

CLAUDICACIÓN INTERMITENTE ¿PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR O TRATAMIENTO ESPECÍFICO?

Ibarra Lorente MI. Farmacéutica de AP. Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara

El ejercicio, la prevención cardiovascular y el control de factores de riesgo son la piedra angular del tratamiento de esta patología, manifestación clínica de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores. Cilostazol, pentoxifilina y naftidrofurilo, fármacos específicos para la sintomatología de la claudicación intermitente, presentan una eficacia modesta, clínicamente poco relevante y con un perfil de seguridad poco favorable, por lo que su manejo es controvertido. Su uso se basará en la valoración individual y siempre que el balance beneficio-riesgo sea favorable.

SUMARIO

- Enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores
- Enfoque terapéutico del paciente con claudicación intermitente
 - Cambios en el estilo de vida
 - Control de los factores de riesgo cardiovascular
 - Tratamiento farmacológico específico para el alivio de los síntomas
- Conclusiones

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La claudicación intermitente (CI) es el síntoma más habitual de la enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (EAEI). La EAEI es una enfermedad aterosclerótica que produce obstrucción progresiva de las arterias de las extremidades dando lugar a una disminución del flujo sanguíneo que deriva en menor aporte de oxígeno a los músculos. Es una de las afecciones englobadas dentro de la enfermedad arterial periférica (EAP). Hablamos de CI cuando este hecho empieza a ser sintomático y produce dolor isquémico intenso con el ejercicio (que aumenta con la distancia recorrida, con la velocidad y con la pendiente), que obliga a detenerse, y que cede con reposo.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial, ya que este síntoma puede no manifestarse en pacientes con EAEI y escasa actividad física, o estar presente en pacientes que no tienen la enfermedad pero sí alguna patología causante de síntomas similares (aneurisma poplíteo trombótico, síndrome de atrapamiento poplíteo, bursitis aductora u osteoartritis de la columna vertebral o de cadera).

La **prevalencia** de la EAP en la población española es del 4,5-8,5%, de los que el 3,83-24,5% es silente y en el 6-29,3% de los casos se puede presentar como CI.

Entre los **factores de riesgo** que más influyen en la aparición de esta patología tenemos:

- *No modificables*: edad, sexo (sobre todo en edades tempranas, es más prevalente en hombres) y raza (más frecuente en raza negra).
- *Modificables*: tabaco, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial.

Todos los pacientes con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores, sintomáticos o no, tienen riesgo alto de eventos cardiovasculares, por ello, es fundamental la prevención cardiovascular, mediante el control estricto de los factores de riesgo y el tratamiento cuando sea necesario

Las presentaciones clínicas de la EAEI son diferentes y se clasifican según las escalas de Rutherford y de Fontaine (Tabla 1)₃. En España es muy utilizada esta última, que divide a los pacientes con arteriopatía de miembros inferiores en cuatro estadios₄:

- **Estadio I.** Enfermedad subclínica. Incluye a los pacientes con evidencia de arteriopatía periférica documentada por alteraciones en la exploración física (ausencia de pulsos, soplos, etc.) o en pruebas complementarias (índice tobillo-brazo), pero que se encuentran clínicamente asintomáticos.
- **Estadio II.** Claudicación intermitente, que según el nivel de esfuerzo al que aparece se subdivide en estadio IIa (claudicación a distancias > 200 m) y IIb (claudicación a distancias < 200 m).
- **Estadio III.** El dolor en las extremidades inferiores aparece ya en reposo, en ausencia de necrosis visible.
- **Estadio IV.** Presencia de lesiones hísticas, que pueden variar desde la úlcera isquémica hasta la necrosis masiva de toda la extremidad.

Ésta no es únicamente una clasificación de la capacidad funcional del paciente, sino que tiene importantes implicaciones pronósticas: en los estadios I y II de Fontaine la mortalidad a los 5 años es de un 25-30%, mientras que en los estadios III y IV la mortalidad es del 25% al año y del 75% a los 5 años.

Tabla 1. Fases clínicas de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores,₃

Clasificación de Fontaine		Clasificación de Rutherford		
Fase	Síntomas	Grado	Categoría	Síntomas
I	Asintomático	0	0	Asintomático
II	Claudicación intermitente no incapacitante	I	1	Claudicación leve
		I	2	Claudicación moderada
	Claudicación intermitente incapacitante	I	3	Claudicación grave
III	Dolor isquémico en reposo en ausencia de necrosis visible	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida tisular menor
			6	Pérdida tisular mayor

A la hora de hacer el diagnóstico es fundamental saber que **la mayoría de los pacientes con EAEI están asintomáticos** (EAEI clínicamente enmascarada), bien porque no son capaces de andar lo suficiente para poner los síntomas de manifiesto o porque tienen disminuida la sensibilidad al dolor₃.

Tras la anamnesis y el examen clínico (que incluye inspección de la extremidad, palpación de los pulsos y auscultación en los trayectos de los troncos arteriales), la determinación del **índice tobillo-brazo (ITB)** es un paso fundamental para el diagnóstico₃. Se calcula dividiendo la presión arterial sistólica mayor a nivel de tobillo entre la sistólica mayor a nivel del brazo, medidas con *doppler* y utilizando un manguito que abarque al menos el 40% del perímetro del tobillo. **Una disminución del ITB por debajo de 0,90 es indicativo de enfermedad oclusiva y confirma el diagnóstico de EAP:**

- **ITB ≤ 0,90:** valor con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 86% para diagnosticar la EAEI. Está relacionado con una tasa de eventos coronarios, mortalidad cardiovascular y mortalidad total a los 10 años mayor al doble.
- **ITB 0,90-1,40:** valores considerados normales. No obstante, si hay sospecha clínica, habría que determinar el ITB tras el ejercicio (prueba de esfuerzo) o realizar una ecografía *doppler*.

- **ITB > 1,40**: indica rigidez arterial, normalmente por calcificación de la capa media. También se asocia con aumento del riesgo cardiovascular y de muerte. Son útiles otras pruebas alternativas, como la medida de presión en el dedo del pie, índice dedo gordo del pie-brazo o análisis *doppler* de la onda de flujo del tobillo.

Tabla 2. ¿A quién realizamos la prueba ITB? (3)

- Pacientes con ausencia de pulsos en extremidades inferiores
 - Pacientes con Claudicación Intermitente
 - Pacientes con heridas que no curan en extremidades inferiores cualquier EAP
 - Pacientes con Enfermedad Renal Crónica e Insuficiencia Cardíaca
 - Pacientes asintomáticos mayores de 65 años con riesgo cardiovascular alto o con antecedentes familiares de EAEI
- La determinación del ITB está contraindicada en caso de *bypass* distal.

La **localización del dolor** también aporta información importante para conocer el sector arterial afectado:

- El dolor se localiza más frecuentemente a nivel soleo-gemelar (pantorrillas), el cual se correlaciona con una afectación arterial del sector femoro-poplíteo.
- Cuando la afectación es del sector aorto-iliaco, la claudicación se suele localizar a nivel glúteo o en el muslo y se acompaña frecuentemente de dolor en la pantorrilla.
- En el paciente con afectación infrapoplítea el dolor se puede localizar en el pie y la pantorrilla.

En cuanto a la **evolución**, hay que distinguir si se valora la extremidad de manera aislada o si se habla del pronóstico general del paciente₂. La evolución de la extremidad suele ser benigna. Según distintos estudios, sólo un 25% de los pacientes se deteriora de forma significativa progresando a estados clínicos más graves. El 5-10% de pacientes con EAP evolucionará a isquemia crítica, de los que el 1-3% precisará amputación.

Sin embargo, los pacientes con EAP, tanto sintomática como asintomática, tienen un riesgo aumentado de mortalidad, mortalidad cardiovascular y morbilidad por infarto de miocardio y accidentes cerebro-vasculares. Tras 5 años, el 20% de los pacientes con CI han sufrido un infarto o un accidente cerebrovascular, con una mortalidad del 10-15%₁.

ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

El objetivo del tratamiento de la CI no sólo es el alivio de síntomas. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con CI, por lo que el abordaje de esta patología debe centrarse no sólo en mejorar la movilidad y la calidad de vida, sino especialmente en disminuir el riesgo cardiovascular₅.

Tabla 3. Enfoque terapéutico de la claudicación intermitente

1. Cambios en el estilo de vida: ejercicio físico y abandono del tabaco
2. Control de los factores de riesgo cardiovascular
3. Tratamiento farmacológico específico para el alivio de los síntomas
4. Angioplastia o revascularización, cuando la sintomatología es incapacitante a pesar del tratamiento conservador

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

La realización de ejercicio regular mejora la distancia y el tiempo máximo caminado. Una revisión *Cochrane*, en la que se incluyeron 1.400 pacientes, puso de manifiesto un aumento en la distancia media de deambulación de 120-210 metros tras 3 meses de terapia **con ejercicio supervisado**, frente a un programa de ejercicios para deambulación en casa o una simple recomendación de andar. Este beneficio se mantuvo en el tiempo hasta 12 meses (6).

Se recomienda, por tanto, un programa de rehabilitación de 3 meses, con un mínimo de 3 h/semana de caminar hasta la distancia máxima o submáxima tolerada, y para los pacientes que no puedan caminar, ejercicios en bicicleta de fuerza o de extremidades superiores. Después de completar el periodo de entrenamiento intensivo debe continuarse con cualquier tipo de ejercicio regular.

El abandono del tabaco es la estrategia que reporta mayores beneficios en eventos cardiovasculares y mortalidad. El tabaquismo incrementa el riesgo de padecer EAEI entre 2 y 6 veces, y los fumadores que la padecen tienen más riesgo de sufrir una amputación, complicaciones postoperatorias y mortalidad₃. El abandono del tabaco también produce una mejoría muy notable en la capacidad de andar, sobre todo cuando se combina con ejercicio físico regular en pacientes con lesiones situadas por debajo de las arterias femorales. En pacientes con CI el hábito de fumar incrementa el riesgo de amputaciones₃.

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Hipolipemiantes

Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad, los episodios cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares en pacientes con EAP en general, y con CI en particular. En el subgrupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular con EAP del estudio *Hearth Protection*, que incluyó a 6.748 pacientes, la simvastatina, en el seguimiento a 5 años, consiguió una reducción relativa significativa del 19% y una reducción absoluta del 6,3% en los episodios cardiovasculares más graves, independientemente de la edad, sexo y las concentraciones séricas de lípidos. En estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados realizados con pacientes con EAEI desde asintomáticos a graves, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares₃.

Una revisión *Cochrane* ha demostrado una mejoría significativa de la distancia máxima de deambulación sin dolor con el uso de estatinas, frente a naftidrofurilo e inhibidores de la fosfodiesterasa (pentoxifilina y cilostazol) en pacientes con CI (ver Tabla 4). Para la simvastatina, hipolipemiente más estudiado, la distancia es de 104 m. Este efecto se consigue tras meses de tratamiento₇.

Tabla 4. Beneficios sobre la distancia caminada₇

Principio activo	Ensayos	Nº pacientes	Distancia caminada sin dolor, en metros (95%IC)	Distancia máxima caminada, en metros (95% IC)
Hipolipemiantes	7	317	89,76 (30,05-149,47)	152 (32,1-271,8)
Naftidrofurilo (200 mg/8h)	6	1.083	48,44 (35,94-60,95)	
Cilostazol (100 mg/12h)	8	1.827	31,1 (21,4-40,9)	112,64 (27,73-75,18)
Pentoxifilina	11	612	29,4 (13,1-45,9)	

Antiagregantes

La guía de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de antiagregantes junto con hipolipemiantes en pacientes con EAEI sintomática dado que previenen los eventos relacionados con las extremidades y los eventos CV en general₃. En el caso de pacientes asintomáticos no se ha encontrado beneficio asociado al uso de antitrombóticos.

La mayor evidencia disponible corresponde al **ácido acetilsalicílico (AAS)**. En el estudio *Antithrombotic Trialists Collaboration*, en el que participaron 6.200 pacientes con CI, el ácido acetilsalicílico (AAS) redujo significativamente la variable combinada de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular (MACE), un 6,4% con AAS frente al 7,9% en el control₃.

Los datos de eficacia del **clopidogrel** frente al AAS en pacientes proceden de un subanálisis del estudio CAPRIE₃ que incluía 6.452 pacientes con EAEI sintomática. El tratamiento de clopidogrel frente a AAS obtuvo una reducción relativa de riesgo de un 23,8% en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, motivo por el que tanto la guía ESC como la guía NICE lo recomiendan₈.

No hay datos que avalen el uso de la doble terapia antiagregante (AAS más clopidogrel) frente a AAS para reducir los eventos CV en pacientes con EAEI, ya que el beneficio en la reducción de eventos (tan sólo IAM) no compensa el riesgo de sangrado graves₃.

En pacientes con EAEI y fibrilación auricular (FA) y CHA2S2-VASc ≥ 2 el tratamiento de elección es la **anticoagulación en monoterapia**. El tratamiento concomitante antiagregante más anticoagulante sólo se recomienda en pacientes con FA y EAEI tras intervención percutánea y no más de 12 meses₃.

Antihipertensivos

El uso de antagonistas del calcio o IECA/ARA II está recomendado en pacientes hipertensos con CI, debido a su capacidad para dilatar las arterias periféricas₃, a pesar de que un metaanálisis del año 2016, donde se evalúa la mejora de la capacidad máxima andando sin dolor producida por los IECA, presenta resultados no concluyentes₉.

Un estudio aleatorizado ha demostrado que también el verapamilo tiene efectos beneficiosos en la distancia máxima de deambulación de los pacientes con EAEI₃.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, los betabloqueantes, especialmente el nebivolol, son seguros para pacientes con CI y no tienen efectos negativos en la distancia máxima caminada.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO PARA EL ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS

Los fármacos para el alivio de los síntomas de la CI tienen una eficacia modesta, pocas evidencias y problemas de seguridad. La mejora con estos tratamientos de la distancia máxima de deambulación es leve o moderada, sin beneficio cardiovascular₂.

En el año 2011 NICE realizó una revisión sistemática sobre la efectividad clínica de los distintos tratamientos disponibles en base a 26 EC₁₀. Con los EC cuya duración era superior a las 24 semanas se llevó a cabo un metanálisis, para comparar la efectividad de cilostazol, naftidrofurilo, pentoxifilina respecto a placebo. Las variables del metanálisis fueron la distancia máxima caminada y la distancia caminada sin dolor. Respecto a la distancia máxima caminada, el mayor incremento frente a placebo se observó con naftidrofurilo (60,3%), seguido de cilostazol (24,6%) y pentoxifilina (10,6%). En cuanto a la distancia máxima caminada sin dolor los resultados fueron similares; el mayor incremento se observa con naftidrofurilo (64,2%), seguido de cilostazol (13,4%) y por último pentoxifilina (9,2%).

La guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica no recomienda el empleo de ninguno de ellos₃ y la NICE sólo recomienda naftidrofurilo, para pacientes que no mejoran con ejercicio supervisado, y que prefieren no ser derivados para valoración de angioplastia o cirugía de revascularización₈.

Cilostazol (Ekistol® y presentaciones EFG)

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, con propiedades vasodilatadoras y también inhibe la agregación plaquetaria. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, tras una reevaluación de su balance beneficio-riesgo, emitió dos alertas de seguridad para cilostazol_{11,12}, advirtiendo de su modesta eficacia clínica y estableciendo restricciones y contraindicaciones de uso, debido a que el riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares sólo es superado por los beneficios en un limitado subgrupo de pacientes. Por ello en 2013 se calificó de diagnóstico hospitalario (visado), con las siguientes condiciones₁₁:

- Sólo debe utilizarse en pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) no hayan resultado efectivos.
- El inicio del tratamiento lo deben adoptar médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, **evaluando el beneficio a los 3 meses y suspendiéndolo si no se observa un beneficio clínicamente relevante.**
- En determinados grupos de pacientes, en tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C19, se aconseja reducir la dosis de 100 a 50 mg/12 h.

Ya informaba la AEMPs en su primera nota de seguridad¹² que el perfil de los pacientes que utilizan cilostazol en nuestro medio es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos (EC) para la autorización de comercialización, ya que la mayoría de los pacientes reales son de edad avanzada, y además reciben de forma concomitante medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que pueden dar lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de cilostazol y potenciar la aparición de reacciones adversas.

Debido a su mecanismo de acción puede producir reacciones adversas cardiovasculares graves (taquicardia, palpitations, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilado durante el tratamiento.

Está contraindicado en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos 6 meses, los que presenten antecedentes de taquiarritmia severa y los que utilicen 2 o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes¹¹.

Pentoxifilina (*Elorgan*®, *Hemovas*® y presentaciones EFG)

El mecanismo de acción se basa en aumentar la deformidad de los hematíes y reducir la viscosidad sanguínea. Además inhibe la agregación plaquetaria y reduce los valores de fibrinógeno

Naftidrofurilo (*Praxilene*®)

Se postula como mecanismo de acción un posible incremento en la capacidad oxidativa celular, que protege a la célula en isquemia.

Las reacciones adversas son principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea), insomnio y dolor de cabeza. Está contraindicado en insuficiencia cardíaca y en pacientes con bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado. Aunque tiene otras indicaciones (insuficiencia circulatoria cerebral, accidente vascular cerebral...), sólo está financiado para el tratamiento de la claudicación intermitente y precisa visado.

Otros fármacos. Prostanoides, L-arginina o *gingko biloba* no tienen datos consistentes de ensayos clínicos aleatorizados, que justifiquen su uso en estos pacientes³.

CONCLUSIONES

1. El abandono del tabaco y el ejercicio físico regular son las medidas que aportan mayor beneficio para el control de la claudicación intermitente.
2. Las guías recomiendan tratamiento hipolipemiante y antiagregante en todos los pacientes sintomáticos.
3. En lo que se refiere a los síntomas, la simvastatina, además de su efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular en la enfermedad arterial de extremidades inferiores, es el fármaco que ha demostrado mayor aumento en la distancia caminada en pacientes con claudicación intermitente.
4. Los fármacos para el alivio de los síntomas no se recomiendan con carácter general por su eficacia modesta en cuanto a mejora de la distancia caminada, escasa evidencia y problemas de seguridad. Dentro de ellos, naftidrofurilo sería el fármaco con mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neschis, D, Golden MA. Clinical features and diagnosis of lower extremity peripheral artery disease. Up to date: Jun. 2018.
2. Suárez C, Lozano FS, Bellmunt S et al. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1.ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012.
3. Aboyans, V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). Rev Esp Cardiol. 2018; 71(2): 111.e1-e69.
4. Guindo J, Martínez-Ruiz MD, Gusi G et al. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:11D-17D.
5. Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente. INFAC. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2011; 19 (8). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2011/es_def/adjuntos/Infac_vol_19_n8.pdf. [Fecha de acceso 04/11/2019].
6. Hageman D, Fokkenrood HJP, Gommans LNM et al. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2018, Issue 4. Art. No.: CD005263. DOI:10.1002/14651858.CD005263.pub4.
7. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication; a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38:463-474.
8. NICE Clinical guideline 147. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. Published date 2012. Last update February 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147>.
9. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: have we walked the whole distance? Atherosclerosis. 2016;252:199-200.
10. NICE technology appraisal guidance 223. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Published date 2011. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta223.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): finalización de la reevaluación beneficio-riesgo y restricciones de uso. MUH (FV), 08/2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): Reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la Reevaluación de la Relación Beneficio-Riesgo. MUH (FV), 09/2011. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Garrigues Sebastia M, Gómez Lluch MT, Jiménez de Andrés E, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras M, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Vila Torres E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
I.S.S.N.: 2530-8920