

Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Volumen
Volume **6**

Número
Number **1**

Enero-Abril
January-April **2003**

Artículo:

**Tratamiento actual de la arteriopatía
periférica aterosclerótica**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Tratamiento actual de la arteriopatía periférica aterosclerótica

Mateo Porres Aguilar,¹ Leopoldo Enrique Gatica Galina,¹ Mateo Porres Muñoz²

RESUMEN

La arteriopatía periférica aterosclerótica se define como una manifestación importante de aterosclerosis sistémica, su gravedad se asocia con el riesgo de infartos, evento vascular cerebral isquémico, así como muerte por causas vasculares. Por medio del índice tibio-braquial podemos darnos cuenta del pronóstico a largo plazo del paciente, ya que un índice tibio-braquial bajo tiene una mortalidad anual del 25%. Dentro de las manifestaciones clínicas los síntomas cardinales son el dolor que afecta los tobillos, por otro lado una tercera parte de estos pacientes tienen claudicación típica.

El tratamiento de esta enfermedad se enfoca a la modificación de los factores de riesgo (tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión y diabetes mellitus) y un programa formal de ejercicio. La administración de fármacos como la aspirina, el clopidogrel y el cilostazol juegan un papel importante para el mejoramiento de la sintomatología, así como de la capacidad funcional de los pacientes, mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: Arteriopatía periférica aterosclerótica, índice tibio-braquial, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía periférica aterosclerótica es una manifestación importante de aterosclerosis sistémica. Dicho padecimiento o entidad nosológica afecta a mujeres y hombres por igual, teniendo una prevalencia del 12% en pacientes con enfermedad cardiovascular sub-

ABSTRACT

The peripheral arterial disease is defined as an important manifestation of systemic atherosclerosis, the severity is closely associated with the risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and death from vascular causes. By the ankle-brachial index we can assess the long-term prognosis of the patients, because the lowest ankle-brachial index, have an annual mortality of 25%. Inside the clinical manifestations the pivotal symptoms are pain affecting the calves, and one third of these patients have typical claudication.

The treatment of this disease focuses the modification of risk factors (smoking, hyperlipidemia, hypertension and diabetes mellitus) and a formal exercise program. The administration of drugs like aspirin, clopidogrel and cilostazol play an important role to improve the patient's symptoms, such as the functional capacity and their quality of life.

Key words: Peripheral arterial occlusive disease, ankle-brachial index, treatment.

yacente.^{1,2} A pesar de que no haya historia de infarto agudo del miocardio o evento vascular cerebral (EVC), dichos pacientes tienen el mismo riesgo relativo de muerte a consecuencia de causas cardiovasculares, así como en pacientes con historia previa de coronariopatía o enfermedad cerebrovascular.³ La severidad de la arteriopatía periférica es directamente proporcional al riesgo de hacer un infarto agudo del miocardio, una vasculopatía ateromatosa cerebral, así como muerte por causas vasculares; por otro lado, ante un bajo Índice tibio-braquial (Ankle-Brachial Index) también hay riesgo de mortalidad alto por causas vasculares.^{4,5} Ante un bajo índice tibio-braquial, hay una mortalidad anual de hasta el 25%.⁶

Entre los factores de riesgo mayores para dicha enfermedad cabe mencionar los siguientes: edad mayor de 50 años, tabaquismo, diabetes mellitus; hiperlipidemia, hi-

¹ Universidad La Salle A.C. Facultad Mexicana de Medicina. Alumno de 7°. Semestre.

² Médico Internista. Beneficencia Española de Tampico.

Correspondencia:

Mateo Porres Aguilar.

Circuito Tesoreros No. 32, Col Toriello Guerra,

México, D.F. Tlalpan, Teléfono: 56 06 93 32,

E-mail: maticlotti@hotmail.com

pertensión arterial sistémica e hiperhomocistinemia, también son factores de riesgo importantes.^{2,7} Ante la presencia de los factores de riesgo antes mencionados, los pacientes deben de ser sometidos a estrategias de prevención secundaria, modificando dichos factores y con terapia antiplaquetaria⁸ (*Cuadro I*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes manifiestan claudicación intermitente, que se define como un dolor en uno o ambos miembros pélvicos asociado a la caminata, afectando principalmente los tobillos y la región de los gemelos y que el dolor tiene la característica de no ceder cuando se continúa caminando, sin embargo, cede cuando el paciente se para;⁹ el 25% de los pacientes con claudicación intermitente la empeoran, y el 5% de éstos tendrán que someterse a una amputación a 5 años.¹⁰ Más del 50% de los pacientes cuando se les diagnostica dicha enfermedad a través de un índice tibio-braquial bajo, tienen otro tipo de alteraciones, como puede ser dolor en los miembros asociado a la actividad, con limitación de dicha actividad ambulatoria y un efecto deletéreo en la calidad de vida¹¹ (*Figura 1 y Cuadro II*).

TRATAMIENTO

I. MODIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Cese del tabaquismo: El dejar el cigarro puede retrasar la progresión de la aterosclerosis sistémica, reduciendo

el riesgo de infarto agudo del miocardio, sin embargo, un meta-análisis llegó a la conclusión de que el dejar de fumar no mejoraba la distancia máxima de caminata,¹² quizás los programas intensivos para dejar de fumar, la terapia de reemplazo con nicotina puedan ser alternativas para alcanzar dicho objetivo.

Control de la hiperlipidemia: La terapia con una estatina no sólo disminuye los niveles séricos de colesterol, sino que también mejora la función endotelial, así como otros marcadores de riesgo aterosclerótico como las concentraciones plasmáticas de P-Selectina.^{13,14} Un meta-análisis basado en la terapia hipolipemiente en 698 pacientes con aterosclerosis periférica, cada uno tratado con diferentes fármacos, incluyendo la dieta, probucol, colestiramina y ácido nicotínico con una duración de 4 meses a 3 años, demostrando que la mortalidad total en el grupo tratado fue de 0.7%, en comparación de 2.9% en el grupo sin tratamiento (placebo).¹⁵ En el Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study, 188 hombres con evidencia de aterosclerosis coronaria y periférica fueron tratados con dieta y fueron asignados a recibir placebo o colestipol más niacina, los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiente, tuvieron una estabilización o regresión de la aterosclerosis femoral.¹⁶

En un estudio reciente en el cual se estudiaron 42 pacientes con enfermedad arterial coronaria, se asignaron dos grupos, uno recibió simvastatina más aféresis con el fin de reducir la lipoproteína Lp (a), el otro grupo solamente recibió simvastatina durante dos años, habiendo una reducción del 19% en los niveles de Lp (a) en el grupo con terapia combinada, en comparación a una reducción del 15% en el grupo que recibió simvastatina solamente ($P < 0.001$). Al finalizar el estudio, los pacientes que estaban asignados a la monoterapia con simvastatina, desarrollaron estenosis periférica, incrementándose de un 6% a un 13%, en comparación con el grupo de simvastatina más aféresis, reduciéndose los eventos de estenosis de un 9% a un 7% ($P = 0.002$).¹⁷

Cuadro I. Factores de riesgo para arteriopatía periférica aterosclerótica.

Edad > de 50 años	Hiperlipidemia
Tabaquismo	Hipertensión arterial
Diabetes mellitus	Hiperhomocistinemia

Cuadro II. Interpretación clínica del índice tibio-braquial.

Índice tibio-braquial	Interpretación
> de 1.30	No compresible
De 1.30 a 0.91	Normal
De 0.90 a 0.41	Arteriopatía periférica leve a moderada
De 0.40 a 0.00	Arteriopatía periférica severa

$$\text{Índice tibio-braquial derecho} = \frac{\text{Presión del tobillo derecho más alta}}{\text{Presión del brazo derecho más alta}}$$

$$\text{Índice tibio-braquial izquierdo} = \frac{\text{Presión del tobillo izquierdo más alta}}{\text{Presión del brazo izquierdo más alta}}$$

Figura 1. Cálculo del índice tibio-braquial.

Se recomienda que en pacientes con aterosclerosis periférica se les controle con niveles séricos de LDL < a 100mg/dL (2.6mmol/L) y una trigliceridemia < a los 150mg/dL (1.7mmol/L).¹⁸

Control de la diabetes mellitus: En el estudio Diabetes Control and Complications se incluyeron 1,441 pacientes con DM tipo 1, comparando una terapia intensiva con una terapia convencional (insulina), demostrando una reducción en los eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes que estaba recibiendo el tratamiento intensivo ($P = 0.08$).¹⁹ En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPOS) se incluyeron 3,867 pacientes con DM tipo 2 comparando sulfonilureas contra insulina, ambos recibiendo dietoterapia, teniendo como resultados una reducción estadísticamente significativa en lo que respecta al desarrollo de infarto agudo del miocardio en el grupo de pacientes que estaba recibiendo la terapia intensiva con sulfonilureas ($P = 0.05$).²⁰

Control de la hipertensión arterial: La hipertensión arterial sistémica sigue siendo un factor de riesgo

mayor para la arteriopatía periférica aterosclerótica,⁸ se ha postulado que el uso de betabloqueadores no ha favorecido la sintomatología de estos pacientes, ya que pueden disminuir el flujo sanguíneo hacia los miembros pélvicos; en un estudio, el atenolol o la nifedipina administradas como monoterapia, demostró que no hay alteraciones en lo que respecta a la temperatura de la piel en las extremidades, ni tampoco hubo cambios en la distancia máxima de caminata, sin embargo, la combinación de estos dos fármacos disminuyó la distancia de caminata máxima en un 9%.²¹ Un meta-análisis concluyó que la administración de betabloqueadores son seguros en los pacientes con arteriopatía periférica, excepto en los pacientes críticos, en los cuales dichos fármacos se deben administrar con precaución.^{22,23}

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) el 44% de los pacientes ($n = 4,051$) que se incluyeron tenían evidencia de arteriopatía periférica, la terapia con ramipril no demostró cambios significativos en este tipo de pacientes en comparación con los pacientes que no tenían compromiso periférico, sin embargo, se sugirió que la terapia con un inhibidor

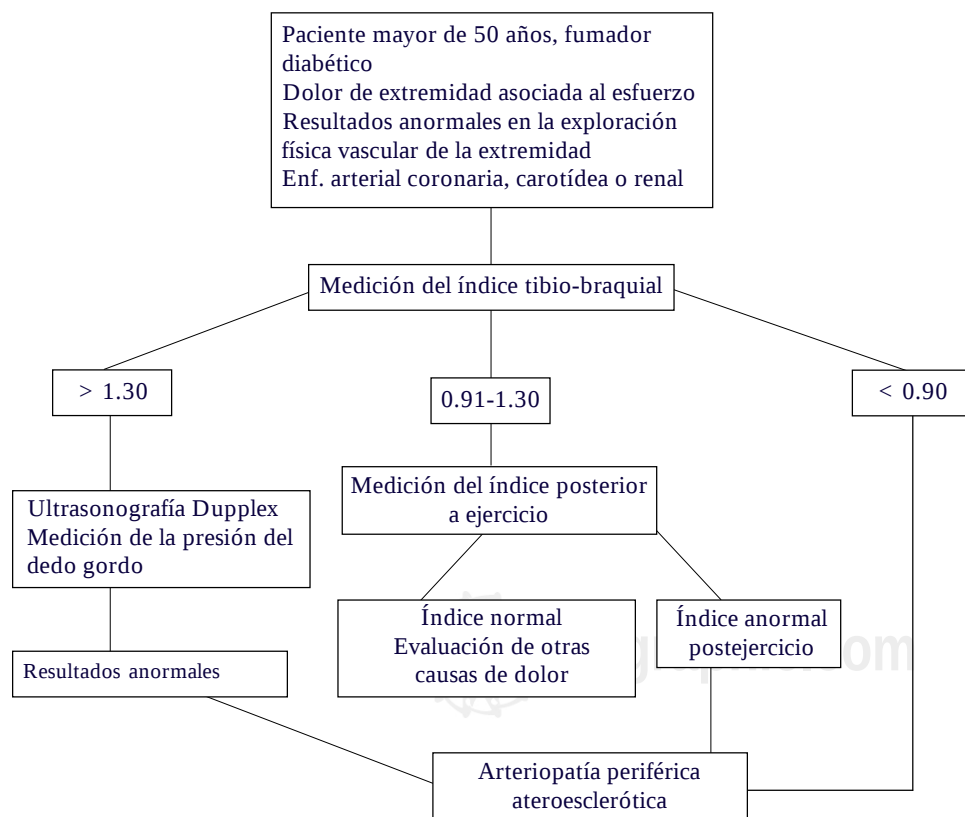


Figura 2. Algoritmo para los pacientes con sospecha de arteriopatía periférica aterosclerótica.

de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) reduciría los eventos isquémicos en estos pacientes²⁴ (Figura 2).

Otros factores adicionales a modificar: La homocisteína facilita la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), favoreciendo la producción de metabolitos reactivos del oxígeno, promoviendo la disfunción endotelial, así como la proliferación de músculo liso vascular, y a la postre acelerando el proceso aterosclerótico.²⁵ Algunas de las causas por las cuales los niveles séricos de homocisteína pueden elevarse son los defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína, alteraciones en el metabolismo de la vitamina B-12, así como deficiencia de folatos, por lo que un suplemento dietario con complejo B y folatos reducirían los niveles séricos de homocisteína, confiriendo un factor protector y preventivo para los eventos cardiovasculares.²⁶

Se ha comprobado que la terapia de reemplazo con estrógenos no juega un papel trascendental por el momento, en la patogenia de la arteriopatía periférica, siendo un tema controversial a pesar de que se ha comprobado que la terapia con estrógenos en las mujeres postmenopáusicas confiere un factor protector cardiovascular. En un estudio que involucró 2,196 mujeres, el reemplazo con estrógenos por más de un año redujo la incidencia de arteriopatía periférica.²⁷

En un estudio, la incidencia de eventos periféricos (bypass aórtico, carotídeo, amputación o revascularización) no se vio afectada durante la terapia, sin embargo, dicha terapia estuvo asociada a una menor funcionalidad del injerto en los bypass femoro-poplíteos que se llevaron a cabo, posiblemente a consecuencia de que los estrógenos condicionan efectos protrombóticos.²⁸

II. TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

Los medicamentos antiplaquetarios poseen la capacidad de reducir los riesgos inherentes para desarrollar infarto agudo del miocardio (EVC), así como la muerte a consecuencia de eventos vasculares. Dichas conclusiones se dieron a conocer en un meta-análisis enfocado en estudios realizados con estos medicamentos, este meta-análisis fue dirigido por el Antiplatelet Trialists' Collaboration, teniendo la característica principal de incluir más de 102,000 pacientes que tenían evidencia de enfermedad cardiovascular, entre ellas la arteriopatía

periférica ateromatosa.²⁹ Finalmente se concluyó que la terapia antiplaquetaria reducía el riesgo de eventos cardiovasculares hasta en un 9.5% en los pacientes recibiendo este tipo de tratamiento.

ASPIRINA

Dentro del análisis que llevó a cabo el Antiplatelet Trialists' Collaboration se encontró que con el uso de aspirina el riesgo de infarto, EVC o la muerte por causas vasculares después de 27 meses de seguimiento en 3,295 pacientes se reducía de un 11.8% en los pacientes que no recibieron aspirina, en comparación de un 9.7% en los pacientes que tomaron aspirina, sin embargo, no hubo validez estadística significativa. El American College of Chest Physicians recomienda una dosis de aspirina de 81mg a 325mg diaria en pacientes que padecen arteriopatía periférica ateromatosa.³⁰ A pesar de los resultados poco significativos con el uso de la aspirina, se ha demostrado un beneficio relativo a la circulación periférica con su uso; el mismo grupo del Antiplatelet Trialists' Collaboration encontró en un subgrupo de 3,226 pacientes post-operados de bypass con injerto de vena safena interna o injerto protésico y en pacientes con angioplastia periférica, que el uso de aspirina mejoraba el funcionamiento del injerto a lo largo de 19 meses de seguimiento, así como una reducción de hasta el 43% en el riesgo de oclusión del injerto o de reestenosis en caso de la angioplastia periférica.³¹

TICLOPIDINA

Este fármaco pertenece a la familia de las tienopiridinas, su mecanismo de acción radica en el bloqueo de receptores dependientes de ADP para la agregación plaquetaria; sin embargo, este fármaco es controversial debido a su frecuencia tan alta de efectos adversos como la trombocitopenia, la neutropenia (ocurre en el 2.3% de los pacientes) y la púrpura trombocitopénica trombótica (ocurre en 1 de cada 2,000 pacientes);³² por esto, cuando se utiliza este fármaco es imperativo la vigilancia hematológica por medio de la citometría hemática.

CLOPIDOGREL

Dicho fármaco también pertenece a la familia de las tienopiridinas, sin embargo éste tiene menos efectos adversos hematológicos en comparación con la ticlopi-

dina. En el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) se comparó 75mg de clopidogrel contra 325mg de aspirina en más de 19,000 pacientes con infarto agudo del miocardio reciente, EVC o arteriopatía periférica ateromatosa (este último correspondió una muestra de 6,452 pacientes); los pacientes con arteriopatía periférica tenían claudicación intermitente y un índice tibio-braquial menor a los 0.85 por lo que indicaba una arteriopatía de moderada a severa. El grupo de pacientes que recibió clopidogrel demostró una reducción del 8.7% para infarto, EVC o muerte por causas vasculares ($P = 0.04$).³³

Dichos resultados del estudio repercutieron de tal manera que la FDA aprobó el uso de este medicamento para la prevención secundaria de los eventos ateroscleróticos en pacientes con aterosclerosis periférica. Además que tiene menos efectos colaterales, se demostró que la frecuencia de púrpura trombocitopénica trombótica es de 4/1,000,000 pacientes que toman el fármaco, siendo innecesaria la vigilancia hematológica estricta.

OTROS FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

La picotamida tiene la capacidad de inhibir el grupo de enzimas que sintetizan tromboxano A-2, así como sus receptores; en un estudio con 2,304 pacientes, dándoles un seguimiento por 18 meses, redujo en un 19% los eventos isquémicos en el grupo que recibió picotamida en comparación con el grupo que recibió placebo, sin embargo no fue estadísticamente significativo el estudio.³⁴

La ketanserina es un fármaco que se caracteriza por antagonizar los receptores S-2 serotoninérgicos, que son los que están implicados en los efectos de la agregación plaquetaria. Un estudio de 3,899 pacientes demostró que la mortalidad en el grupo que recibió ketanserina fue ligeramente elevada (quizás se le atribuyó a sus efectos adversos, entre ellos la prolongación del intervalo Q-T), otro punto en contra fue que dichos pacientes nunca tuvieron mejoría con respecto a la claudicación.³⁵

En conclusión, la aspirina debe ser considerada como terapia farmacológica de elección con el fin de prevenir los eventos isquémicos agudos en pacientes con aterosclerosis periférica. Con la aprobación del clopidogrel por parte de la FDA (Food and Drug Administration) podría ser más efectivo que la aspirina en este tipo de pacientes.

III. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Debido a que la claudicación interfiere con el ejercicio y lo limita cada vez más, disminuyendo la capacidad funcional, dichos pacientes se quejan de tener gran dificultad para caminar cortas distancias, sobre todo caminando a una velocidad lenta, y esto a su vez va orillando a los pacientes a perder la capacidad para llevar a cabo sus actividades diarias, además de disminuir su calidad de vida, dicha incapacidad se podría comparar con la que tienen los pacientes de la clase funcional III de la NYHA para falla cardíaca.³⁶

Dicha terapia se enfoca a llevar un programa de ejercicio y entrenamiento especializado, ya que hay estudios que comprueban su eficacia. Un meta-análisis de ensayos clínicos demostró que el ejercicio programado incrementaba la distancia máxima por 179 metros.¹² Estos entrenamientos mejoran las demandas metabólicas de oxígeno hacia los miembros pélvicos,³⁷ además el metabolismo intermediario muscular se beneficia de igual manera, mejorando el metabolismo de la carnitina a nivel muscular.³⁸

A pesar de que este tipo de terapia ha tenido resultados altamente positivos, también tiene desventajas, ya que en varias ocasiones los pacientes no están muy motivados para llevar a cabo los programas de ejercicio, sin tomar una actitud adecuada, sin resultados contundentes. Para que los ejercicios se cumplan el paciente tendrá que asistir al hospital con el fin de que esté rodeado de un ambiente propicio donde los motiven y con una vigilancia estricta por parte del equipo médico.³⁹ Otra desventaja es que los seguros médicos no cubren los gastos que implica dicha terapia, limitando su efectividad.

IV. TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA CLAUDICACIÓN

VASODILATADORES

Durante el ejercicio, la porción de la arteria distal a la oclusión ateromatosa se dilata, como mecanismo compensatorio del aumento de la resistencia en la porción proximal de dicha arteria, los fármacos vasodilatadores no afectan estas arterias, sino que al contrario, pueden tener efectos deletéreos en otros sitios anatómicos, disminuyendo las resistencias periféricas de otras arterias sanas, trayendo como consecuencia secuestro de

flujo sanguíneo de los músculos con hipoperfusión, por lo tanto no juegan un papel relevante en la arteriopatía periférica ateromatosa, además de que varios estudios han demostrado nula eficacia clínica.⁴⁰

PENTOXIFILINA

Este medicamento es un derivado de las metilxantinas, cuyo mecanismo de acción radica en favorecer la deformabilidad de los eritrocitos y glóbulos blancos a través de la microcirculación, también disminuyen las concentraciones séricas de fibrinógeno logrando efectos antitrombóticos;⁴¹ dicho medicamento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la claudicación; en un ensayo clínico la pentoxifilina (1.2g/día) incrementó la distancia máxima recorrida en un 12% en comparación con placebo, sin embargo, no hubo diferencia significativa con respecto a los valores basales de dichos pacientes.⁴²

CILOSTAZOL

Recientemente se aprobó este fármaco por la FDA para el tratamiento de la claudicación, su mecanismo de acción consiste en la inhibición, la fosfodiesterasa tipo 3, incrementando así los niveles de AMP cíclico, teniendo efecto antiagregante y antitrombótico, así como antiproliferativo a nivel del músculo liso arterial.^{43,44} Otros medicamentos que también inhiben la fosfodiesterasa tipo 3 como la milrinona, tiene efectos inotrópicos positivos, en comparación con el cilostazol, este último tiene menos efectos inotrópicos cardíacos, sin embargo, ambos tienen igual potencia vasodilatadora, antiproliferativa y antiplaquetaria.⁴⁵

En cuatro ensayos clínicos, cilostazol (200mg/día) mejoró los síntomas como dolor en la extremidad, así como la distancia máxima recorrida en comparación con placebo; en uno de estos ensayos, cilostazol fue superior a placebo y a pentoxifilina.⁴⁶ En los otros 3 ensayos restantes cilostazol demostró una mejoría en lo que respecta a las actividades diarias de los pacientes, mejorando su calidad de vida, por medio de un cuestionario que se llevó a cabo;^{47,48} por otro lado se demostró que el cilostazol también propicia el incremento en los valores del índice tibio-braquial y aumenta los niveles séricos de HDL.⁴⁹

Dentro de los efectos adversos del cilostazol está la cefalea, que se presenta en el 34% de los pacientes que están con una dosis de 200mg/día. Este medicamento se puede administrar junto con la aspirina, sin embargo, no se ha reportado la seguridad de administrarlo junto con clopidogrel. Debido a la preocupación que se ha tenido de los fallecimientos provocados por el consumo de este tipo de medicamentos, se recopiló un reporte de 2,000 pacientes que se les dio un seguimiento por más de 6 meses y fue presentado ante la FDA, demostrando que la muerte por causas cardiovasculares ocurrió en un 0.6% de los pacientes tratados con cilostazol, y un 0.5% en los pacientes tratados con placebo, ocurriendo IAM en un 1.5% en los pacientes que consumieron cilostazol, contra un 1.1% en los pacientes que recibieron placebo, por esto no se recomienda que los pacientes que tengan antecedente de insuficiencia cardíaca consuman cilostazol.

NAFTIDROFURYL

Varios mecanismos de acción se han propuesto con respecto a este fármaco, incluyendo el antagonismo

Cuadro III. Estudios farmacológicos para el tratamiento de la claudicación.

Fármaco y estudio	Pacientes	Dosis	Meses con TX.	Distancia máxima recorrida	Valor de P
Cilostazol					
Dawson et al. ⁴⁷	81	200mg/día VO	3 meses	73 metros	< 0.01
Money et al. ⁴⁹	239	200mg/día VO	4 meses	32 metros	<0.001
Beebe et al. ⁴⁸	516	200mg/día VO	6 meses	82 metros	<0.001
Dawson et al. ⁴⁶	698	200mg/día VO	6 meses	33 metros	<0.001
Levocarnitina					
Brevetti et al. ⁵³	114	2 g/día VO	12 meses	41 metros	<0.01
Beraprost					
Lievre et al. ⁵⁴	424	120mg/día VO	6 meses	25 metros	<0.004

de los receptores a 5-hidroxitriptamina (serotonina). Una revisión de 5 ensayos clínicos concluyó que naftidrofuryl tuvo una mejoría en cuanto al dolor durante las caminatas que realizaron los pacientes, sin embargo, no hubo mejoría en lo que respecta a la distancia máxima recorrida, dicho medicamento redujo los eventos cardiovasculares en comparación con el placebo.⁵⁰

LEVOCARNITINA Y PROPIONIL LEVOCARNITINA

Se ha demostrado una disfunción a nivel del transporte de electrones en las mitocondrias de los músculos de los miembros pélvicos, llevando a una acumulación de metabolitos oxidativos intermediarios (acilcarnitinas), de esta manera, no sólo la claudicación es causada por hipoperfusión, sino también el metabolismo anormal que se lleva a cabo en los músculos juega un papel importante.^{51,52}

La administración de levocarnitina, 2g/cada 12 horas, mejora la distancia máxima recorrida, pero la propionil levocarnitina es todavía más efectiva que la levocarnitina.⁵³

PROSTAGLANDINAS

Con respecto a estos fármacos análogos se han hecho pocos estudios en lo que respecta al tratamiento de la claudicación, sin embargo, un estudio reciente encontró que el beraprost (análogo oral de la prostaciclina o prostaglandina I-2) tuvo efectos positivos en la distancia máxima recorrida, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo los eventos cardiovasculares críticos,⁵⁴ aquí se abre una brecha en lo que respecta a la investigación ardua de estos medicamentos en la arteriopatía periférica ateromatosa (*Cuadro III*).

CONCLUSIONES

La arteriopatía periférica aterosclerótica está asociada con un riesgo substancial de enfermedad y muerte de causas vasculares, con una marcada limitación en las actividades cotidianas de la vida y una reducción importante en la calidad de la misma. Por esto se emplea un total y absoluto énfasis en la modificación de factores de riesgo cardiovascular. Este tipo de pacientes deben de ser candidatos a estrategias para la prevención secundaria, al igual que los pacientes con coronariopatías.

Dentro del tratamiento farmacológico en su conjunto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) podrían disminuir el riesgo de eventos isquémicos. Sin embargo, la terapia antiplaquetaria es la de elección para disminuir el riesgo de eventos isquémicos fatales, ya que los estudios que se han publicado le dan soporte científico mayor a este tipo de medicamentos, de éstos, la aspirina es el fármaco de elección, teniendo como alternativa el clopidogrel que fue recientemente aceptado por la FDA y ha demostrado tener mayor eficacia que la aspirina.

Ahora se han establecido de una manera muy contundente las terapias para reducir los síntomas relacionados con la claudicación intermitente. Un buen programa de ejercicio supervisado mejorará la capacidad funcional de los pacientes, así como una mejor calidad de vida. Dentro de la terapia farmacológica para tratar la claudicación, el fármaco que ha demostrado tener efectos favorables contundentes es el cilostazol, aumentando la distancia máxima recorrida en los pacientes y mejorando su sintomatología del dolor al caminar.

Otros compuestos como la levocarnitina, estarán sujetos a investigaciones más profundas en lo que respecta al tratamiento de la isquemia crítica de la extremidad.

REFERENCIAS

1. Criqui MH, Fronck A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-5.
2. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnosis criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-9.
3. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.
4. McKenna M, Wolfson S, Kuller R. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-28.
5. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523-30.
6. Dormandy JA, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999;12:142-7.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277: 1775-81.
8. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
9. Rose GA, Blackburn H. *Cardiovascular survey methods*. World Health Organization monograph series. No. 56. Geneva: World Health Organization, 1968.

10. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: it's natural course. *Surgery* 1975;78:795-9.
11. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992. New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88:819-28.
12. Girolami B, Bernardi E, Prins MH. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline or nafronyl: a meta analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:337-45.
13. Khan F, Litchfield SJ, Belch JJ. Cutaneous microvascular responses are improved after cholesterol-lowering in patients with peripheral arterial disease and hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol* 1997;428: 49-54.
14. Kirk G, McLaren M, Muir AH, Stonebridge PA, Belch JJ. Decrease in P-selectin levels in patients with hypercholesterolemia and peripheral arterial occlusive disease after lipid-lowering treatment. *Vasc Med* 1999;4:23-6.
15. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane review). In: *The Cochrane library*. Oxford, England: Update Software, 2001.
16. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:438-47.
17. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125:945-54.
18. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of NCEP Adult Treatment Panel II guidelines: National Cholesterol Education Program. *JAMA* 1999;282:2051-7.
19. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
21. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991;303:1100-4.
22. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.
23. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J* 1994;15:Suppl C:2-7.
24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
25. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
26. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
27. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2498-502.
28. Timaran CH, Stevens SL, Grandas OH, Piercy KT, Freeman MB, Goldman MH. Influence of hormone replacement therapy on graft patency after femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2000;32:506-18.
29. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
30. Sachdev GP, Ohlogge KD, Johnson CL. Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management for adults. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1505-14.
31. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
32. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;128:541-4.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
34. Balsano F, Violi F. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease: a double blind placebo-controlled study. *Circulation* 1993;87:1563-9.
35. Randomized placebo-controlled, double blind trial of ketanserin in claudicants: changes in claudication distance and ankle systolic pressure: PACK Claudication Substudy. *Circulation* 1989;89: 1544-8.
36. Khaira HS, Hanger R, Shearman CP. Quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:65-9.
37. Zetterquist S. The effect of active training on the nutritive blood flow in exercising ischemic legs. *Scand J Clin Lab Invest* 1970;25: 101-11.
38. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1996;81:780-8.
39. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital versus home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997;48:291-300.
40. Coffman JD. Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1979;300: 713-7.
41. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994;30: 603-21.
42. Porter JM, Cutler BS, Lee BY. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104:66-72.
43. Kohda N, Tani T, Nakayama S, et al. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery. *Thromb Res* 1999;96:261-8.
44. Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999;100:21-6.
45. Cone J, Wang S, Tandon N, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:497-504.
46. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
47. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DEJ. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678-86.
48. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159:2041-50.

49. Money SR, Herd JA, Issacohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998;27:267-74.
50. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:Suppl 3:S48-S52.
51. Brass EP, Hiatt WR, Gardner AW, Hoppel CL. Decreased NADH dehydrogenase and ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase in peripheral arterial disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H603-H609.
52. Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *J Appl Physiol* 1992;73:346-53.
53. Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Superiority of L-propionylcarnitine versus L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double-blind, cross over study. *Eur Heart J* 1992;13:251-5.
54. Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger JN, Boissel JP. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I(2) analogue, for intermittent claudication: a double blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation* 2000;102:426-31.