

## **Manejo terapéutico del paciente con arteriopatía no coronaria (enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular): más allá de los síntomas**

Manuel Anguita, Elena Villanueva, Juan C. Castillo, Laura Cejudo, José Aguilera y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

La aterosclerosis es un proceso difuso que afecta a diversas localizaciones vasculares y da lugar a las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica, la arteriopatía periférica y la enfermedad cerebrovascular. Aunque con pequeños matices, los factores de riesgo y la etiopatogenia son comunes a todas ellas, por lo que su tratamiento y su prevención se basan en el control de los factores de riesgo y en el uso de antiagregantes, IECA o ARA-II y estatinas, junto con otras medidas específicas de cada enfermedad. Se revisan los efectos beneficiosos de estos tratamientos, así como las indicaciones de revascularización, bien mediante cirugía, bien mediante angioplastia percutánea con *stents*, en la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial de las extremidades inferiores.

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Enfermedad cerebrovascular. Ictus. Enfermedad arterial periférica. Antiagregantes. Prevención.

### **The Management of Patients With Non-Coronary Arterial Disease (Peripheral Arterial Disease or Cerebrovascular Disease). Going Beyond Symptoms**

Atherosclerosis is a widespread disease process that affects a range of different vascular territories and which gives rise to the clinical manifestations of ischemic heart disease, peripheral arterial disease and cerebrovascular disease. Although the details differ slightly, these conditions all share the same risk factors and pathogenesis. Consequently, their prevention and treatment are based on the control of these common risk factor and involve the use of antiplatelet agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists, and statins combined with other measures particular to each condition. This article reviews the beneficial effects of these therapies and discusses indications for revascularization, whether through surgery or percutaneous angioplasty with stents, in cerebrovascular disease and peripheral arterial disease of the lower extremities.

**Key words:** Atherosclerosis. Cerebrovascular disease. Stroke. Peripheral arterial disease. Antiplatelet drugs. Prevention.

## **INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a diferentes territorios vasculares. Con algunos pequeños matices, los factores de riesgo de las diversas localizaciones de la enfermedad son muy similares. Además, las medidas de prevención son comunes a todas ellas, y la mayor parte del tratamiento farmacológico utilizado, como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), los antiagregantes y las estatinas, tiene efectos beneficiosos en las distintas manifestaciones clínicas topográficas. Aunque es

frecuente la coexistencia de enfermedad cerebrovascular (ECV), periférica y coronaria<sup>1</sup>, las manifestaciones clínicas y la forma de presentación dependen del territorio afectado con mayor severidad. En este artículo se revisa el manejo terapéutico de los pacientes con enfermedad coronaria que, además, presentan enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad arterial periférica (EAP) (polivasculares).

## **ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

### **Concepto, etiopatogenia y clínica**

La ECV, en sentido general, es la afección por cualquier mecanismo de la circulación arterial de la porción del sistema nervioso central localizado dentro del cráneo, es decir, el encéfalo; aunque, en algunas ocasiones, el foco original de la enfermedad está situado en otras localizaciones (corazón, caró-

Correspondencia: Dr. M. Anguita.  
Damasco, 2, 2.º 9.ª, 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: manuel.p.anguita.sspa@juntadeandalucia.es

## ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.  
AIT: accidente isquémico transitorio.  
ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.  
EAP: enfermedad arterial periférica.  
ECV: enfermedad cerebrovascular.  
HTA: hipertensión arterial.  
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.  
ITB: índice tobillo-brazo.  
NECP-III: National Cholesterol Education Program III.  
NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

tidas extracraneales, aorta torácica). La causa más frecuente de ECV es la aterosclerosis, aunque la lista de problemas que pueden producir fenómenos embólicos no relacionados directamente con este problema es amplia, como se señala en la tabla 1. La manifestación más grave de la ECV es el ictus o accidente cerebrovascular, que se define como el trastorno de la circulación cerebral que produce una alteración transitoria o definitiva de las funciones de una o varias partes del encéfalo. Existen dos tipos de ictus: el isquémico (falta de aporte de sangre a una región determinada del parénquima encefálico) y el hemorrágico (salida de sangre del lecho vascular por rotura de un vaso sanguíneo encefálico). Un 80-85% de los ictus son isquémicos y un 15-20%, hemorrágicos. Según su evolución en las primeras horas, pueden clasificarse en ataques isquémicos transitorios (AIT) (déficit neurológico que se recupera en las primeras 24 h de evolución) e infartos cerebrales con lesión permanente del parénquima cerebral. Aunque los AIT pudieran haber sido vistos como algo benigno debido a la aparente ausencia de secuelas, en realidad se los debe considerar un signo de alarma ante la posibilidad de que a corto o medio plazo se presente un ictus más grave y definitivo. Casi una cuarta parte de los infartos cerebrales se han precedido de un AIT<sup>2</sup>. En la actualidad existe una nueva definición de AIT: un evento isquémico que ocasiona un déficit neurológico de menos de 1 h de duración y no se asocia con una imagen de infarto cerebral en las técnicas de neuroimagen<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico, existen cinco subgrupos de ictus que requieren pautas de tratamiento distintas: ictus aterotrombótico por aterosclerosis de grandes arterias, ictus isquémico cardioembólico, enfermedad de pequeño vaso o ictus lacunar, ictus de causa no habitual (vasculitis,

**TABLA 1. Posibles fuentes cardioembólicas de ictus cerebral**

Mayores	Fibrilación y aleteo auricular (persistentes o paroxísticos) Enfermedad del seno (síndrome braditaquicárdico) Valvulopatía reumática (sobre todo mitral, menos la aórtica) Prótesis valvulares mecánicas o biológicas Mixoma auricular izquierdo Fibrelastoma papilar Trombos en cavidades izquierdas Endocarditis infecciosa (o no infecciosa) izquierda Miocardiopatía dilatada Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección < 30% Infarto de miocardio reciente (menos de 4 semanas) Infarto de miocardio antiguo con fracción de eyección < 30%
Menores	Foramen oval permeable Aneurisma del septo interauricular, sobre todo con foramen oval Ecocontraste espontáneo en aurícula izquierda Calcificación severa del anillo mitral Aneurisma ventricular izquierdo sin trombo en su interior

vasospasmo, disección arterial) e ictus criptogénico o de etiología no filiada después de un estudio adecuado<sup>4</sup>.

## Tratamiento agudo

El ictus es una emergencia médica que requiere una intervención inmediata, ya que el infarto cerebral se establece de forma progresiva, en varias horas, y es posible reducir el tamaño del infarto, igual que ocurre en el síndrome coronario agudo, si se trata al paciente de forma adecuada en esa ventana terapéutica. El tratamiento en la fase aguda del ictus incluye una serie de medidas generales, el tratamiento recanalizador con trombolisis (intraarterial o intravenosa) y la antiagregación. También se están ensayando nuevos tratamientos, como los nuevos antiagregantes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la lisis mecánica del trombo con dispositivos o con ultrasonidos, la hipotermia y la administración de fármacos neuroprotectores, como la citicolina<sup>5</sup>. La complejidad del tratamiento del ictus y la trascendencia que tiene para el futuro del paciente han hecho que se pongan en marcha unidades multidisciplinarias de ictus, con lo que se ha demostrado que se reducen de forma significativa la mortalidad, la morbilidad, los costes y las estancias hospitalarias<sup>6</sup>. Una discusión en mayor profundidad sobre el tratamiento agudo del ictus se escapa de los objetivos de este artículo, y puede consultarse en otros trabajos<sup>5</sup>.

## Tratamiento preventivo

La prevención del ictus se basa en la prevención general de la aterosclerosis (actuación sobre los fac-

**TABLA 2. Riesgo relativo de recurrencia de ictus en distintas situaciones**

Fibrilación auricular	5-18
Hipertensión arterial	3-5
Cardiopatía	2-4
Diabetes mellitus	1,5-3
Tabaquismo	1,5-3
Abuso de alcohol	1-4

tores de riesgo, que son comunes a la prevención cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica) y en las estrategias particulares según el tipo etiopatogénico de ictus ya ocurrido (prevención secundaria) o las alteraciones vasculares descubiertas en el examen de un paciente (prevención primaria). En la tabla 2 se destacan las afecciones y situaciones con mayor riesgo de que se produzca ictus recurrente, por lo que su control estricto podría evitar numerosos problemas<sup>7</sup>. Hay que señalar que algunas afecciones de alto riesgo relativo, como la fibrilación auricular, tienen una prevalencia relativamente baja en la población (1-2%), mientras que otras con riesgo relativo más bajo, como el tabaquismo o el abuso de alcohol, tienen prevalencias mucho más elevadas, por lo que su impacto en términos absolutos puede ser mayor, tanto en tasas de recurrencia como en la importancia de controlarlas. Probablemente la hipertensión arterial (HTA) sea el más importante, en cifras absolutas, factor de riesgo de aparición de ictus, ya que su riesgo relativo es alto (multiplica por 3 a 5 veces el riesgo de recurrencia, contra 5 a 18 en la fibrilación auricular) y su prevalencia es también muy elevada (25-50%). En la tabla 3 se resumen las principales estrategias de prevención de ictus.

#### *Modificación de hábitos nocivos y control de factores de riesgo*

La modificación de los hábitos no saludables es fundamental en la prevención de la ECV, al igual que lo es en la enfermedad aterosclerótica coronaria, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. La abstención del tabaco, evitar el consumo excesivo de alcohol, reducir el peso, hacer ejercicio físico regular y realizar una dieta sana y variada son medidas fundamentales. La HTA es, como se ha señalado, el más importante factor de riesgo de ictus, y el control adecuado de la HTA es el factor que más incide en la reducción de recurrencias de ictus en los pacientes que ya han sufrido algún episodio. Aunque la relación entre las cifras de presión arterial y el riesgo de ictus es continua<sup>8</sup>, el valor mínimo que es deseable obtener es 130/80 mmHg, aunque con valores infe-

**TABLA 3. Estrategias de prevención de accidentes cerebrovasculares**

Modificación de hábitos nocivos (tabaco, alcohol, obesidad/dieta, sedentarismo)
Control de la hipertensión arterial
Control de la hiperlipemia
Control de la diabetes mellitus
Antiagregantes plaquetarios (prevención del ictus isquémico no cardioembólico)
Anticoagulantes (prevención del ictus isquémico cardioembólico)
Tratamiento de hemopatías sistémicas causantes de ictus
Cirugía o angioplastia de la estenosis carotídea

riores se logra una mayor reducción de incidencia de ictus. Aunque probablemente lo más importante sea el control de las cifras tensionales, independientemente del fármaco antihipertensivo o la combinación de fármacos utilizados, algunos estudios recientes indican que algunos fármacos, como los moduladores del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA-II), pueden ser superiores a otros antihipertensivos en la reducción del ictus, por mecanismos distintos del mero control de las cifras tensionales, posiblemente en relación con sus efectos endoteliales. El primer estudio que demostró una mayor reducción de accidentes cerebrovasculares en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, fue el HOPE, con ramipril a la dosis de 10 mg/día<sup>9</sup>. En el estudio PROGRESS, con la combinación de perindopril e indapamida también se demostró una menor incidencia de ictus que con perindopril solo o placebo, y ello tanto en pacientes hipertensos como en normotensos<sup>10</sup>. Respecto a los ARA-II, en el estudio LIFE se demostró una menor incidencia de ictus con el ARA-II losartán que con el bloqueador beta atenolol<sup>11</sup>, y lo mismo sucedió en el estudio MOSES, con eprosartán frente al antagonista del calcio nitrendipino<sup>12</sup>. En el estudio ONTARGET, que comparó ramipril frente a telmisartán y la combinación de ambos, los efectos del telmisartán no fueron inferiores a los del ramipril en pacientes con alto riesgo cardiovascular<sup>13</sup>.

Al contrario que la HTA y de lo que ocurre en la cardiopatía isquémica, la relación entre hiperlipemia y ECV es controvertida, aunque estudios recientes indican que hay relación entre elevadas concentraciones séricas de colesterol y la incidencia de ictus isquémico, por lo que se recomienda seguir las normas del NCEP-III, en las que, según el riesgo vascular de los pacientes, se define el umbral de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a partir del cual es necesario el tratamiento farmacológico, que se realizará con estatinas. En algunos estudios con estatinas y en metaanálisis de éstos, realizados en pacientes con enfermedad coro-

na, se ha comprobado una reducción significativa de la incidencia de ictus respecto a placebo<sup>14,15</sup>, por lo que se recomienda la utilización de estatinas para prevenir el ictus en pacientes con cardiopatía isquémica concomitante. No parece que su uso aumente el riesgo de hemorragia cerebral. Puesto que se considera que la estenosis carotídea ateromatosa sintomática es equivalente a enfermedad coronaria, el objetivo será conseguir reducir el cLDL a menos de 100 mg/dl. En pacientes que no tienen cardiopatía isquémica, el estudio SPARCL ha demostrado que la administración de atorvastatina a dosis de 80 mg/día, en comparación con placebo, a pacientes con ictus previo reduce la incidencia de ictus en un 16% ( $p = 0,03$ ) y la de ictus isquémico en un 23% ( $p = 0,007$ ), además de una reducción aún mayor de eventos coronarios, un 43% ( $p = 0,003$ )<sup>16</sup>. Parece pues que, aunque el efecto favorable es inferior al obtenido en la cardiopatía isquémica, las estatinas pueden reducir también la incidencia de ictus tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.

### *Antiagregantes*

Los antiagregantes plaquetarios son los fármacos más utilizados para la prevención secundaria del ictus, con la excepción de los casos de etiología cardioembólica (en los que se utilizan los anticoagulantes) y otras situaciones muy poco frecuentes (enfermedades hemáticas y sistémicas, disección arterial). El ácido acetilsalicílico (AAS), a dosis de 100 a 300 mg/día, es el tratamiento de primera elección, ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de ictus en torno a un 25%, cifras comparables a la reducción de otros eventos vasculares obtenida en pacientes con cardiopatía isquémica o EAP<sup>17</sup>. Clásicamente se utilizaban dosis más elevadas de AAS en pacientes con ictus que en pacientes coronarios, pero no se han encontrado diferencias respecto a la eficacia a distintas dosis, y sí un mayor riesgo de hemorragias con dosis mayores. Con clopidogrel, el estudio CAPRIE demostró una reducción ligeramente superior del riesgo combinado de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular respecto al AAS (reducción del 8,7%), con menor incidencia de hemorragias digestivas. La reducción de eventos respecto a AAS fue superior en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular previa (ictus o infarto de miocardio)<sup>18</sup>, por lo que está indicado en los pacientes que no toleran o tengan contraindicaciones para AAS y en aquellos en alto riesgo vascular<sup>5</sup>. No parece que la combinación de clopidogrel y AAS reduzca más la incidencia de ictus, como se vio en los estudios CHARISMA y MATCH, en los que además se observó mayor tasa de problemas hemorrágicos<sup>19</sup>.

### *Anticoagulantes*

Como han demostrado los estudios EAFT y SPAF III, la anticoagulación con anticoagulantes orales con INR de 2-3 es el tratamiento de elección en la prevención del ictus cardioembólico frente a aspirina o a una combinación de una dosis fija del anticoagulante más aspirina<sup>20</sup>. Todavía no se conoce si en los casos de ictus por foramen oval permeable el tratamiento debe hacerse con antiagregantes, anticoagulantes o con el cierre percutáneo del foramen. Las recomendaciones actuales aceptan el uso de anticoagulantes o el cierre percutáneo en casos de recidiva con tratamiento antiagregante, pero aún no está bien establecido el tratamiento de este problema. Dados los efectos secundarios y la repercusión en la calidad de vida con la anticoagulación oral crónica en pacientes jóvenes, probablemente en este grupo de edad sea más recomendable el cierre percutáneo cuando haya recurrencia de ictus, aunque el problema aún no está del todo resuelto<sup>21</sup>.

### *Tratamiento de la estenosis carotídea aterosclerótica*

Las estenosis carotídeas pueden tratarse con cirugía (endarterectomía) o con angioplastia percutánea, aunque es mayor la evidencia disponible con la endarterectomía carotídea. Hay que distinguir entre la estenosis carotídea sintomática (es decir, en pacientes que han sufrido un ictus menor o un AIT) y la asintomática. En pacientes con estenosis sintomática, los estudios ECST y NASCET<sup>22,23</sup> han demostrado la eficacia de la endarterectomía frente al tratamiento médico en la prevención de ictus en pacientes con estenosis carotídea > 70%, y probablemente > 60%, que ya han sufrido un ictus o un AIT. Sin embargo, esos estudios han sido criticados por el posible sesgo introducido por los centros y los cirujanos participantes, lo que puede poner en cuestión la reproducibilidad de sus resultados en otros centros y por otros cirujanos con menos experiencia. La angioplastia percutánea ha surgido como una alternativa a la endarterectomía carotídea, con unos resultados similares a los de la cirugía, como se ha visto en el estudio CAVATAS<sup>24</sup>. En estudios más recientes se está viendo una mejora progresiva de los resultados y complicaciones de la angioplastia, probablemente en relación con el uso de *stents*, por lo que es probable que en el futuro se amplíen sus indicaciones.

Más controvertida es la indicación de endarterectomía en las estenosis carotídeas asintomáticas, es decir, en los casos sin ictus ni AIT previos. Dos estudios han demostrado la superioridad estadística de la endarterectomía frente al tratamiento farmacológico en las estenosis carotídeas > 70% asintomáticas,

**TABLA 4. Recomendaciones de la American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke sobre la revascularización carotídea en pacientes con ACV debido a enfermedad carotídea extracraneal**

1. Pacientes con AIT reciente o ACV isquémico en los últimos 6 meses y estenosis homolateral severa (70-99%) de la arteria carótida: se recomienda endarterectomía carotídea realizada por un cirujano cuya morbimortalidad perioperatoria sea menor del 6% (clase I, grado de evidencia A)
2. Pacientes similares a los del punto 1, pero con estenosis carotídea del 50-69%. Se recomienda la endarterectomía, dependiendo de factores del paciente (edad, sexo, comorbilidad, gravedad de los síntomas iniciales) (clase I, grado de evidencia A)
3. Cuando el grado de estenosis es menor del 50%, la endarterectomía no está indicada (clase III, grado de evidencia A)
4. La angioplastia carotídea con *stent* no es inferior a la endarterectomía y puede ser una alternativa en pacientes con estenosis sintomática severa (> 70%), con acceso quirúrgico difícil, riesgo quirúrgico elevado por comorbilidades, estenosis por radiación o estenosis tras *stent* (clase IIb, grado de evidencia B)
5. Es razonable realizar angioplastia con *stent* si el médico intervencionista tiene una tasa de morbimortalidad periprocedimiento entre el 4 y el 6% (clase IIa, grado de evidencia B)
6. En los pacientes con oclusión sintomática de la carótida, no se recomienda la práctica sistemática de cirugía de *bypass* carotídeo (clase III, grado de evidencia A)

pero el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un ictus en 2 años es 85, y ello asumiendo que la morbimortalidad de los cirujanos sea reducida, menor del 3%<sup>25,26</sup>. Hay que tener en cuenta que en la estenosis carotídea sintomática el NNT para evitar un ictus es sólo 7 u 8<sup>27</sup>.

En la tabla 4 se señalan las recomendaciones de la AHA/ASA sobre las indicaciones de revascularización carotídea<sup>28</sup>.

#### *Resumen del tratamiento para la prevención de ictus*

De los diversos estudios comentados, Gorelick<sup>27</sup>, en una cuidadosa revisión, ha puesto de manifiesto que el NNT de ticlopidina frente a una dosis muy alta de AAS para evitar un ictus en 2 años es 40, y el NNT de clopidogrel 75 mg/día frente a AAS 325 mg/día para evitar un ictus en 2 años, 125. Respecto a la endarterectomía carotídea, el NNT frente a tratamiento médico (sin endarterectomía) en pacientes con ictus o AIT previo para evitar un ictus en 2 años es 8 cuando la estenosis carotídea es muy severa (70-99%), 20 cuando la estenosis es de un 50-69%, y 67 para estenosis menores del 50%. En pacientes asintomáticos, el NNT de la endarterectomía para evitar un ictus en 2 años es 83 para estenosis superiores al 60%.

El tratamiento con perindopril tiene un NNT = 23 para evitar un ictus en 5 años (reducción próxima al 1% por año); la combinación de perindopril e indapamida, NNT = 14, y el tratamiento con ramipril, NNT = 67. Los NNT de las estatinas fueron más elevados: 83 para la pravastatina para evitar un ictus en 5 años (en pacientes con infarto de miocardio previo) y 29 para la atorvastatina a dosis de 80 mg/día en pacientes con ictus isquémico previo.

## **ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA**

### **Concepto y clínica**

La EAP es el conjunto de cuadros clínicos agudos o crónicos derivados de una enfermedad arterial obstructiva que produce una disminución del flujo sanguíneo a las extremidades, preferentemente las inferiores. Como la ECV, la EAP es fundamentalmente de origen aterosclerótico, aunque también existen otras causas, sobre todo cardioembólicas, como las señaladas en la tabla 1. Los factores de riesgo de la EAP aterosclerótica son los mismos que los de la cardiopatía isquémica y la ECV. Al contrario que en la ECV, en la que la HTA es el principal factor de riesgo, en la EAP, al igual que en la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus y el tabaquismo son los más importantes. En la mayor parte de los pacientes, la evolución clínica de la EAP suele ser muy estable, debido a la circulación colateral que se desarrolla y a la adaptación de los músculos implicados a la situación de isquemia. Sólo un 25% de los pacientes con claudicación intermitente evoluciona hacia grados críticos de isquemia, y este porcentaje es aún menor si se excluye a los pacientes diabéticos. El mejor predictor de progresión de enfermedad es el índice tobillo-brazo (ITB). La clasificación clínica de los pacientes con EAP atendiendo a los síntomas es la clasificación de Fontaine (tabla 5).

### **Tratamiento médico de la EAP**

#### *Medidas generales y control de factores de riesgo*

El tratamiento de los pacientes con EAP tiene dos objetivos: *a)* mejorar los síntomas y la situación funcional de la extremidad, y *b)* prevenir la aparición de otros eventos isquémicos de la aterosclerosis en otras regiones del organismo. Para ello, es fundamental conseguir un buen control de los factores de riesgo (HTA, diabetes mellitus, hiperlipemia, tabaquismo), mediante cambios en los hábitos de vida y el tratamiento farmacológico adecuado, al igual que se ha señalado en la ECV. El

**TABLA 5. Clasificación clínica de Fontaine para la enfermedad arterial periférica**

Grado I	Asintomática (detectable por un índice tobillo-brazo < 0,9)
Grado IIa	Claudicación intermitente que no limita el modo de vida del paciente
Grado IIb	Claudicación intermitente limitante para el paciente
Grado III	Dolor y/o parestesias en reposo
Grado IV	Gangrena establecida y/o lesiones tróficas
Grados III y/o IV	Isquemia crítica. Amenaza de pérdida de la extremidad

ejercicio físico puede mejorar la claudicación intermitente, como se ha demostrado con programas planificados y supervisados de ejercicio. Además, estos programas mejoran también otros parámetros, como la calidad de vida, los factores de riesgo y la función endotelial<sup>29</sup>.

#### *Tratamiento farmacológico para prevención de eventos*

Los antiagregantes reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP, al igual que en pacientes con cardiopatía isquémica y ECV<sup>17</sup>. El AAS, a dosis de 75-100 mg/día, debería emplearse en todos los pacientes con EAP con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, hay que decir que el AAS no mejora los síntomas de claudicación. Clopidogrel mostró en el estudio CAPRIE<sup>18</sup> un efecto más intenso que el del AAS en la prevención de eventos cardiovasculares, con la particularidad de que esta reducción fue 3 veces mayor en el subgrupo de pacientes con EAP que en el total de la muestra (el 23,8 frente al 8,7%).

Los IECA también son útiles en los pacientes con EAP para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. En el estudio HOPE, ya comentado, el ramipril produjo una reducción del 25% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el subgrupo de pacientes que tenían EAP a la inclusión en el estudio<sup>9</sup>. Dado que en el estudio ONTARGET<sup>13</sup>, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, los resultados de un ARA-II como telmisartán no fueron inferiores a los del IECA ramipril, probablemente pueda concluirse que ambos grupos de fármacos tienen efectos similares, aunque se toleran mejor los ARA-II. Respecto a las estatinas, en el estudio HPS<sup>30</sup>, los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento con simvastatina, en comparación con placebo, fueron los que tenían EAP (reducción del 24%). Además, el beneficio fue el mismo en los subgrupos de pacientes con cLDL < 100 mg/dl y > 100 mg/dl.

#### *Tratamiento médico de la claudicación y de la isquemia crítica*

El fármaco habitualmente utilizado en España para el tratamiento de la claudicación intermitente es la pentoxifilina, cuyo mecanismo de acción se basa en aumentar la deformidad de los hematíes, aunque también disminuye la agregación plaquetaria, los valores de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea. Sin embargo, hay una importante controversia sobre el beneficio real de este fármaco, ya que existen estudios y metaanálisis con resultados discordantes<sup>31,32</sup>. Otro fármaco utilizado para el tratamiento de la claudicación, disponible ya en España, es el cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa que inhibe la agregación plaquetaria reduciendo la concentración de adenosinmonofosfato cíclico dentro de las plaquetas. También parece que las estatinas pueden mejorar la distancia recorrida por el paciente sin que sufra claudicación. Para el tratamiento de la isquemia crítica, se utilizan derivados de prostaglandinas vasodilatadores, como los prostanoides PGE<sub>1</sub> y PGI<sub>2</sub>, por vía intravenosa, aunque no está claro que estas sustancias reduzcan el riesgo de amputación.

#### *Revascularización en la enfermedad arterial periférica*

Aunque escapa al objetivo de este artículo y pueden consultarse excelentes revisiones sobre el tema<sup>33</sup>, hay que decir que la indicación de revascularización, quirúrgica o percutánea (endovascular) depende de los síntomas y el territorio vascular afectado. En los estadios clínicos III o IV, la indicación de revascularización es clara, debido al riesgo de pérdida de la extremidad en esas situaciones avanzadas, y ello en todos los sectores arteriales afectados (aortoiliaco, femoropoplíteo o femorotibial). En pacientes con claudicación intermitente (estadios IIa y sobre todo IIb), la indicación de revascularizar o no depende en gran medida del sector arterial que haya que reparar ya que, mientras los resultados con cirugía o revascularización percutánea con *stent* en los segmentos aortoiliaco y femoropoplíteo alto son buenos, con tasas de permeabilidad muy elevadas a largo plazo, no ocurre lo mismo con el territorio femorotibial y femoropoplíteo bajo.

## **CONCLUSIONES**

La aterosclerosis es un proceso difuso, que afecta a diversas localizaciones vasculares, dando lugar a las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica, la EAP y la ECV. Aunque con pequeños matices, los factores de riesgo y la etiopatogenia son comunes a todas ellas, por lo que su tratamiento y su prevención se basan en el control de los factores

de riesgo y el uso de antiagregantes, IECA o ARA-II y estatinas, junto con otras medidas específicas de cada enfermedad. En los casos sintomáticos, la revascularización con cirugía o angioplastia percutánea con *stent* tiene un papel importante.

Con la información que tenemos a día de hoy, en pacientes con síndrome coronario agudo que, además, tienen enfermedad arterial periférica o han tenido un ictus, se debería intensificar el tratamiento con antiagregantes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
- Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology.* 2005;64:817-20.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al, for the TIA working group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347:1713-6.
- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58:688-97.
- Ustrell-Roig X, Serena-leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:753-9.
- Langhorne P, Willians BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet.* 1993;342:395-8.
- Feinberg WM. Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol.* 1996;9:46-52.
- Lawes CM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35:776-85.
- The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:144-53.
- PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6015 patients with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
- Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen SE, Julius S, Beepers G, De Faire U, et al; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE study: a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plarte K, Berger J, et al; for the MOSES Study group. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218-26.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher K, et al; for the ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
- Croase JR III, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trial data. *Atherosclerosis.* 1998;138:11-24.
- Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblatt BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a metaanalysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:1793-802.
- The SPARCL Investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke at high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
- Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsh AT, Topol EH, Hacke W; for the CAPRIE Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke.* 2004;35:528-32.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al; for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high risk patients: randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-7.
- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, et al; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:831-8.
- Serena J. Patent foramen ovale. What is it and what does't it indicate? *Neurologia.* 2006;21:689-94.
- ECST Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC ECST. *Lancet.* 1998;351:1379-87.
- NASCET Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-25.
- CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the CAVATAS study: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1729-37.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-8.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al; for the ACST Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised, controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-502.
- Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke.* 2002;33:1491-502.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the AHA/ASA Council on Stroke. *Stroke.* 2006;37:577-617.
- Arosio E, Minuz P, Prior M, Ziuliani V, Gaino S, De Marchi S, et al. Vascular adhesion molecule-1 and markers of platelet function before and after treatment with iloprostol or a supervised physical exercise program in patients with peripheral arterial disease. *Life Sci.* 2001;69:421-33.
- The HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
- Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: metaanalysis of randomised controlled trials. *CMAJ.* 1996;155:1053-9.
- Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Tencate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline or nafronyl. A metaanalysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:337-45.
- Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:969-82.