



SEACV. MESA REDONDA: TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Tratamiento médico de la claudicación intermitente

C. Esteban Gracia

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Visión general

El aspecto médico más importante que subyace en un paciente que presenta una claudicación intermitente (CI) es el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares graves, incluyendo la muerte, a corto o medio plazo. Los pacientes con CI tienen un riesgo de muerte 2-4 veces superior a causa de las complicaciones derivadas de su arteriosclerosis generalizada que las personas similares sin claudicación. Por ello, el problema más grave no es la limitación para caminar aunque éste sea el único síntoma.

Así, la prioridad en el diseño del tratamiento es la modificación de los factores de riesgo. Por lo tanto, es muy importante explicarle al paciente que el primer escalón del tratamiento es dejar de fumar, disminuir el peso, controlar la hipertensión y la diabetes, y no tener valores elevados de lípidos.

Además, es imprescindible tomar un fármaco antiagregante porque está demostrado que reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular.

Evidentemente, no se puede obviar el hecho de que el paciente suele acudir porque tiene un síntoma que es más o menos invalidante y que debería ser tratado.

Así pues, en una visión global del tratamiento del paciente con CI estaría como primer escalón el control de los factores de riesgo de la arteriosclerosis, haciendo especial hincapié en la deshabituación del consumo de tabaco; en segundo lugar, la rehabilitación por el ejercicio físico, y, en tercer lugar, estaría el tratamiento farmacológico del síntoma de la CI.

Los 2 primeros aspectos se tratan en otros capítulos, por lo que nos centraremos en el tercer escalón del tratamiento.

Tratamiento farmacológico de la claudicación intermitente

Varios tipos de fármacos han sido propuestos para disminuir o aliviar los síntomas de la CI con varios grados de recomendación y diferentes niveles de evidencia. No todos los fármacos están disponibles en todos los países. Además, es importante destacar que el impacto de los fármacos en la distancia de claudicación no es el mismo que el del ejercicio físico supervisado o el de las técnicas de revascularización.

Cilostazol

Se trata de un fármaco de reciente comercialización en nuestro país (2009), pero que está aprobado por la FDA desde 1999.

El fármaco nativo y algunos de sus metabolitos son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa III, enzima responsable de la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Al aumentar las concentraciones del AMPc en las plaquetas y en los vasos sanguíneos, se produce una inhibición de la agregación de las plaquetas así como una vasodilatación y una reducción de la proliferación vascular. Se piensa que los efectos antiagregantes sobre las plaquetas se producen como consecuencia de la disminución del calcio intracelular inducido por el incremento de las concentraciones de AMPc, que lleva a la estabilización de las plaquetas y que evita su activación y agregación. Por otra parte, la inhibición de la fosfodiesterasa de las células musculares lisas de los vasos ocasiona una vasodilatación¹.

Además, reduce la concentración plasmática de triglicéridos y aumenta la de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) sin modificar las concentraciones de colesterol total ni de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

Como todos los inhibidores de la fosfodiesterasa III, el cilostazol es un fármaco inotrópico positivo que aumenta la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción del miocardio y los flujos coronarios.

El cilostazol tiene efecto vasodilatador. A dosis de 100 mg 2 veces al día, mejora de forma significativa el índice tobillo-brazo obtenido mediante ecografía Doppler en pacientes con claudicación intermitente. Cilostazol incrementó la presión sistólica en el tobillo, la velocidad de flujo media y la velocidad de flujo máxima en la arteria femoral. Es posible que en estos efectos desempeñe algún papel la disminución del calcio intracelular que se produce como consecuencia del incremento de la concentración del AMPc. Finalmente, este efecto lleva a la relajación de las células del músculo liso vascular y, por tanto, a la vasodilatación.

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de actuación, ha demostrado frente a placebo, que alarga la distancia de claudicación entre un 40 y 60% después de entre 12 y 24 semanas de tratamiento, y que mejora la calidad de vida².

La dosis habitual es de 100 mg/12 h. Los efectos secundarios más frecuentes son la aparición de cefaleas, diarreas, palpitaciones y aparición de edemas. Sin embargo, estas reacciones suelen ser moderadas y dependientes de la dosis.

Este fármaco se puede combinar con otros antiagregantes, como la aspirina o el clopidogrel, que por otra parte suelen tomar todos los pacientes con CI. Se ha demostrado que dicha asociación no aumenta el riesgo de hemorragia respecto al uso de los antiagregantes aislados³. No existe contraindicación formal a la asociación de cilostazol con acenocumarol, si bien en dicho caso se deberían extremar los controles, sobre todo analíticos, pues no hay estudios que analicen el efecto de dicha asociación.

La vía de metabolización hepática del cilostazol se inhibe por algunos fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones, por lo que en caso de administración simultánea de ambos fármacos se recomienda disminuir la dosis de cilostazol a 50 mg/12 h.

No se recomienda el uso de cilostazol a los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca, pues puede aumentar la mortalidad, y está contraindicado en los que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) porque se elevan sus concentraciones plasmáticas hasta un 200%. Sí que se puede utilizar en los pacientes sometidos a programa de hemodiálisis.

Actualmente la AHA con un nivel de evidencia A y una recomendación clase I dice que está indicada la administración de 100 mg de cilostazol por vía oral 2 veces al día para mejorar los síntomas y aumentar la distancia de claudicación en los pacientes con CI (en ausencia de insuficiencia cardíaca)⁴.

Por tanto, actualmente es el fármaco más efectivo para el alivio sintomático de la CI y cuenta con mayor grado de evidencia en las guías de práctica clínica.

Naftidrofurolo

Es un antagonista de la serotonina, y mejora el metabolismo del músculo y reduce la agregación plaquetaria y de los eritrocitos.

La dosis habitual es de 100-200 mg/8 h.

Ya a mediados de los años noventa, este fármaco había demostrado una cierta capacidad para alargar la distancia recorrida libre de dolor en los pacientes con CI.

Se ha realizado una revisión Cochrane sobre este fármaco y su utilidad en la CI. Se incluyeron 7 estudios con un total de 1.266 pacientes. La mejoría de la distancia caminada fue un 37% mayor en el grupo de naftidrofurolo que la observada en el grupo de placebo. En el grupo de naftidrofurolo, el 55% de los pacientes obtuvo una mejoría del 50%, en comparación con un 30% de los pacientes del grupo de placebo. El naftidrofurolo en dosis de 200 mg (3 veces al día por vía oral) mejoró la distancia caminada en los 6 meses posteriores al comienzo del tratamiento⁵.

Además, también ha demostrado beneficios en los tests de calidad de vida⁶.

Los efectos secundarios son poco frecuentes y, habitualmente, consisten en trastornos gastrointestinales leves.

El TASCII recomienda que el naftidrofurolo se puede considerar para el tratamiento de los síntomas de la CI, con un grado de evidencia A⁷.

Pentoxifilina

Es un derivado de las xantinas; es una metilxantina que tiene aprobado su uso para tratar los síntomas de la CI. Es un fármaco de síntesis europea y el único agente hemorreológico que está aceptado por la FDA.

Tiene varios efectos: disminuye la viscosidad del plasma y de la sangre, incrementa la capacidad de deformarse de los hematíes, inhibe la adhesión y activación de los neutrófilos, disminuye la agregabilidad de las plaquetas y disminuye los valores plasmáticos de fibrinógeno. La dosis recomendada es de 400 mg 3 veces al día.

Varios metaanálisis con estudios aleatorizados, a doble ciego, informan que la pentoxifilina produce un mínimo, aunque estadísticamente significativo, aumento en la distancia caminada frente a placebo^{8,9}. La pentoxifilina no incrementa el índice tobillo/brazo en reposo o tras el ejercicio.

Los efectos adversos más frecuentes son sequedad de garganta, dispepsia, náuseas y vómitos (sobre todo con la administración intravenosa), y diarreas. En general, los efectos son pasajeros y suelen remitir disminuyendo las dosis. Están descritos también descensos de la presión arterial, sobre todo diastólica, que no suelen dar síntomas y cefaleas que suelen ceder con analgesia habitual. No se han descrito efectos secundarios graves.

La AHA hace una recomendación tipo IIb y dice que la efectividad clínica de la pentoxifilina como tratamiento de la CI es mínima y no está bien establecida (nivel de evidencia C). Sin embargo, se puede considerar como alternativa al cilostazol para mejorar la distancia caminada en los pacientes con CI (nivel de evidencia A).

Propionil-L-carnitina

Las alteraciones del metabolismo de los músculos esqueléticos forman parte de la fisiopatología de la CI, además de la

reducción del flujo de sangre y de la disminución de la presión de perfusión. Este fármaco interactúa con el metabolismo oxidativo de los músculos y está relacionado con un incremento en la distancia de claudicación.

En 2 estudios multicéntricos con más de 700 pacientes, la propionil-L-carnitina aumentó la distancia máxima caminada frente a placebo¹⁰. Aun así, son necesarios más estudios para valorar la eficacia y el beneficio clínico de este fármaco. De hecho la AHA con una recomendación IIb dice que la efectividad de la propionil-L-carnitina como terapia para mejorar la distancia caminada en pacientes con CI no está bien establecida (evidencia B).

Buflomedil

La actividad vascular del buflomedil se debe a un efecto alfa1 y alfa2-adrenérgico y a una acción directa sobre las estructuras musculares lisas de la microcirculación. Por su acción adrenérgica inespecífica, el buflomedil antagoniza localmente los efectos de la adrenalina, el estrés y el frío. Por su acción sobre la microcirculación, el buflomedil actúa sobre la entrada de calcio en los miocitos perivasculares, abriendo los esfínteres precapilares y restaurando una circulación musculocutánea. El buflomedil tiene pocos efectos hemodinámicos, sin alterar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presión de eyección del ventrículo izquierdo, o el gasto cardíaco.

No suelen presentarse efectos secundarios. Cuando lo hacen son en forma de prurito, vértigo o molestias gastrointestinales, todos de forma transitoria.

Se ha realizado algún estudio que ha mostrado escasos resultados en la mejora de la distancia caminada¹¹. Actualmente, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de este fármaco para el tratamiento de la CI.

Estatinas

Las estatinas han demostrado su eficacia, no sólo en la disminución de los valores de colesterol sino que también tienen efectos beneficiosos antiinflamatorios y como estabilizadores de la placa de ateroma¹².

Un análisis retrospectivo del 4S Trial (Scandinavian Simvastatin Survival Study), demostró que la simvastatina reducía el riesgo de presentar claudicación de nuevo diagnóstico o el empeoramiento de la ya existente¹³. Un estudio prospectivo demostró que la atorvastatina aumentaba la distancia caminada hasta el inicio de la claudicación, pero no la distancia máxima caminada en los pacientes con enfermedad arterial periférica¹⁴. Varios estudios más han demostrado beneficios similares con la simvastatina.

A pesar de ello, el supuesto beneficio relativo de la terapia hipolipemiante en la claudicación intermitente todavía no se ha aclarado. Sin embargo, su papel como terapia preventiva de la progresión de la enfermedad o incluso de la disminución de los síntomas está todavía en estudio. De hecho, el consenso TASCII clasifica las estatinas en el grupo de fármacos en los que la evidencia apoyaría su utilidad clínica en la claudicación, si bien reconoce que son necesarios más estudios para su recomendación⁷.

Aunque hay que tener en cuenta que actualmente las estatinas en los pacientes con CI estarían indicadas para la prevención de eventos cardiovasculares.

Prostaglandinas

La prostaglandina E₁ es una sustancia endógena que ejerce sus efectos, al igual que otras prostaglandinas, a través de los receptores específicos de diversas células especialmente de plaquetas, neutrófilos y células musculares lisas. Así, tienen efectos de reducción de la activación plaquetaria, activación de la fibrinólisis, mejora de la flexibilidad de los eritrocitos y reducción de su agregación, y además inhiben la proliferación de las células musculares lisas y mejoran la homeostasis del colesterol.

La administración es intravenosa y produce frecuentemente enrojecimiento en la vía de perfusión, que es dolorosa en muchas ocasiones pero que cede habitualmente si se disminuyen la dosis o la velocidad de perfusión del fármaco. Otros efectos secundarios como la cefalea, el rubor o los trastornos gastrointestinales son menos frecuentes. Está contraindicada en casos de insuficiencia cardíaca moderada-severa o en casos de infarto de miocardio reciente.

Las prostaglandinas han sido utilizadas en pacientes con lesiones isquémicas con cierto éxito en la curación de heridas. En pacientes claudicantes también han sido estudiadas con cierto efecto positivo en los tests de cinta rodante¹⁵. Varios estudios realizados en estos pacientes con prostaglandinas orales como el beraprost, han dado resultados contradictorios en cuanto a su capacidad de alargar la distancia de claudicación. Esto, probablemente unido a sus frecuentes efectos adversos, ha condicionado que en Estados Unidos no han conseguido la aprobación de la FDA para su uso en la CI. A pesar de ello, sí que parecen haber demostrado cierta eficacia en casos de CI muy severa¹⁶.

Sería en estos casos de CI muy severa en los que sería de cierta utilidad, aunque hay que recordar que no existen recomendaciones en las guías para su uso en pacientes con CI.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba es una hierba medicinal que contiene diversas sustancias, entre ellas flavonoides, cuyo extracto se ha usado en el tratamiento de la CI.

Entre sus acciones se citan, disminución de la agregación de los glóbulos rojos, disminución de la viscosidad sanguínea e inhibición de los factores activadores de las plaquetas.

Un metaanálisis de estudios de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, sugiere una mejoría en las distancias caminadas sin dolor tras el tratamiento con *G. biloba* durante 6 meses¹⁷.

Todo ello sin importantes efectos secundarios, salvo molestias gástricas ocasionales.

No existen estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego que puedan corroborar estos datos.

Podríamos concluir que, en la actualidad, los fármacos recomendados para el tratamiento sintomático de la CI son el cilostazol^{4,7}, el naftidrofurolo y la pentoxifilina⁴.

Bibliografía

- Elam MB, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1942-7.

2. Regensteiner J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: metaanalysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1939-46.
3. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A study in Long-term effects). *J Vasc Surg.* 2008;47:330-6.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation.* 2006;113:e463-654.
5. Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23 Suppl 3:S48-52.
6. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Lehert P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol.* 2002;21:20-7.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASCI Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCI). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl:S5A-67A.
8. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 1996;155:1053-9.
9. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Baeber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs.* 2000;59:1057-70.
10. Hiatt W, Regensteiner J, Creager M, Hirsch A, Cooke J, Olin J, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med.* 2001; 110:616-22.
11. De Backer T, Vander Stichele R, Warie H, Bogaert M. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rec.* 2001;CD000988.
12. Stalenhoef AF. The benefit of statins in non-cardiac vascular surgery patients. *J Vasc Surg.* 2009;49:260-5.
13. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol.* 1998;81:333-5.
14. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6.
15. Belch J, Bell P, Creisen D, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation.* 1997;95:2298-302.
16. Diehm C, Balzer K, Bisler H. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: Results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg.* 1997;25:537-44.
17. Pittler MH, Ernst E. *Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2000;108:276-81.