.

Finalmente, la **FASE POSHOSPITALARIA** requiere que el paciente sea estratificado en su

riesgo y su función cardiaca al alta (puede darse en 2-3 días en pacientes no complicados con una reperfusión adecuada) para definir el tratamiento posterior. Por lo general, al alta debe remitirse al paciente a una unidad de Prevención Secundaria Integral o rehabilitación cardiaca (si está disponible), donde realizará un programa de ejercicio físico progresivo y se completará el control de los factores de riesgo. La educación sanitaria que debe realizarse en este momento tendrá como objetivo conseguir que el paciente mantenga los hábitos saludables, incluida la práctica regular de ejercicio, a lo largo de toda su vida. Así pues, las recomendaciones de tratamientos crónicos y de cambios terapéuticos en el estilo de vida son las mismas que para pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

## PREVENCIÓN

Habida cuenta del impacto socio-sanitario y económico que se asocia con las enfermedades cardiovasculares y, en particular, con la cardiopatía isquémica en sus distintas formas de presentación, gran parte de los esfuerzos del sistema sanitario se orientan a potenciar la concienciación de la sociedad en una prevención cardiovascular primaria y para, una vez ha ocurrido un evento isquémico a nivel cardiaco, minimizar el riesgo cardiovascular a fin de prevenir recurrencias de los mismos, sus complicaciones y la morbimortalidad asociada. Conviene subrayar que, en la actualidad, gracias a las mejoras en los tratamientos médicos y en las técnicas de revascularización arterial, se consigue en muchos casos atenuar el daño miocárdico tras un evento coronario agudo, de forma que la mayoría de pacientes podrá volver a realizar una vida relativamente normal en un plazo breve de tiempo, pudiendo reincorporarse a su actividad diaria y laboral en un plazo medio de unas 4 semanas (con obvias excepciones individuales). Así pues, la educación sanitaria y prevención secundaria tras un primer evento cobran, si cabe, una mayor importancia.

Para identificar y comprender mejor cuáles son las medidas preventivas más eficaces y el motivo de su eficacia, se requiere tener presente dos aspectos tratados en apartados anteriores: la etiopatogenia de la cardiopatía isquémica y sus factores de riesgo (y la influencia de los mismos sobre la enfermedad aterosclerótica). Aunque en el epígrafe sobre Tratamiento se han mencionado cuáles son las medidas terapéuticas que permiten la **modificación del riesgo cardiovascular**, en línea con el *Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles 2013-2020* de la OMS, podemos resumir las principales estrategias preventivas de la cardiopatía isquémica en las siguientes medidas:

- > Dejar de fumar y reducir el consumo excesivo de alcohol.
- > Controlar las cifras de presión arterial.
- > En pacientes diabéticos, monitorizar el tratamiento para controlar las cifras de glucemia.

- > Alcanzar un peso corporal ideal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ), evitando el sobrepeso y la obesidad.
- > Reducir los niveles de colesterol sanguíneo (hasta  $cLDL < 100 \text{ mg/dl}$ , o incluso  $< 70 \text{ mg/dl}$  en algunos casos).
- > Llevar una dieta variada y sana (por ejemplo, la dieta mediterránea), que incorpore una mayor cantidad de fruta, verduras y pescado, reduciendo en la medida de lo posible los alimentos con elevado contenido en grasas (sobre todo, saturadas o *trans*) y el consumo de sal y azúcar.
- > Evitar una vida sedentaria y realizar regularmente un ejercicio físico moderado –preferentemente aeróbico–, que contribuye decisivamente a controlar otros factores de riesgo (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia) e incluso a mantener el tono muscular, también del miocardio. Existen, a este respecto, programas de rehabilitación cardíaca cuyo fundamento es la realización de ejercicio físico controlado, dirigido especialmente a pacientes con antecedentes de SCA.
- > Asegurar un alto nivel de adherencia al tratamiento farmacológico antianginoso, antiagregante y/o anticoagulante prescrito tras un primer evento isquémico. También se debe cumplir adecuadamente, en su caso, la farmacoterapia antihipertensiva, antidiabética o hipolipemiente.

- > Aprender a controlar el estrés y la ansiedad.

Por último, hay que recordar también que, ante la situación de crisis sanitaria motivada durante el año 2020 por la pandemia mundial de COVID-19, la evidencia emergente ha demostrado que las personas con patologías crónicas subyacentes, incluidas las cardiovasculares, se encuentran en una situación más vulnerable para sufrir complicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Es obvia, por tanto, la importancia de una adecuada prevención. La Federación Mundial del Corazón (*World Heart Federation*, WHF) ha advertido del riesgo de que los pacientes con enfermedades cardíacas eviten o retrasen la visita a sus controles médicos de rutina o, en su caso, a los servicios de emergencia de los hospitales, por el miedo al contagio. A este respecto, la WHF recuerda que los riesgos de sufrir un ataque de isquemia o un infarto sobrepasan claramente a los riesgos de contraer la infección por SARS-CoV-2, de manera que se deben cumplir las revisiones necesarias; a pesar de que la implantación de la telemedicina pueda ayudar en ciertas situaciones, no debe sustituir a las visitas regulares al médico especialista.

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con mieloma múltiple. Teniendo en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión y el hecho de que la práctica totalidad de medicamentos empleados en su tratamiento son calificados como de uso –y dispensación– hospitalario, la figura del farmacéutico especialista a nivel de hospital cobra una especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso farmacoterapéutico, desde la contribución a la selección del régimen y pauta de tratamiento óptimos hasta la monitorización del paciente para evaluar ajustes posológicos y de tratamientos concomitantes (Fajardo *et al.*, 2016).

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica. Si se tienen en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión y el hecho de que la mayoría de pacientes que han sufrido un evento isquémico van a estar en tratamiento crónico ambulatorio (a pesar de que los eventos agudos requieran ingresos hospitalarios) con varios medicamentos de dispensación a nivel de oficina de farmacia, la figura del farmacéutico comunitario cobra especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico, en la promoción de la prevención –primaria y secundaria– de los principales factores de riesgo y en la detección de signos de alerta para un diagnóstico precoz.

Atendiendo al hecho de que cada día más de 2,3 millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. En definitiva, la

oficina de farmacia constituye un establecimiento sanitario accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicado capaz de suministrar una información rigurosa, de ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad, y de promover un mejor uso de los medicamentos a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento de base de la cardiopatía isquémica y en el control de los factores de riesgo, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

En ese contexto, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico comunitario para los pacientes y ciudadanos permite que pueda ejercer una labor sanitaria proactiva a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. Con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y hospitalaria, se pueden identificar varias **vías asistenciales** de actuación para con los pacientes con cardiopatía isquémica activa o antecedentes de la misma.

### I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Sin duda alguna, la medida global más eficaz y eficiente desde la perspectiva de salud pública en el ámbito de cualquier enfermedad cardiovascular es la prevención primaria, esto es, la actuación sobre los factores de riesgo modificables antes de que se produzca un primer evento. A este respecto, el farmacéutico comunitario está en una posición privilegiada para transmitir a pacientes y ciudadanos una información veraz –con rigor científico pero en un lenguaje adaptado al nivel sociocultural del receptor– sobre el riesgo cardiovascular y consejos sobre las distintas medidas profilácticas y modificaciones saludables del estilo de vida consignadas en el apartado previo sobre **Prevención**.

Cabría destacar, entre ellas, la conveniencia del abandono del hábito tabáquico y del consumo excesivo de alcohol, la realización de ejercicio

físico moderado y regular, llevar una dieta variada y sana (siendo la dieta mediterránea un modelo idóneo), evitar el sobrepeso y controlar periódicamente parámetros ligados al mantenimiento de la salud cardiovascular: presión arterial, glucemia y colesterolemia. Es crucial explicar el porqué de cada medida de ayuda para que los pacientes (y sus cuidadores, dado el caso) la acepten y la apliquen racionalmente.

No menos importante es reincidir en la formación sobre tales medidas ante un paciente que ha sufrido un evento de cardiopatía isquémica aguda o que presenta un síndrome coronario estable, a fin de prevenir recurrencias y reducir las complicaciones y mortalidad asociadas (prevención secundaria). Habida cuenta de que la deambulación y el alta tempranas son la mejor opción para pacientes sin complicaciones que han sufrido eventos coronarios agudos, el tiempo disponible para promover la prevención secundaria es muy corto, por lo que es muy importante la estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios responsables de la asistencia a estos pacientes.

A la hora de afrontar la recuperación de un SCA, como un infarto de miocardio, es importante transmitir, con la sensibilidad adecuada, que se trata de un proceso que requiere un tratamiento farmacológico múltiple y crónico, en el que una estrecha adherencia es fundamental, pero que no impide que los pacientes lleven una vida prácticamente normal (aunque con algunas limitaciones de actividad física).

En todos los casos, el farmacéutico puede y debe aportar a los pacientes información relevante sobre: a) los medicamentos usados en el tratamiento antianginoso y en el control de los factores de riesgo (estatinas, betabloqueantes, nitratos, antihipertensivos, antidiabéticos, antiagregantes, anticoagulantes): incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida.

Además, conviene transmitir a los pacientes otros aspectos importantes relacionados con su patología, de vertiente más social. Por ejemplo, se debe recordar que la normativa vigente en España (RD 1598/2004) no permite la conducción de vehículos en las primeras 4 semanas tras un SCA o una angioplastia coronaria, ampliándose ese periodo hasta los 3 meses posteriores a una cirugía de derivación arteri coronaria (*bypass*). También se puede orientar a los pacientes a que se enrolen en asociaciones de pacientes, como es el caso de Cardioalianza (<https://cardioalianza.org/>), la principal asociación española de pacientes del corazón, que normalmente cuentan con puntos de atención especializados dedicados a mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas con ECV.

## II. Detección precoz y diagnóstico temprano

En línea con el apartado anterior, en aras de una adecuada prevención, el farmacéutico puede contribuir al control de los factores de riesgo mediante ciertas determinaciones de parámetros biológicos susceptibles de llevarse a cabo en el ámbito de la farmacia comunitaria, que permitirán identificar personas –sintomáticas o no– que tengan un alto riesgo cardiovascular o no estén adecuadamente controladas, a fin de asesorarlas de forma individualizada sobre la adopción de medidas eficaces de control. En su caso, se puede proceder también con su derivación a la consulta médica de Atención Primaria o directamente al servicio de Urgencias en caso de detectar signos de alerta.

Las actuaciones dirigidas a una detección precoz serían las siguientes:

- Conocimiento y revisión del historial de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (en especial, diabetes tipo 2) diagnosticadas previamente y del estado de su tratamiento.
- Determinación de la glucemia y de la colesterolemia, mediante sencillas pruebas analíticas.
- Determinación del IMC a través de la medida de peso y altura.
- Determinación de la tensión arterial. Para una mayor información sobre la técnica y la conveniencia de recomendar la *Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial (AMPA)*,

se puede consultar la sección específica en (Cuéllar, 2016b).

- Detección de –y lucha contra– los estilos de vida no saludables: inactividad física, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, consumo de drogas y tóxicos, o dieta inapropiada (exceso de calorías, grasas o sal). En este punto, se puede aportar un asesoramiento específico sobre las posibles medidas farmacológicas para la deshabituación tabáquica.
- Vigilancia estrecha del consumo de medicamentos y otros productos por mujeres embarazadas.

Según se ha indicado en el apartado de Tratamiento, en los casos de SCA (y, especialmente, de IAMCEST), resulta fundamental minimizar el tiempo hasta que se recibe la atención médica, facilitando un diagnóstico lo más precoz posible. Puesto que el máximo retraso hasta la reperfusión de un paciente viene determinado por el tiempo que tarda el paciente en llamar para pedir ayuda, el farmacéutico puede contribuir a su minimización ante pacientes que puedan presentarse en la farmacia aquejados de alguno de los **signos de alarma** sugerentes de un infarto de miocardio o ataque cardíaco:

- > Dolor fuerte u opresión en el pecho o en la espalda entre los hombros, o bien en otras zonas de la parte superior del cuerpo (brazos, cuello, mandíbula, parte superior del estómago). La severidad del dolor puede variar e incluso empeorar: si aparece u ocurre con más frecuencia o en estado de reposo, puede ser indicativo de isquemia aguda. Ante la duda, todo dolor torácico debe ser evaluado por un médico.
- > Falta de aliento.
- > Sudoración fría repentina.
- > Cansancio inusual o inexplicable.
- > Sensación de mareo o aturdimiento.

Frente a cualquiera de esos supuestos, la actuación del farmacéutico será la de remitir al paciente al servicio de Urgencias del hospital más próximo para una atención especializada.

Cuando no sea posible disponer de ayuda especializada a tiempo, cabría una **intervención de emergencia**. En algunas ocasiones, la oficina de

farmacia es el destino provisional de pacientes que han experimentado crisis cardiovasculares espontáneas en plena calle o en un domicilio próximo, y al que se recurre si no es posible disponer inmediatamente de una atención médica específica de urgencia. A fin de afrontar esas situaciones, como profesional sanitario, siempre es positivo manejar conocimientos de la técnica de **reanimación cardiopulmonar** (RCP) para actuar ante una posible parada cardíaca, que puede ocurrir en cualquier lugar y situación, mayoritariamente lejos de un hospital. Las posibilidades de supervivencia de una persona en parada cardiorrespiratoria aumentan en un 70% si se actúa antes de que lleguen los equipos de emergencias, a poder ser durante los 4 primeros minutos.

Tras **reconocer** que un paciente ha sufrido una **parada cardíaca** (pérdida del conocimiento, desmayo, inmovilidad y ausencia de respiración y de respuesta a palabras/estímulos físicos), lo primero que se debe hacer es avisar al número de emergencias (llamando al 112), para seguidamente iniciar un masaje cardíaco. En líneas generales, éste se realiza solo con las manos: colocando al paciente boca arriba sobre el suelo con brazos y piernas alineados sobre una superficie rígida y con el tórax al descubierto, hay que situarse de rodillas en el suelo con los brazos extendidos (sin doblar los codos) y comenzar a comprimirle el centro del pecho con ambas manos entrelazadas a un ritmo de 100-120 compresiones por minuto; idealmente, se hará bajar el tórax 5 cm en cada compresión. Tras varios minutos de masaje cardíaco, puede iniciarse la ventilación (el *boca a boca*), para lo cual se debe tapar la nariz del paciente e insuflarle aire en la boca a un ritmo de 2 ventilaciones por cada 30 compresiones; puede comprobarse si la maniobra está siendo efectiva si el pecho se eleva. Es conveniente que varias personas se alternen en la maniobra para mantener un ritmo constante, y no interrumpir el ciclo hasta que el paciente recupere la respiración de forma espontánea o hasta que lleguen los servicios de emergencias.

Adicionalmente, la desfibrilación también puede usarse en casos de parada cardiorrespiratoria en un paciente inconsciente. En muchos lugares públicos, incluyendo algunas oficinas de farmacia, existen desfibriladores externos automáticos (DEA) que permiten su uso en

emergencias sin necesidad de personal sanitario especializado. Reconocen la arritmia y proporcionan instrucciones precisas de cómo proceder por medio de una locución. El proceso consiste en colocar unas pegatinas en el pecho del paciente y esperar a que el aparato indique si hay que realizar o no una descarga. En caso afirmativo, es importante no tocar al paciente y confirmar la descarga en el botón correspondiente. Y, a continuación, reanudar el masaje cardiaco hasta que lleguen los servicios de emergencias.

### III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez establecido el diagnóstico de cardiopatía isquémica y el tratamiento por el cardiólogo, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes en los casos de SCA, como, con igual o mayor relevancia, en el ámbito comunitario para pacientes con angina estable o recuperados tras un SCA. Conviene recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no solo la medicación prescrita frente al problema cardiaco, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento prescrito en el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Para ello, hay que averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial, como puede ser el embarazo o lactancia. Si es la primera vez que el paciente va a utilizar un medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es

su correcto proceso de uso. Si no fuera la primera vez (dispensación de continuación), el farmacéutico evaluará si dicho medicamento está siendo eficaz y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Como en tantas enfermedades que requieren tratamiento crónico, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia en la cardiopatía isquémica. Si bien los pacientes que han sufrido un SCA suelen cumplir adecuadamente los tratamientos en las etapas inmediatamente posteriores al evento isquémico (son conscientes de la gravedad de la enfermedad y del riesgo de recurrencia y mortalidad), la **promoción de la adherencia** a los tratamientos de base en la prevención secundaria posterior, o también de la angina de pecho estable, es una de las facetas que pueden reforzarse desde la farmacia comunitaria. Las estrategias para asegurar que el paciente se involucre voluntariamente en su tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

A este respecto, los pacientes con cardiopatía isquémica en tratamientos crónicos –particularmente, aquellos de edades avanzadas– pueden beneficiarse de la realización de un **servicio personalizado de dispensación** (SPD) en la farmacia comunitaria, empleando dispositivos que permiten una adecuada distribución de los

medicamentos para su administración en el horario adecuado. La revisión sistemática de estos dispositivos por el farmacéutico puede facilitar el control de la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, la mejora de éste.

Por otra parte, tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los tratamientos antianginosos y vasculoprotectores<sup>16</sup> revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica. Además, mediante una actitud vigilante, la detección precoz desde la oficina de farmacia de los signos y síntomas que acompañan a una posible refractariedad a una línea de tratamiento (dolor torácico con un menor nivel de actividad física, alteración de parámetros biológicos, etc.) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Dentro de la labor asistencial farmacéutica en relación con los medicamentos usados en cardiopatía isquémica, un aspecto de especial relevancia desde una perspectiva de la salud pública es **combatir algunos tópicos erróneos** que se manejan habitualmente en la población e incluso inundan las redes sociales, como, por ejemplo, los siguientes:

- Uno de los más comunes es considerar que el ácido acetilsalicílico es un remedio antiguo y que, por tanto, está superado. Nada menos cierto: diversos estudios controlados y meta-análisis han demostrado que el AAS

es uno de los fármacos más eficaces en la prevención de nuevos episodios de isquemia coronaria y, además, reduce el riesgo de otros eventos vasculares, sobre todo de ic-tus.

- Puede plantearse por los pacientes que, dado que el AAS es tan importante para la prevención secundaria de eventos coronarios, podrían usarse dosis mayores que las normalmente prescritas (75-100 mg/día) para alcanzar una mayor protección. Esto también debe ser desmentido, en base a que el efecto antiagregante plaquetario, en que se basa la utilidad profiláctica del AAS en cardiopatía isquémica, se manifiesta especialmente con dosis inferiores a 300 mg/día y, sobre todo, las complicaciones hemorrágicas son notablemente inferiores a las que se asocian al empleo de dosis mayores.
- Es bastante corriente entre pacientes con antecedentes de patología coronaria la creencia de que llevar permanentemente un parche de nitroglicerina (en ocasiones, incluso están convencidos de que hay que llevarlo justo encima del corazón) les protege de futuras complicaciones. Se trata de un error de concepto, ya que la nitroglicerina no tiene efecto preventivo, sino únicamente antianginoso en ataques agudos.

Por último, conviene recordar y tener presente algunos **conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los tratamientos** más comúnmente empleados en cardiopatía isquémica, entre los que podemos destacar:

- > El clopidogrel es un profármaco que se metaboliza por la vía del citocromo P-450 para convertirse en su forma activa. Algunos polimorfismos genéticos, presentes en el 15-20% de las personas, enlentecen el metabolismo del profármaco y disminuyen el grado de inhibición plaquetaria. Los inhibidores de la enzima CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, ketoconazol, fluoxetina, etc.) no deberían administrarse junto con clopidogrel, pues pueden reducir

<sup>16</sup> Para todo ello, además de lo especificado en este artículo y de la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre

aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la **base de datos BOT PLUS**, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

su efecto antiplaquetario, si bien no se han observado claras repercusiones clínicas.

- > Otro antiagregante plaquetario, ticagrelor, también se metaboliza por el citocromo P-450 hepático, en su caso por la isoenzima CYP3A; en consecuencia, no debe ser empleado junto con inhibidores (antifúngicos azólicos, claritromicina, ritonavir, etc.) o inductores potentes (carbamazepina, hipérico, rifampicina, fenitoína, etc.) de dicha isoenzima.
- > No debe recomendarse la utilización de sildenafil y otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (tadalafilo, vardenafilo) en pacientes coronarios con disfunción eréctil que están en tratamiento con nitratos o nitroglicerina transdérmica; los nitratos no se administrarán en las 24 h siguientes al uso de sildenafil o vardenafilo, o en las 48 h posteriores al uso de tadalafilo. También está contraindicado su uso en pacientes con tensión arterial baja, ya sea espontánea o inducida por fármacos.
- > En pacientes con angina estable en tratamiento con betabloqueantes, la interrupción

de los mismos debe realizarse de forma progresiva –no brusca– para evitar efecto rebote. Lo mismo ocurre con los nitratos orgánicos de acción larga.

- > El tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico y estatinas debe administrarse de por vida. Es un error suspenderlos (salvo por intolerancia o indicación del médico), incluso aunque se alcancen niveles de colesterol normalizados. No se deben interrumpir dichos tratamientos sin que lo indique el médico.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Abrams J.** Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med.* 2005; 352(24): 2524-33. DOI: 10.1056/NEJMcp042317.
- **Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero E, Alegría Barrero A.** Terapéutica de la cardiopatía isquémica. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 267-282.
- **Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S et al.** Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 915-21.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Hipertensión arterial. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(363): 344-76.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ictus. *Panorama Actual Med.* 2016a; 40(398): 976-91.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Insuficiencia cardíaca. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(387): 749-74.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Prevención del riesgo cardiovascular. *Panorama Actual Med.* 2016b; 40(391): 142-65.
- **Fundación Española del Corazón (FEC).** Cardiopatía isquémica. 2018. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html>.
- **Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, González Sicilia C, Panadero Carlavilla FJ.** Infarto de miocardio. *Panorama Actual Med.* 2012; 36(351): 131-8.
- **Ibañez B, James S, Agewal S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al.** Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardio.* 2017; 70(12): 1082.e1-1082.e61.
- **Kuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al.** 19 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020; 41(3): 407-77.
- **Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S.** A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 16812-23. DOI: 10.1002/jcp.28350.
- **Mateos Sánchez P, Espada Ibañez I.** Deshabitación tabáquica. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(429): 1362-70.
- **Moreu-Burgos J, Macaya-Miguel C.** Fisiopatología del miocardio isquémico. Importancia de la frecuencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2007; 7(4): 19-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(07\)75772-2](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(07)75772-2).
- **National Institutes of Health (NIH).** National Heart, Lung and Blood Institute. Coronary Heart Disease. 2019. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/coronary-heart-disease>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Enfermedades cardiovasculares. 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- **Rodríguez Pardial L.** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En: *Módulo 3: Aterosclerosis y enfermedad coronaria. Diploma Universitario en Prevención Cardiovascular y Enfermedad Coronaria para Atención Primaria.* Editorial Médica Panamericana. 2019. Disponible en: [https://aula.campuspanamericana.com/\\_Cursos/Curso01244/Temario/M3T4/M3T4-Texto.pdf](https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01244/Temario/M3T4/M3T4-Texto.pdf)
- **Roerecke M, Rehm J.** Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med.* 2014; 12: 182. DOI: 10.1186/s12916-014-0182-6.
- **Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al.** Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(12): 1125.e1-1125.e64.
- **Rosen SE, Henry S, Bond R, Pearte C, Mieres JH.** Sex-Specific Disparities in Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17(8): 49. DOI: 10.1007/s11883-015-0523-8.
- **Shah N, Kelly AM, Cox N, Wong C, Soon K.** Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(10): 955-60. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.
- **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2019; 40(3): 237-69.
- **Tibaut M, Mekis D, Petrovic D.** Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2017; 14(3): 150-9. DOI: 10.2174/1871525714666161216100553.
- **Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al.** 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- **Wayne TF Jr, Saha SP.** Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21(1): 1. DOI: 10.1007/s11886-019-1086-z.
- **Wayne TF Jr.** Ischemic heart disease and the Mediterranean diet. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(6): 491. DOI: 10.1007/s11886-014-0491-6.
- **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71(19): e127-248.
- **Yusuf S, Wittes J, Friedman L.** Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. *JAMA.* 1988; 260: 2088-93.