

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA Enfermedad arterial periférica



Dr. Enric Roche.

Servei Angiologia i cirurgia vascular .



Objetivos del TRATAMIENTO de la EAP

TASC II Guidelines

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)
Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33, Suppl. 1, S1-S75
Journal of Vascular Surgery. 2007; 45: S5-S67

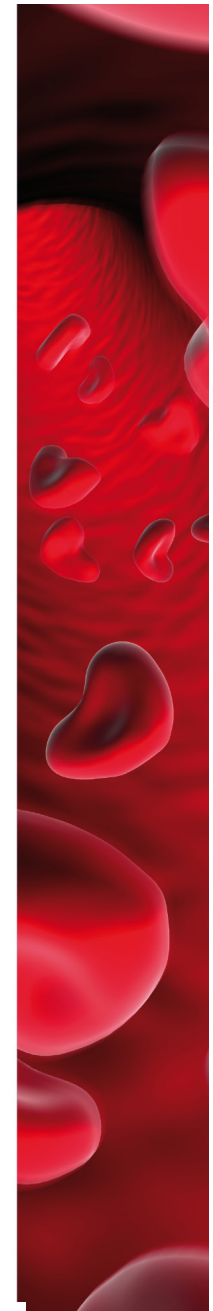


• PREVENCIÓN DEL RIESGO

- **Ejercicio físico y dieta**
- **Abandono del Tabaquismo**
- **Fármacos:**
 - Hipolipemiantes
 - Antidiabéticos
 - Antihipertensivos
 - **Antiagregantes plaquetarios**

• MEJORÍA DE LA SINTOMATOLOGÍA

- **Programas de ejercicio físico**
- **Fármacos sintomáticos:**
 - **Pentoxifilina**
 - **Cilostazol**
 - **Otros.**
- **Revascularización**



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II) Tratamiento hipolipemiante en la EAP



Estatinas : LDL / Colest Tot

Fibratos: Triglicéridos

Resinas: Complemento a estatinas

Todos los pacientes con EAP sintomática
Objetivo LDL-C <100 mg/dL [A]

**EAP sintomática y arteriopatía
en otras localizaciones**
Objetivo LDL-C <70 mg/dL [B]

**EAP asintomática sin evidencia
de otras localizaciones**
Objetivo LDL-C <100 mg/dL [C]

**Si hipertrigliceridemia, valorar no-HDL-C
objetivo <130 mg/dL (no FRCV adicionales)
o <100 mg/dL (FRCV adicionales) [C]**

**En EAP sintomática las estatinas deberían ser
la primera opción para reducir LDL-C [A]**

Pacientes con ↓ HDL-C y ↑ TG
Valorar un fibrato o ácido nicotínico [A]

Se recomendará consejo dietético
para control dislipemia [B]



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II) **Tratamiento antihipertensivo en la EAP**



Todos los pacientes con EAP
Objetivo 140/90 mmHg [A]

Diabéticos e insuficiencia renal + EAP
Objetivo 130/80 mmHg [A]

Diuréticos e IECAs tratamiento de primera
elección [B]

Los betabloqueantes no están contraindicados
en la EAP [A]



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II)
sobre **control de la diabetes** en la EAP



Los pacientes con EAP diabéticos
deben recibir tratamiento agresivo para reducir
la glucemia con objetivo de Hb A 1c < 7%
o incluso menos < 6% [C]



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II)
tratamiento **ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO** en la EAP



Todo paciente con EAP con/sin otras patologías asociadas debe recibir tratamiento antiagregante plaquetario para reducir el RCV [A]

Uso de aspirina / ASA

Eficaz en pacientes con EAP con otras manifestaciones vasculares (coronarias, carotideas) [A]

Empleo de aspirina / ASA

En pacientes con EAP sin otras manifestaciones vasculares, puede ser valorado [C]

Clopidogrel

Es eficaz reduciendo los eventos CV en el subgrupo de pacientes con EAP con o sin otras manifestaciones vasculares [B]



ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

A) Fármacos que aumentan el AMP cíclico

- 1) Prostaglandinas
(PGD₂, PG₁₂, PGE₁)
- 2) Inhibidores de la Fosfodiesterasa
Dipiridamol
Adenosina
Cilostazol

B) Modificadores del metabolismo del ac. Araquidónico

- 1) Inhibidores de la ciclooxigenasa.
AAS
Trifusal
AINES
Sulfinpirazona
Minoxidil
- 2) Inhibidores de la fosfolipasa
- 3) Inh. Tromboxanosintetasa
- 4) Inh. Lipooxigenasa

C) Fármacos que actúan sobre membrana plaquetaria

- Ticlopidina**
Clopidogrel
Ac. Grasos
Ac. Linolénico
Ac araquidónico

D) Antagonistas del Calcio

- Verapamil
Clortetraciclina
Parathormona

E) Fármacos que aumentan el GMP cíclico

- Oxido nítrico
Nitroprusiato sódico
Nitroglicerina
Dinitrato de isosorbide
Molsidomina

F) Otros Bloq. Beta-adrenérgicos

- Inhibidores de la ECA
Antipalídicos
Antioxidantes
Etanol



Fármacos que **PREVIENEN** los eventos CV en la EAP

Antithrombotic Trialists Collaboration .BMJ 2002;324:71-86

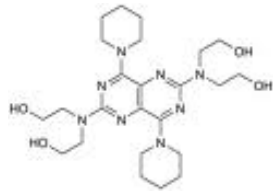
Reducción del 25% de nuevos eventos aterotrombóticos

Subgrupo de pac. con EAP la reducción fue del 23%.

- *DIPIRIDAMOL*
- *TICLOPIDINA*
- *ACIDO ACETIL SALICÍLICO*
- *CLOPIDOGREL*
- *TRIFLUSAL*
- *AAS + CLOPIDOGREL*



DIPIRIDAMOL . (Persantin ©)



Introducido como vasodilatador coronario.

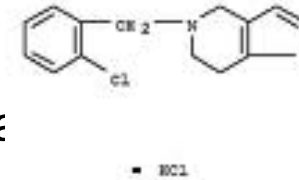
Presentación para administración oral y endovenosa.

Dosis variables 300 a 400 mgr/ día

Se ha asociado a AAS.



TICLOPIDINA . (TIKLID ©)



Actúa a nivel de la membrana plaquetaria.

Inicia su acción a las 4h. y máxima actividad antiagregante a los 5 días.

Efecto hemobiológico: deformabilidad eritrocitaria y disminución de la viscosidad sanguínea.

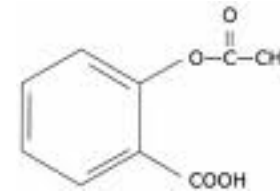
Dosis 250-500 mgr./día.

Fármaco que **NO DEBE ASOCIARSE** a otros antiagregantes ya que interfiere con AINES, ACO y todas las diferentes heparinas.

Neutropenia 2- 4%, trombocitopenia, agranulocitosis



ACIDO ACETIL SALICILICO. AAS.



Campbell CL. *Aspirine dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review.* JAMA. 2007;297:2018-24

Inhibidor de la Ciclooxygenasa

Inhibición irreversible de la plaqueta (vida plaq 7-10d)

Dosis de 75 a 325 mg /día indicado en prevención primaria y profilaxis secundaria en pacientes con EAP.

5-7% EFECTOS SECUNDARIOS.

Gastrointestinales, Sdme Reye,

El más barato. Mayor experiencia



TRIFLUSAL (derivado fluorado del AAS) (Disgren ©)

Efecto exclusivo antiagregante.

Mayor potencia antiagregante ex vivo y con índice menor de complicaciones hemorrágicas que la AAS .

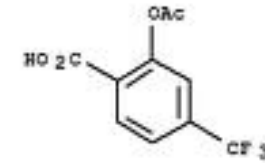
Efecto rápido (dos horas) e irreversible sobre fosfodiesterasa.

Su efecto desaparece tras 7-10 d.

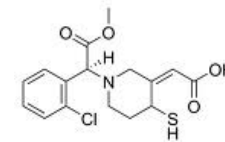
Dosis habitual 600 mgr./día (dos tomas).

Solución oral /24h. (1 toma)

Efectos secundarios: tipo gastrointestinales;
dispepsia, flatulencia, pirosis.



CLOPIDOGREL (Plavix© Iscover©)



CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel vs Aspirine patients at Risk of Ischemic Events. Lancet .1996;348:1329-39

Derivado de las tienopiridinas

Similar a Ticlopidina. Actividad antiagregante irreversible

19.185 aleatorizados AAS vs Clopidogrel

reducción riesgo 8,75%

reducción riesgo (EAP) 23,8%

x3 grupo enf Cerebro vascular

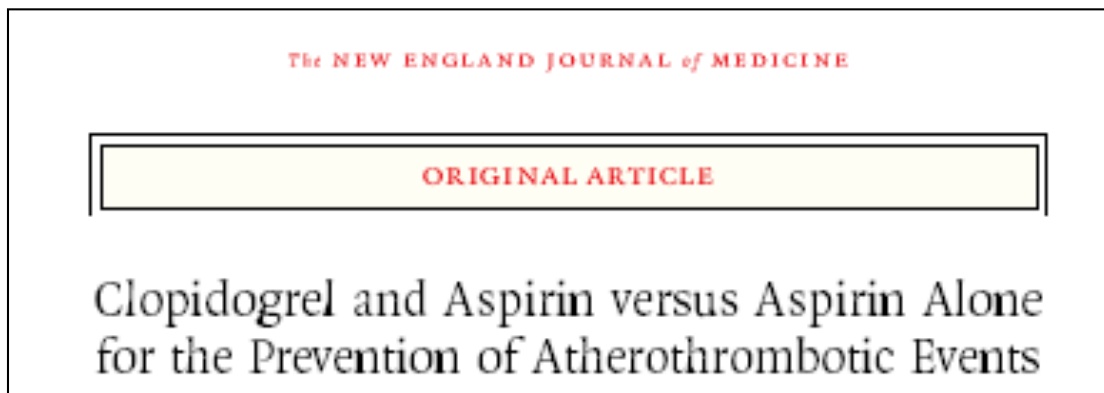
x7 grupo cardiopatía isquémica



CLOPIDOGREL + AAS

Beneficio en Síndrome coronario agudo

Indicación de doble antiagregación 6 meses tras intervencionismo coronario con implantación de stent



ESTUDIO CHARISMA:

- No beneficio estadísticamente significativo en población de riesgo
- Mayor índice de hemorragia



Fármacos que **tratan los SÍNTOMAS** en la EAP

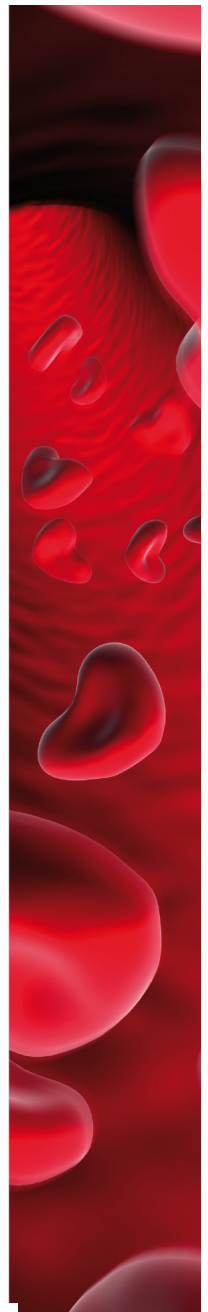
BLUFOMEDIL

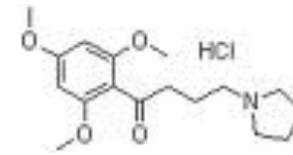
NAFTIDROFURILO

PENTOXIFILINA

CILOSTAZOL

Acción basada en la vasodilatación arterial que facilita el mayor aporte sanguíneo a la musculatura y demás tejidos





BLUFOMEDIL. (LOFTON®)

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000988.*

Buflomedil for intermittent claudication. [de Backer TL](#), [Bogaert M](#), [Vander Stichele R](#).

Puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenosa

Dosis recomendada es de 450 a 600 mg diarios fraccionados en 3 ó 4 dosis

Recientemente, se han planteado problemas de seguridad acerca del buflomedil debido a los eventos neurológicos y cardiovasculares letales y no letales en casos de sobredosis accidentales y voluntarias.

***El beneficio del buflomedil es pequeño** considerando las pruebas relativamente pequeñas de la eficacia y el estrecho rango terapéutico junto con las cuestiones de inocuidad recientes.



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II)
sobre **fármacos sintomáticos** en la EAP



American Heart
Association



Inter-Society Consensus
for the Management of PAD

Pentoxifilina

Puede considerarse un tratamiento alternativo
al cilostazol para \uparrow la distancia de deambulación
en pacientes con CI [IIb A]

Efectividad de pentoxifilina

La efectividad es marginal y no bien establecida
en la CI [IIb C]

-

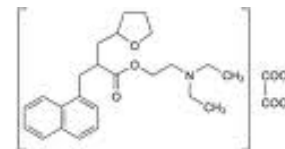
-

Pacientes con CI y pobre calidad de vida
Pueden considerarse para un tratamiento
con naftidrofurilo [B]



NAFTIDROFURILO. (Praxilene ©)

De Backer TLM, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofurilo para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



Dosis 200 mg tres veces al día

Uso más común en trastornos circulatorios cerebrales

La diferencia absoluta en la tasa de pacientes que responden, o la proporción de pacientes tratados con éxito, fue del 22,3% (IC del 95%: 17,1% a 27,6%).

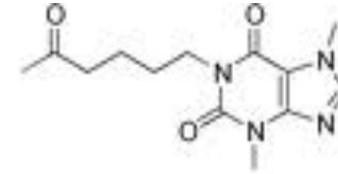
El naftidrofurilo tiene un efecto estadística y clínicamente significativo en la mejoría de la distancia de caminata a los seis meses después del inicio del tratamiento para las personas con claudicación intermitente.

Revisión sistemática Cochrane . Naftidrofuril para el accidente cerebrovascular agudo. Leonardi-Bee J, Steiner T, Bath-Hextall F

Por consiguiente, no existen pruebas suficientes para apoyar el uso del naftidrofuril en el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico.



PENTOXIFILINA (Hemovas®)



Inhibidor de la fosfodiesterasa con efecto hemorreológico al reducir la concentración de fibrinógeno plasmático.

Favorece la deformabilidad eritrocitaria y leucocitaria y disminuye la agregabilidad

Porter , Am Heart J 1984. Reportó una mejoría en la distancia de claudicación 22% una mejoría en la distancia libre de claudicación del 12%.

Estos resultados nunca más se han podido reproducir.

REVISIÓN COCHRANE

Pentoxifilina para el tratamiento de la úlcera venosa de pierna

Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J

Conclusiones de los revisores

La pentoxifilina es un complemento eficaz al vendaje de compresión para tratar las úlceras venosas y puede ser eficaz en ausencia de compresión.

La mayoría de los efectos adversos fueron trastornos gastrointestinales.



Recomendaciones de las guías (ACC/AHA y TASC II) sobre empleo de **cilostazol** en la EAP



American Heart
Association



Cilostazol

Está indicado como un tratamiento eficaz para mejorar los síntomas e incrementar la distancia de deambulación en pacientes con EAP con CI (en ausencia de IC) [I A]

Una prueba terapéutica con cilostazol debería ser considerada en todos los pacientes con CI que vean afectada su calidad de vida [I A]



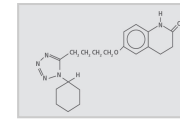
Inter-Society Consensus
for the Management of PAD

Cilostazol

Es un inhibidor de PDE III con actividad vasodilatadora, metabólica y antiagregante. Un tratamiento de 3 a 6 meses con cilostazol debería ser el tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes con CI, como lo evidencian las pruebas ergométricas y la mejoría de las escalas de calidad de vida [A]



CILOSTAZOL .(Pletal©)



Es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa III que actúa como antiagregante plaquetario y vasodilatador arterial, indicado en pacientes con claudicación intermitente y grado de evidencia clínica IA

- Dosis de Pletal: **100 mg dos veces al día**
- **No debe ingerirse con alimentos**, ya que pueden aumentar su absorción
- debe tomarse al menos **1/2 h antes o 2 h después del desayuno y la cena**
- **No es necesario ajustar la dosis:**
 -
 - - En ancianos
 - - En insuficiencia renal leve/moderada (aclaramiento de creatinina >25 ml/min)
 - - En enfermedad hepática leve

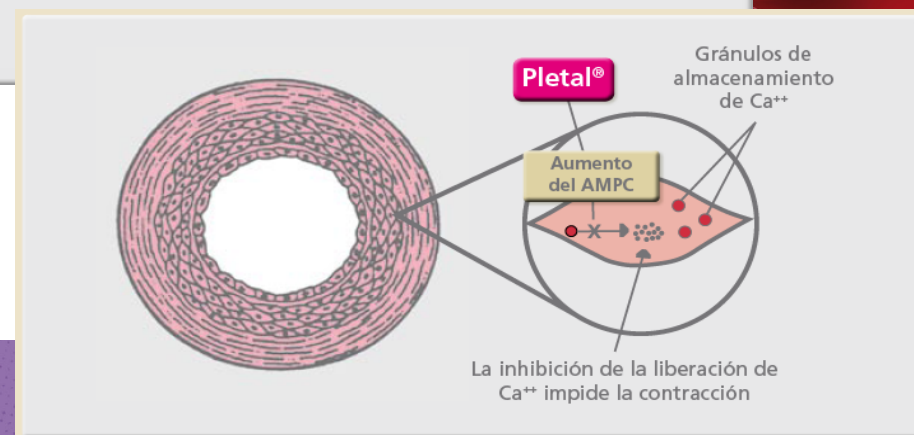
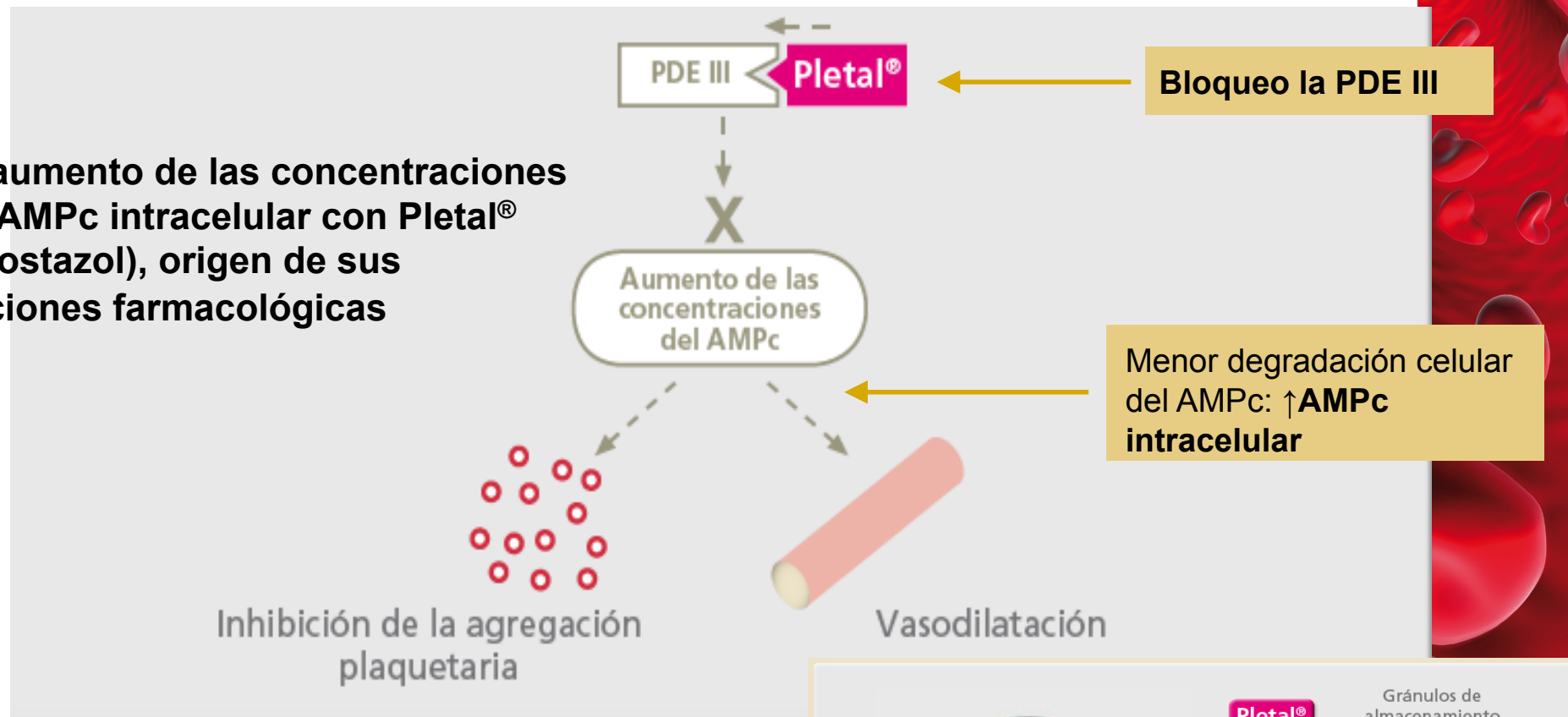


MECANISMO: **vasodilatación / vasoconstricción**

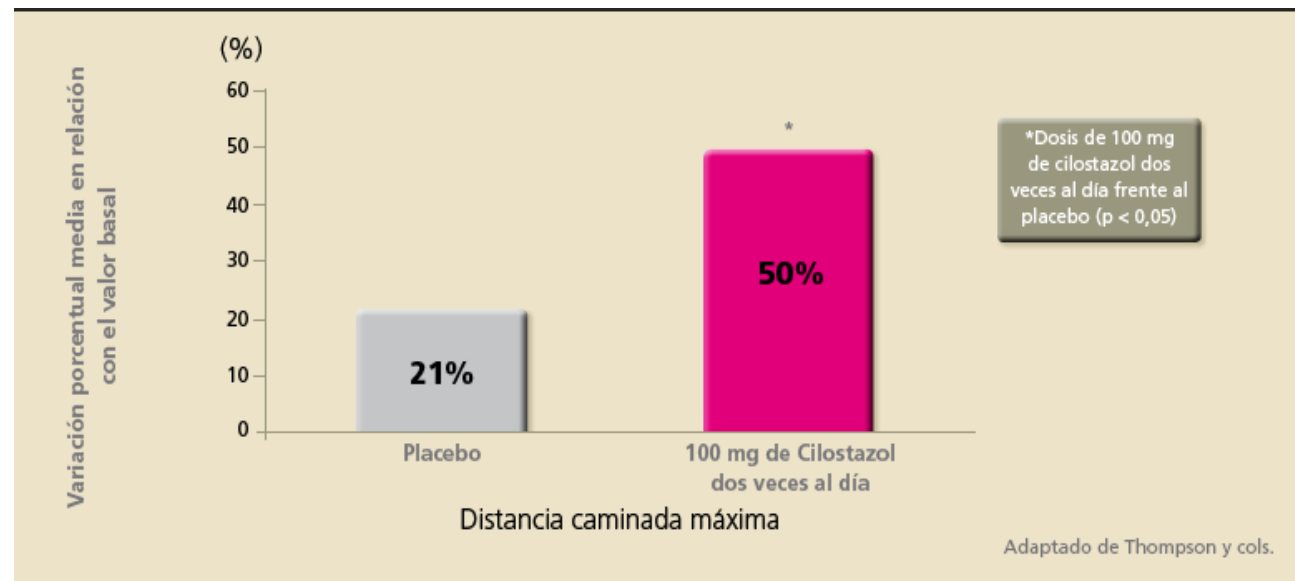
arterial juegan un papel importante en la génesis y progresión de la arteriosclerosis

Es un inhibidor reversible de PDE III

El aumento de las concentraciones de AMPc intracelular con Pletal® (cilostazol), origen de sus acciones farmacológicas

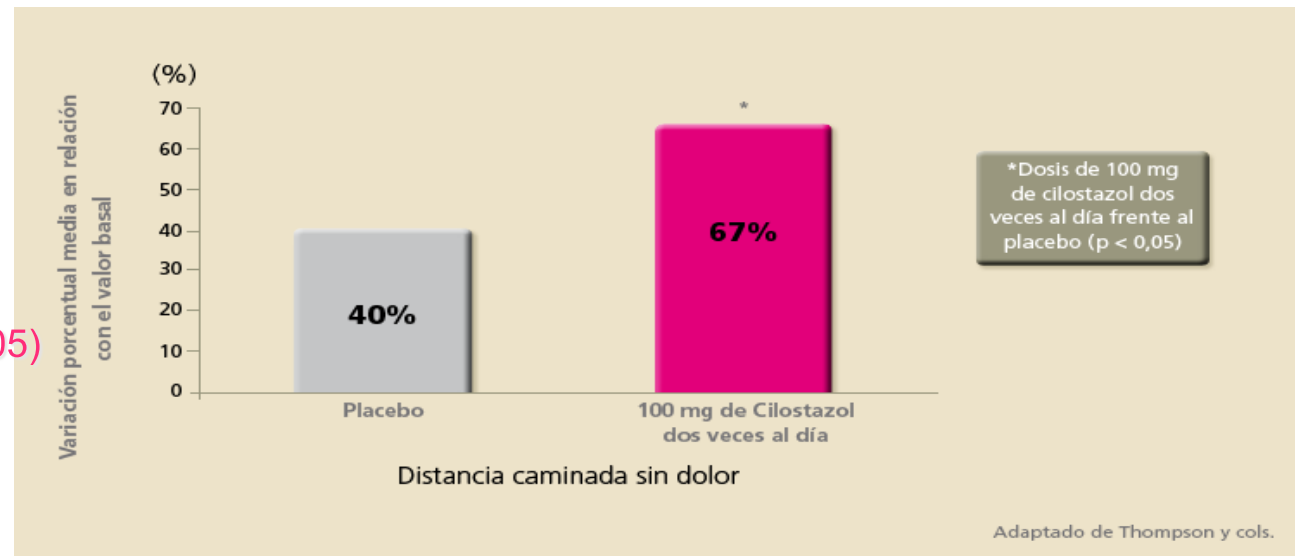


En el grupo de pacientes tratados durante 24 semanas, el incremento de la DCM alcanza el **62%** ($p < 0,05$)



Incremento de la distancia caminada máxima obtenida con 100 mg/día en seguimientos de entre 12 y 24 semanas

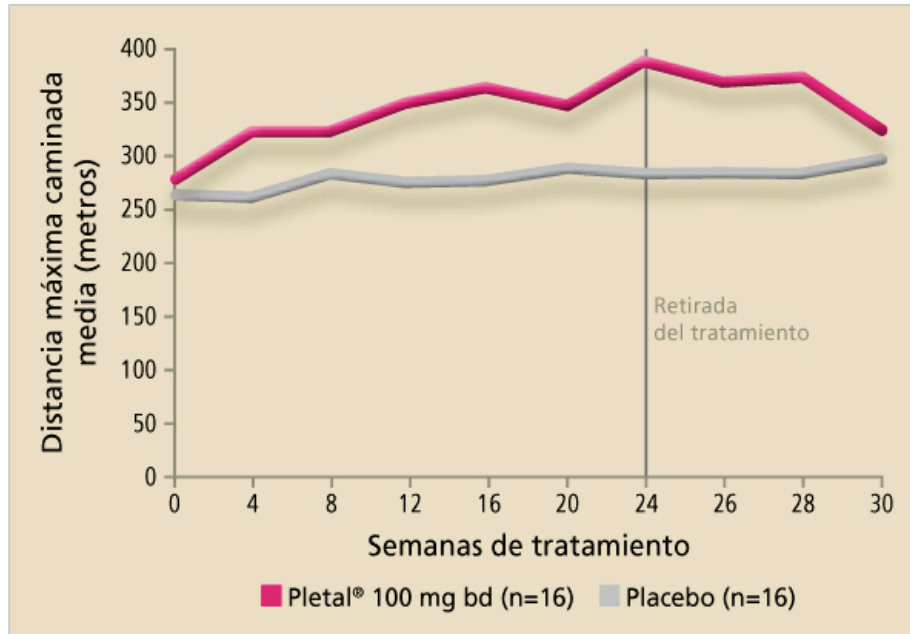
En el grupo de pacientes tratados durante 24 semanas, el incremento de la DC sin dolor alcanza el **86%** ($p < 0,05$)



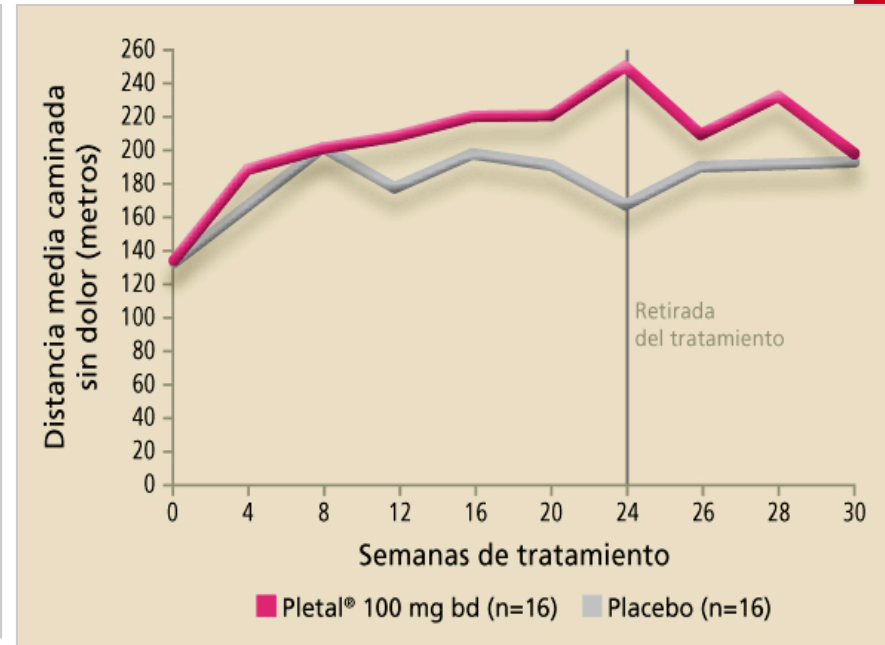
Incremento de la distancia caminada libre de dolor obtenida con en seguimientos de entre 12 y 24 semanas



La retirada del tratamiento con cilostazol revierte los incrementos de las distancias caminadas obtenidos con su administración



Distancia caminada máxima



Distancia caminada sin dolor



Tolerabilidad y seguridad clínica

- Los efectos adversos* más frecuentes con cilostazol) son:
 - **Cefalea (3.5 %)**
 - **Palpitaciones (1.5 %)**
 - **Diarrea/Heces blandas (1.5 %)**
- **Contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y en arritmias severas.**
- **Insuficiencia Renal /hepatica**

Precauciones:

- Administración concomitante Eritromicina, ketoconazol, diltiazem, antiretrovirales, *
- Administración concomitante de aspirina, clopidogrel y dicumarínicos
- Administración concomitante de vasodilatadores (calcioantagonistas, otros antiHTA)
- Flutter/Fibrilación auricular

**Que obligaron al abandono del tratamiento*





Revisión Metaanálisis 2008

“Cilostazol es probablemente el fármaco de elección para el tratamiento de la claudicación cuando los tratamientos conservadores o intervencionistas han fracasado para aliviar suficientemente sus síntomas”.



Pauta de tratamiento :

Tratamiento de sus Factores de Riesgo +

Paciente con EAP con **CLAUDICACIÓN** SIN intervenciones CV

ESTATINA + AAS 100 mg/24H + CILOSTAZOL 100mg /12 H.

Paciente con EAP con **CLAUDICACIÓN** CON intervenciones CV
(BY PASS O ANGIOPLASTIA O REVASC CARDIACA ETC)

ESTATINA + CLOPIDOGREL 75 mg/24H + CILOSTAZOL 100mg /12 H.

Paciente con EAP con **REVASCULARIZACIÓN** EEII y comorbilidades CV

ESTATINA + AAS 100 mg/24H + CLOPIDOGREL 100mg /12 H (6 MESES).

Después

ESTATINA + CLOPIDOGREL 100mg /12 H



<http://www.ais-bcn.es/farmacia.html>

Arteriopatia perifèrica: clopidogrel vs àcid acetilsalicílic

FÀRMAC	Benefici	Recomanació
Clopidogrel vs AAS	<p>L'estudi CAPRIE va incloure 19.185 pacients amb aterotrombosi, manifestada per infart de miocardi recent, accident cerebrovascular isquèmic o arteriopatia perifèrica establerta. Els pacients van rebre clopidogrel 75 mg/dia o bé AAS 325 mg/dia amb un seguiment d'1 a 3 anys. La variable principal combinada d'infart de miocardi, accident cerebrovascular isquèmic i mort vascular es va reduir amb clopidogrel de manera significativa respecte d'AAS, amb una reducció absoluta del 0,51%, amb una NNT de 196.</p> <p>En el subgrup de pacients amb arteriopatia perifèrica de l'estudi CAPRIE, el risc d'events tromboembòlics o vasculars és significament menor, amb una disminució del risc absolut del 1,15% i un NNT de 87 (1).</p> <p>Cal dir que l'estudi CAPRIE no estava dissenyat ni tenia el poder estadístic per calcular l'eficàcia de subgrups individuals i no està clar si aquestes diferències són reals o degudes a l'atzar i només s'ha de considerar com un generador d'hipòtesi (2). Una altra anàlisi de subgrups de l'estudi CAPRIE per edat suggereix que el benefici de clopidogrel en pacients majors de 75 anys és inferior a l'observat en pacients ≤ 75 anys (2).</p>	<p>L'ACCP (Arr recomana l'ús de clopidogrel en pacients amb artèries coronàries i artèries perifèriques. El cost de rep davant AAS d'events vasculars és menor que la utilització de AAS. La TASC II recomana que AAS és recomanada en artèries perifèriques i que el clopidogrel és més eficaç en la prevenció de events simptomàtics cardiovasculars. Les conclusions de cost-eficàcia són:</p> <p>Clopidogrel vs AAS: disminueixen l'occlusió postbypass vs placebo (15,16).</p>

AUTOR : J.M. SOTOCA. FARMACÈUTIC. HOSPITAL CLÍNIC
REVISOR : DR. E. ROCHE. CAP CIRURGIA VASCULAR. HOSPITAL PLATÓ

BIBLIOGRAFIA

- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
- Hankey G, Norman P. Fitxa tècnica Plavix. Disponible en www.agemed.es (consulta 11 juny 2008)
- Clagett GP, Sobel M, Jackson MR et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *CHEST* 2004;126:609-26
- Hankey G, Norman P, Eikelboom J. Medical management of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;296(1):41-2
- Antiplatelet drug therapy. Tasc II Inter-Society Consensus on Peripheral Arterial Disease. Norgren L et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-S75
- Scheinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2004;116:797-806
- Eriksson P. Creative cost-effectiveness analysis of CAPRIE data-dust in our eyes. *Am J Med* 2005;118:199-200

¿Quin és el tractament mèdic més eficaç per a la claudicació intermitent?

FÀRMAC	Eficàcia	Experiència us	Conveniència*	Cost
CIOLOSTAZOL (Pletal®)	Beneficis per augment en distàncies recorregudes. Els malalts amb claudicació haurien de ser candidats al fàrmac (2, 3). Metanàlisi. No dades sobre reducció d'efectes cardiovasculars (1).	-	Interaccions (I): amb fàrmacs inductors de citocrom P-450 Contraindicacions (Con): ICC, aritmies ventriculars, hemorràgies, IR, IH Pauta (P): 100 mg/bid Comoditat: si no efecte tres mesos o efectes adversos suspendre	Medicament estranger (EEUU, Japó, Argentina, Xile)
NAFTIDROFURIL (Praxilene®)	Assaigs clínics demostren beneficis en malalts amb qualitat de vida pobre. Efectes vasodilatadors.	Retirada presentació EV per toxicitat cardíaca i neurològica.	I: no conegudes Con: ICC, bloqueig A-V 2-3r grau P: 100-200 mg/8h	50 cps 5,43 euros Finançat per SNS
PENTOXIFIL-LINA (Elorgan®, Hemovas®, Pentoxifil-lina, Nelomin®)	Assaigs clínics no compleixen estàndards. Metanàlisi no demostra augment en la distància caminada (6). Propietats vasodilatadores i antiagregants plaquetaris.	Àmplia	I: pot augmentar l'efecte antihipertensiu i l'hipoglicèmia de les insulines i teofil·lina Con: ICC, IAM recent P: 400 mg/8h	60 cps 8,85 euros Finançat per SNS
Clopidogrel vs AAS	En el subgrup de pacients amb arteriopatia perifèrica de l'estudi CAPRIE, el risc d'events tromboembòlics o vasculars és significament menor, amb una disminució del risc absolut del 1,15% i un NNT de 87 (1). <p>Cal dir que l'estudi CAPRIE no estava dissenyat ni tenia el poder estadístic per calcular l'eficàcia de subgrups individuals i no està clar si aquestes diferències són reals o degudes a l'atzar i només s'ha de considerar com un generador d'hipòtesi (2). Una altra anàlisi de subgrups de l'estudi CAPRIE per edat suggereix que el benefici de clopidogrel en pacients majors de 75 anys és inferior a l'observat en pacients ≤ 75 anys (2).</p>	Àmplia	I: no conegudes Con: embaràs, al·lèrgia P: 3-6 g/dia	Sols fórmula magistral Hexopal® a l'estranger
Clopidogrel vs AAS	En el subgrup de pacients amb arteriopatia perifèrica de l'estudi CAPRIE, el risc d'events tromboembòlics o vasculars és significament menor, amb una disminució del risc absolut del 1,15% i un NNT de 87 (1). <p>Cal dir que l'estudi CAPRIE no estava dissenyat ni tenia el poder estadístic per calcular l'eficàcia de subgrups individuals i no està clar si aquestes diferències són reals o degudes a l'atzar i només s'ha de considerar com un generador d'hipòtesi (2). Una altra anàlisi de subgrups de l'estudi CAPRIE per edat suggereix que el benefici de clopidogrel en pacients majors de 75 anys és inferior a l'observat en pacients ≤ 75 anys (2).</p>	Àmplia	I: potencia efectes depressors SNC, anticolinèrgics i d'antidepressius tricíclics Con: Parkinson, depressió, accident cerebrovascular, embaràs P: 15-30 mg/8h	30 cps 2,53 euros Finançat per SNS
Clopidogrel vs AAS	En el subgrup de pacients amb arteriopatia perifèrica de l'estudi CAPRIE, el risc d'events tromboembòlics o vasculars és significament menor, amb una disminució del risc absolut del 1,15% i un NNT de 87 (1). <p>Cal dir que l'estudi CAPRIE no estava dissenyat ni tenia el poder estadístic per calcular l'eficàcia de subgrups individuals i no està clar si aquestes diferències són reals o degudes a l'atzar i només s'ha de considerar com un generador d'hipòtesi (2). Una altra anàlisi de subgrups de l'estudi CAPRIE per edat suggereix que el benefici de clopidogrel en pacients majors de 75 anys és inferior a l'observat en pacients ≤ 75 anys (2).</p>	Àmplia	I: potencia efectes depressors SNC, anticolinèrgics i d'antidepressius tricíclics Con: Parkinson, depressió, accident cerebrovascular, embaràs P: 15-30 mg/8h	30 cps 2,53 euros Finançat per SNS

FÀRMACS SENSE INDICACIÓ

Estatines	Assaigs amb proves per recomanar estatines en pacients amb CI i colesterol LDL>134 (18).	L-Carnitina Quelació amb EDTA Gingko biloba Vitamina E	No estudis que demostren eficàcia	
Prostaglandines	Assaigs demostren no aconsellar per a la claudicació.	Sulodexida (Aterina®, Luzone®)	No estudis que demostren eficàcia	
Factors de creixement modificats genèticament	VEFG no ha demostrat eficàcia. VEGF-2 ha de demostrar més aplicabilitat (22-23).	Teràpia immunomoduladora Compressió pneumàtica	No estudis que demostren eficàcia	





Gràcies per l'atenció

