

Simposio Eurofarma

Los Cuatro Fármacos que Están Cambiando la Historia Natural de la Enfermedad Vascular en los Miembros Inferiores

En el marco del *XXXVII Congreso Nacional de Cardiología*,
llevado a cabo en la ciudad de Rosario, Argentina
30 de mayo 2019



Eurofarma

Ampliando horizontes

De lo Central a lo Periférico

Dr. Fernando Belcastro

Médico cardiólogo; Coordinador del Programa de Medicina Vascular del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Caso clínico

Paciente masculino, coronario, al que se le detecta enfermedad vascular periférica (EVP); 62 años; exfumador, con hipertensión, dislipidemia y antecedente de enfermedad coronaria (EC). Debuta con un cuadro coronario inestable. En junio de 2017 requiere una angiografía coronaria, que demuestra estenosis grave de la coronaria derecha (único vaso), a nivel del tercio medio y la descendente posterior.

Se realiza angioplastia con *stent* farmacológico y evoluciona favorablemente. Un año más tarde, el paciente consulta a su médico clínico por dolor en los miembros inferiores, difícil de referir, a veces en reposo y, otras, caminando. En ese momento, es evaluado por un traumatólogo que realiza estudios por imágenes y le indica kinesioterapia. La última consulta es por claudicación intermitente clásica a los 300 m, en ambos miembros inferiores. En el examen físico se observa que el paciente está ligeramente hipertenso; con índice tobillo-brazo alterado en ambos miembros inferiores, de 0.6 del lado derecho y de 0.58 del lado izquierdo; la auscultación cardíaca es normal. Como tratamiento farmacológico recibe 100 mg de aspirina, 6.25 mg de carvedilol, 10 mg de atorvastatina y 50 mg de losartán como antihipertensivo. El electrocardiograma presenta ritmo sinusal; conducción auriculoventricular conservada; sin secuelas; frecuencia cardíaca de poco más de 70 latidos por minuto (lpm). En el análisis de laboratorio, para destacar, se observan niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 125 mg/dl, triglicéridos de 170 mg/dl y, como dato anormal, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 35 mg/dl. Los valores de creatinina y de glucemia fueron de 0.84 mg/dl y 99 mg/dl, respectivamente. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) fue del 5.9%. Se realiza un estudio de cámara gamma en el que se observa necrosis con isquemia perinecrosis del 5%. El paciente no tiene síntomas de angina o disnea.

Teniendo en cuenta el índice tobillo-brazo y los síntomas que el paciente refiere, se efectúa un estudio con Doppler arterial de miembros inferiores, que pone de manifiesto una obstrucción total de la femoral superficial, con la femoral profunda desarrollada, que genera la circulación colateral. La poplítea recanaliza, se observa permeable y con flujo de muy baja velocidad y monofásico; es un flujo posobstructivo. Lo mismo se observa en las tibiales. Esto se presenta prácticamente simétrico en el miembro inferior izquierdo. Teniendo en cuenta esto, se procede a efectuar una angiogramía, con la planificación de una estrategia de revascularización. En este estudio se observa lo mismo: femorales superficiales ocluidas, femorales profundas que generan circulación colateral y que desembocan en la poplítea y el tronco tibio-peróneo; las peróneas están permeables (Figura 1).

Se efectúa una angiogramía para tratar de resolver la claudicación, con los mismos resultados: la femoral se ocluye desde el origen y se recanaliza a nivel de la poplítea. La angioplastia fracasa (no se puede efectuar).

Las preguntas que dispara este caso clínico son las siguientes: ¿es posible optimizar el tratamiento clínico cardiovascular (CV)? ¿Se puede mejorar la calidad de vida del paciente? ¿Tiene indicación o no de revascularización quirúrgica de miembros inferiores?

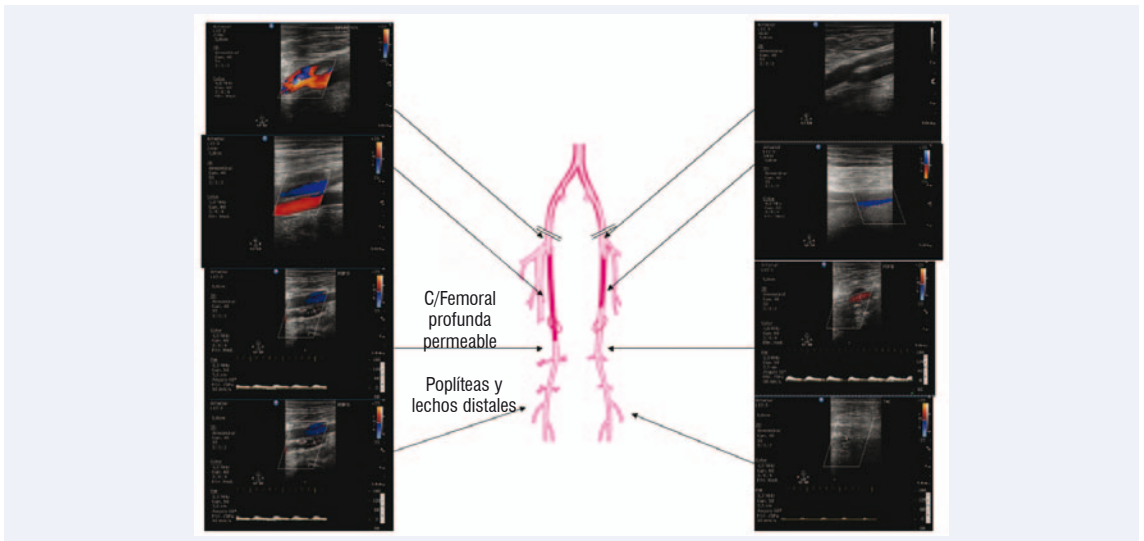


Figura 1. Caso clínico. Eco Doppler.

Fuente: Archundia García A, Cirugía 2, New York, NY: McGraw-Hill; 2013.

Diferencias en el diseño de los tratamientos para la EC y la EVP

La mortalidad por enfermedad CV, específicamente la coronaria, se ha reducido significativamente en los últimos años. Esto se asocia con distintas estrategias, como la cirugía de *bypass*, la implantación de desfibrilador, la colocación de *stents* liberadores de fármacos y de *stents* en la angioplastia primaria.

Sin embargo, el motor principal fue la evolución farmacológica, que se remonta a 1775 con la aparición de la digoxina, o la aspirina a finales de 1800. El cambio principal que generó este aumento de la supervivencia fue la medicina basada en la evidencia, con estudios aleatorizados y guías, además de la creación de las estatinas, los antiagregantes plaquetarios –fundamentalmente, el clopidogrel– y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Si se compara con la línea de tiempo de la EVP, esta se inicia en Francia con un veterinario que describe la claudicación intermitente en un caballo. La palabra “claudicación” proviene del latín y significa “renguear”. El veterinario observó que su caballo rengueaba, debido a que tenía la arteria femoral obstruida. De ahí en más, en la escuela francesa, con Charcot y Leriche, fundan una escuela quirúrgica, basada fundamentalmente en lo “mecánico”, hasta la creación del *bypass*. Luego, viene un período de toma de conciencia de que la EVP va más allá de las piernas. El último período es el endovascular, el cual supera a la cirugía, así como el tratamiento con fármacos nuevos. Si se tiene en cuenta específicamente qué sucedió en el período de gloria de la cardiología en lo referido a la EVP, se observa que pasó muy poco. A partir del origen de la EVP, solamente se creó y aprobó, por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), un fármaco para el tratamiento de la claudicación intermitente, más de 180 años después: el cilostazol. De esta manera, se observa la diferencia entre la EC y la EVP.

Si se evalúan o se consideran los fármacos cardioprotectores, toda la información se extrapola de los estudios realizados en pacientes coronarios; los pacientes con EVP conformaban subgrupos en los estudios clásicos.

Enfermedad vascular periférica

Deficiencias en el tratamiento

En primer lugar, encontramos las deficiencias en la estrategia terapéutica. El cardiólogo clásico indica un tratamiento fundamentalmente coronario, como si no viera los miembros inferiores y,

por eso, esta afección es subdiagnosticada. El cardiólogo tiene una formación específicamente cardíaca y coronaria. En cuanto a la visión y la estrategia del cirujano y del cardiólogo intervencionista, son absolutamente mecánicas; tratan de desobstruir, de efectuar un *bypass*. Por lo tanto, estos pacientes no tienen una mirada holística, global.

En un registro publicado en JAMA hace varios años (2001) se evaluó cuál era la conciencia que tenía el médico frente a la que tenía el paciente de la enfermedad. Los pacientes tenían diagnóstico de EVP, que figuraba en la historia clínica de cada uno de ellos, pero cuando se les consultaba a los cardiólogos, la mitad no sabía que el paciente presentaba esta enfermedad.

Prevalencia

La EVP también se trata de una enfermedad que está en crecimiento en todo el mundo, un 23% en los 10 últimos años. En pacientes como el del caso clínico presentado, de ingresos bajos o medianos, esta enfermedad crece aún más, y es del orden del 28%. Esto se debe, en parte, al incremento de la expectativa de vida. Según datos de la Argentina, la población de sujetos de edad avanzada está creciendo. La EVP corre paralela a esto. También la diabetes, que adquiere características de pandemia, va en aumento; en nuestra región, se prevé un incremento del 148% para 2030.

Los datos recientes de la 4ª Encuesta de Factores de Riesgo en Argentina (2019) señalan un 12% de sujetos diabéticos y 60% de personas obesas o con sobrepeso. Los profesionales de la salud deben estar preparados para esta pandemia, dado que la EVP se asocia con ella. Esta deficiencia es muy importante, porque se trata de un trastorno maligno, incluso más que la EC y la enfermedad cerebrovascular (Figura 2): en el registro REACH se verificó que los pacientes con EVP de miembros inferiores tenían peor pronóstico que aquellos con EC o enfermedad cerebrovascular.

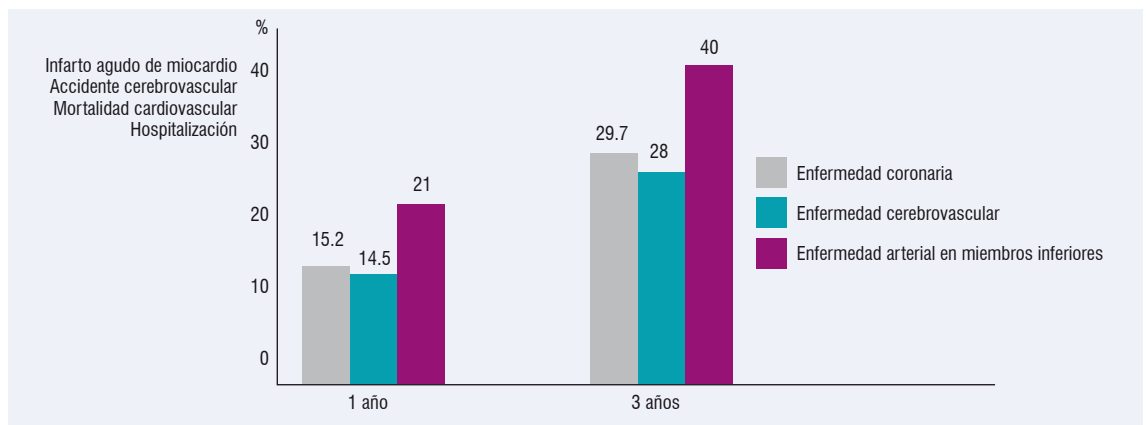


Figura 2. REACH: Tasa de eventos cardiovasculares a 1 y 3 años en función del territorio comprometido.

Fuente: Bhatt DL et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 295(2):180-189, Ene 2006.

Tratamiento

La historia natural del paciente con EVP, del claudicante, representa un círculo vicioso (Figura 3). El paciente no puede caminar, se genera disfunción endotelial y eventos sistémicos y locales. Por lo tanto, el tratamiento tiene que dirigirse a prevenir eventos CV y mejorar la calidad de vida. Debe implementarse un tratamiento sistémico cardioprotector, tal como se detalla en la Figura 4. Obviamente, lo principal es la educación del paciente, el control de los factores de riesgo, caminar y dejar de fumar.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se utilizan estatinas, buscando valores de LDLc < 70 mg/dl, como indicó el subanálisis del estudio HPS; antiagregantes plaquetarios, como aspirina o clopidogrel (la Guía Europea habla a favor de este último); IECA, cuando estén indicados, ante la

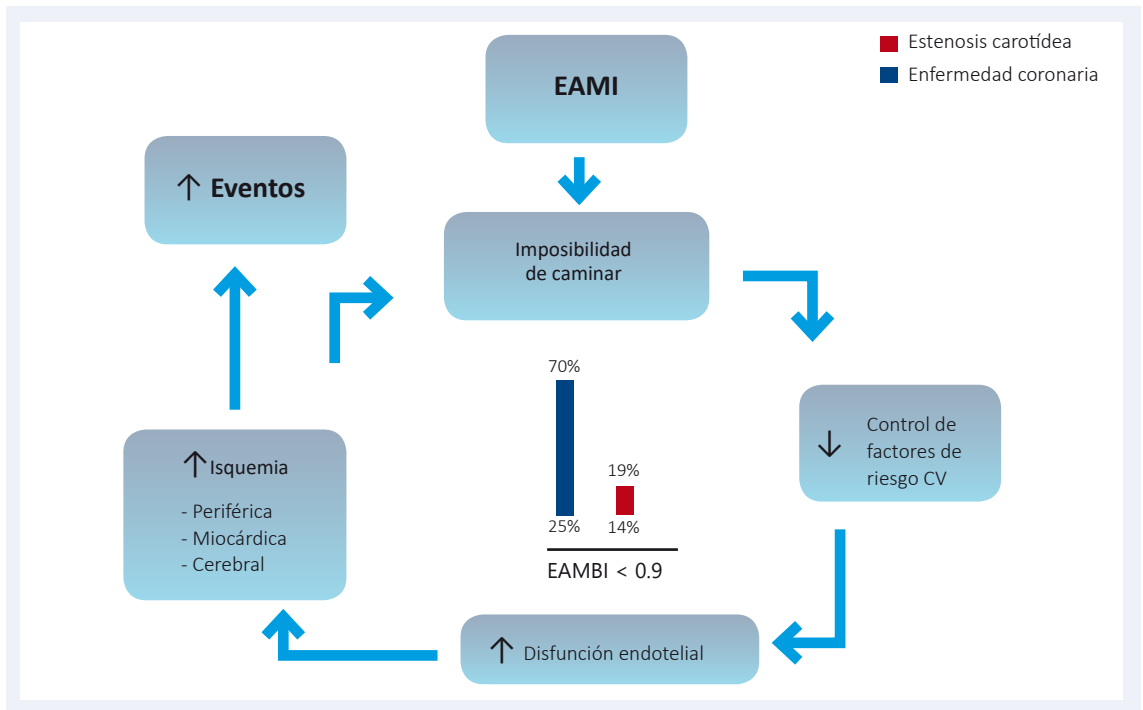


Figura 3. Círculo vicioso del paciente con enfermedad vascular periférica.

EAMI, enfermedad arterial de miembros inferiores.

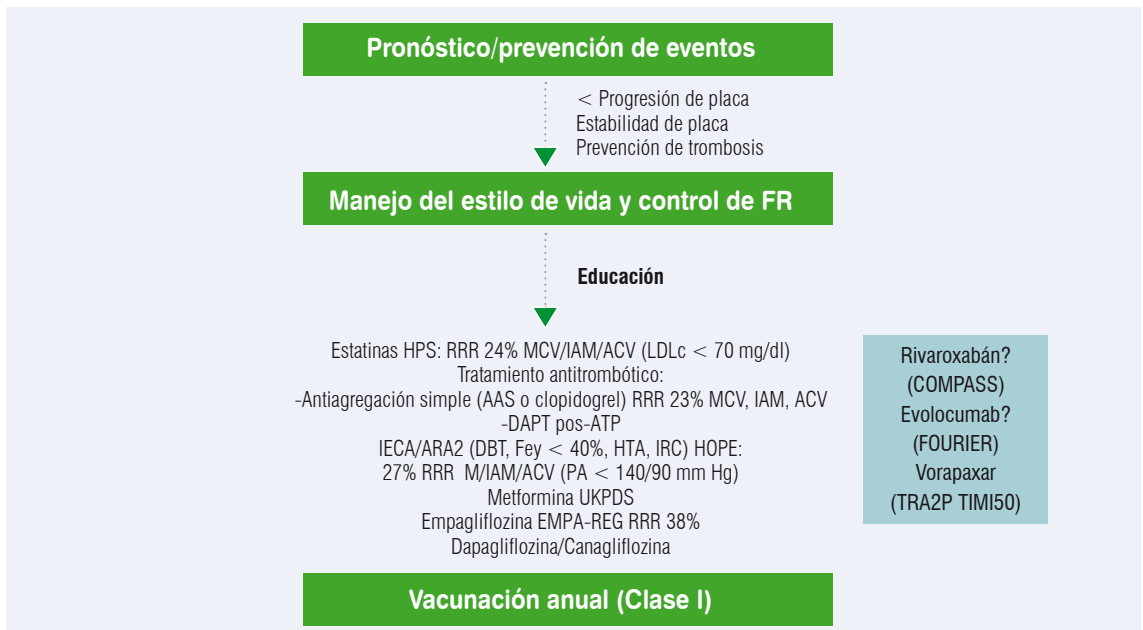


Figura 4. Tratamiento médico "sistémico" contemporáneo.

FR, factores de riesgo; HPS, *Heart Protection Study*; RRR, reducción del riesgo relativo; MCV, muerte cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; AAS, ácido acetilsalicílico; DAPT, terapia dual antiagregante plaquetaria; ATP, angioplastia carotídea; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA, antagonistas del receptor de angiotensina; DBT, diabetes; Fey, fracción de eyección; HTA, hipertensión arterial; IRC, insuficiencia renal crónica; HOPE, estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation*; UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

presencia de diabetes o insuficiencia cardíaca. Este tratamiento es estricto, con metas también estrictas, por lo que el paciente tiene que cumplirlo para tratar de cambiar la historia natural de la EVP.

Este tratamiento, ¿se usa realmente? En un estudio sobre dos bases de datos de pacientes ambulatorios de los EE.UU., con más de 3.5 millones de consultas por año de diagnóstico de EVP, se comprobó que esta terapéutica se usa muy poco; menos del 40% de los pacientes utiliza antiagregantes plaquetarios, estatinas e IECA. Hay información que señala que el tratamiento que debería emplearse, no se usa.

En cuanto al tratamiento local de la EVP, en primer término se realiza ejercicio supervisado, que es la terapia que ha demostrado un incremento significativo en la distancia caminada libre de dolor y la distancia máxima caminada. En un metanálisis de 21 estudios se observó que la distancia caminada libre de dolor aumentó un 180%, mientras que la distancia caminada máxima lo hizo en un 120%. Esto, implementado 3 veces por semana, media hora cada vez, durante 3 meses, caminando contra el dolor, trae los beneficios mencionados.

Los mecanismos involucrados no solo corresponden a una arteria obstruida, dado que hay pacientes con la femoral tapada que caminan perfecto, mientras que otros no pueden caminar 10 m. Va más allá de lo vascular, tiene que ver con el metabolismo del músculo, con los radicales libres de oxígeno y la adaptación de dicho músculo a trabajar con poco oxígeno. En el mismo estudio antes mencionado, con la misma base de datos, se demostró que menos del 40% de los profesionales indicaba ejercicio supervisado, y pocos, también, dejar de fumar. Es decir, se está en presencia de un tratamiento deficitario.

¿Por qué algo tan efectivo no se usa? Entre las razones de ello se destacan: la falta de entusiasmo de las medicinas prepagas o las obras sociales (preocupadas por el costo y porque el paciente cumpla); la falta de entusiasmo de cirujanos y cardiólogos intervencionistas, que van directamente a tratar con intervención (como en el caso clínico); la falta de entusiasmo del paciente (quiere una solución rápida, no estar 3 meses caminando), entre otros factores.

Finalmente, la única terapia farmacológica para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, que es uno de los objetivos del tratamiento, es el cilostazol. Es un fármaco vasodilatador, con cierto efecto antiagregante plaquetario y en los factores de crecimiento; este parece ser el mecanismo por el cual mejora la distancia máxima caminada, en casi un 50%, y la distancia caminada libre de dolor, en casi un 68%. El cilostazol, junto con el ejercicio supervisado, es el único tratamiento de primera línea de estos pacientes. Sin embargo, este fármaco también está subutilizado y mal utilizado, ya que algunos pacientes reciben una dosis muy baja, de 50 mg, cuando claramente se observó que se obtienen beneficios con dosis de 200 mg, con respecto al placebo y a la pentoxifilina, un fármaco de clase III.

Con respecto a la cirugía y la angioplastia, son intervenciones que dan buenos resultados. La reestenosis con *stent* coronario, con *stents* liberadores de fármacos, es del 2% al 3%; la cirugía de *bypass* con doble mamaria es excelente. Pero, en el caso de la EVP, no es lo mismo. La tasa de reestenosis femoropoplítea es del 40% en pacientes con EVP. Si se usan *stents* liberadores de fármacos, la tasa de reestenosis es del 29%, mientras que, con balón con fármacos, es del 19%.

No hay una estrategia efectiva, como en la terapia coronaria. Esto tiene que ver, sobre todo en el sector femoral, que es el más comúnmente comprometido, con que la arteria femoral es distinta a cualquier otra; es una de las arterias más largas del organismo y está expuesta a los movimientos de la cadera y de la rodilla, por lo que tiene más tendencia a ocluirse, como en el caso del paciente referido. Por lo tanto, es muy común encontrar esta arteria totalmente obstruida.

La cirugía tampoco es la panacea; además de los riesgos que la intervención conlleva, el paciente tiene 5% de isquemia en la cámara gamma. Es riesgoso derivar a quirófano sin haber intentado otro tratamiento antes.

En resumen, el tratamiento contemporáneo local consiste, como primera línea, la educación, el control de los factores de riesgo, dejar de fumar, ejercicio supervisado (indicación clase I); cilostazol como coadyuvante para mejorar la distancia caminada; asimismo, es importante educar sobre los cuidados del pie, ya que un claudicante cambia la historia natural de la

enfermedad cuando se lastima el pie; si se produce una herida, la sangre ya no alcanza para curarla o para que lleguen los antibióticos. No usar pentoxifilina. El ejercicio domiciliario tiene menor evidencia. Se debe considerar la revascularización según la anatomía, el riesgo del paciente, sus preferencias y la experiencia del centro (Figura 5).

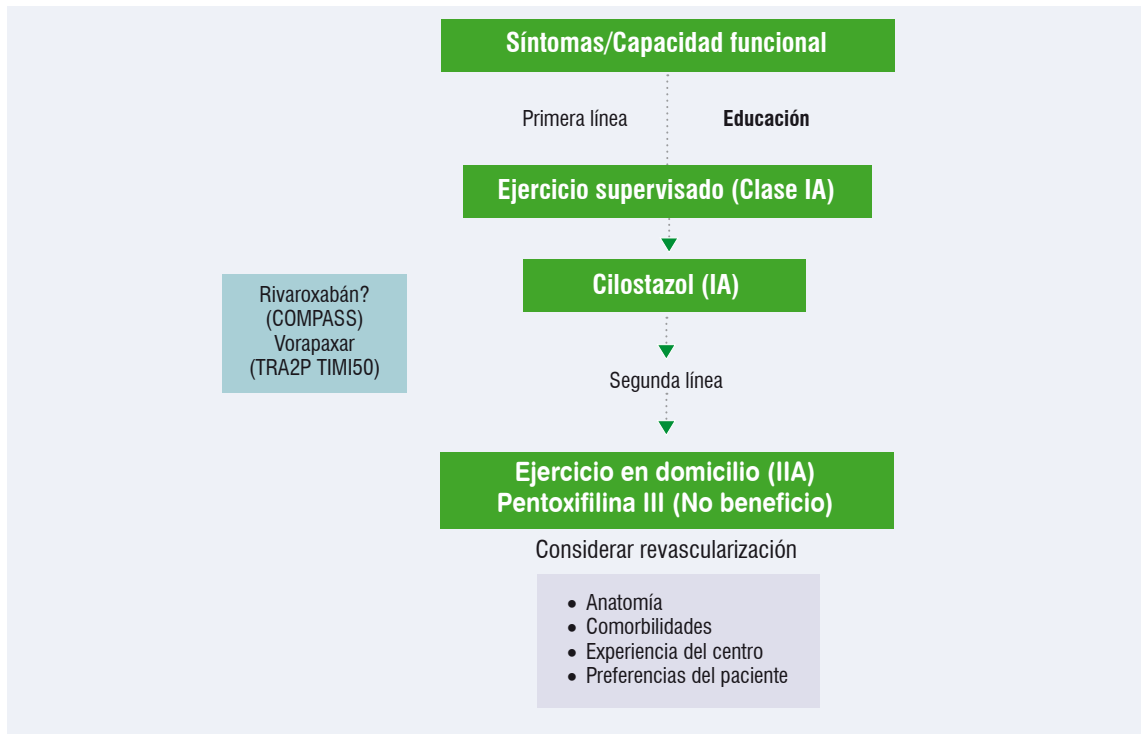


Figura 5. Tratamiento contemporáneo "local".

Cómo concluyó el caso clínico

Al considerar el caso clínico presentado, se concluyó que el paciente estaba subtratado: no recibía cilostazol, ni tenía indicada la estatina adecuada. Como señala la guía de la *European Society of Cardiology*, se deberían esperar de 3 a 6 meses de tratamiento clínico óptimo (ejercicio supervisado, cilostazol), evaluar la mejoría y, si no mejora con esta estrategia, entonces considerar la revascularización. Se indicaron 40 mg de atorvastatina, se incrementó la dosis de carvedilol (6.25 mg cada 12 horas), dada la presencia de isquemia y la frecuencia cardíaca de 70 lpm, y se indicó ejercicio supervisado y 200 mg de cilostazol.

Conclusión

En todos los pacientes con EVP y claudicación debe emplearse una estrategia cardioprotectora (estilo de vida, antiagregación, estatinas, antihipertensivos, antidiabéticos cuando sea necesario). El ejercicio supervisado es la estrategia no invasiva más efectiva y, junto con el cilostazol, el tratamiento de primera línea. La estrategia terapéutica debe ser holística, no focalizada en lo mecánico o solo en lo coronario, sabiendo que el objetivo es prevenir los eventos CV y mejorar la calidad de vida. Por último, tener en cuenta que estos pacientes no presentan enfermedad ateromatosa de segunda clase.

El Paciente Panvascular con Diabetes

Dr. Federico Reissig

Médico de la División Diabetes del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, UBA; director de la diplomatura en Diabetes, de la diplomatura en Diabetes y Embarazo y de la diplomatura en Diabetes y Riesgo Vascular, Facultad de Medicina, UCES; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Caso clínico

Paciente de 62 años, de sexo masculino, que consulta por diagnóstico reciente de diabetes mellitus. Los antecedentes personales indican infarto de miocardio con colocación de *stent* 2 años antes; presencia de hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca (IC) leve, clase I-II, con fracción de eyección del 50%; claudicación intermitente de la marcha a los 200 m; fumador; accidente isquémico transitorio 5 años antes e hígado graso en el contexto de la diabetes. En el examen físico, el paciente presenta buena presión arterial (125/80 mm Hg); índice de masa corporal de 32 kg/m², es decir, obesidad grado 1, y signos de resistencia a la insulina, como acantosis *nigricans*, y vasculopatía periférica. Al momento de la consulta recibe el siguiente tratamiento: 15 mg/día de enalapril, 5 mg/día de bisoprolol, 100 mg/día de aspirina, 20 mg/día de simvastatina y 1700 mg/día de metformina. Los análisis de laboratorio arrojan estos resultados: hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) 9.1%; glucemia 188 mg/dl; LDLc de 112 mg/dl y HDLc de 45 mg/dl; triglicéridos 321 mg/dl, es decir, un perfil lipídico fuera del rango, según las normativas; urea 67 mg/dl; creatinina 1.5 mg/dl (depuración 55 ml/min) y excreción de albúmina urinaria, 176 mg/g (microalbuminuria). Considerando los antecedentes del paciente y los análisis de laboratorio, qué conducta terapéutica se sugiere para el tratamiento de la diabetes. El enfoque se dirige a la glucemia. La estrategia terapéutica debe ser multifactorial, dado que al paciente diabético no se lo evalúa solo por la HbA_{1c}, sino también por las lesiones de órgano blanco, especialmente, las CV.

Tratamiento farmacológico: liraglutida frente a empagliflozina

Según las guías de la *American Diabetes Association* (ADA) de 2017-2018, se propone una terapia dual en un paciente que presenta HbA_{1c} mayor del 9%. Antes del inicio, se verifica si presenta enfermedad aterosclerótica; en caso afirmativo, se busca un fármaco que haya demostrado reducción en la mortalidad y los eventos CV. Las normas de la *ADA/European Association for the Study of Diabetes* de 2018 sugieren que para administrar fármacos de segunda línea se evalúa si el paciente tiene riesgo o antecedentes de eventos coronarios o CV y de enfermedad renal. De ser así, se plantean dos alternativas terapéuticas (Figura 1): por un lado, si predomina la enfermedad aterosclerótica, se considera un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR-GLP-1), con beneficio CV, o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), denominados glucosúricos, con beneficio CV. En la Argentina serían la liraglutida (AR-GLP-1) y la empagliflozina (glucosúrico con beneficio CV). Por otro lado, si en el paciente, además de la enfermedad aterosclerótica, predomina la IC o la enfermedad renal, se debería comenzar con un glucosúrico con beneficio renal demostrado y, eventualmente, en caso de contraindicación o de ausencia de tolerancia por parte del paciente, se cambia a una incretina inyectable o un AR-GLP-1, con evidencia de mejoría CV. Entonces, en el caso clínico se plantearía la metformina como primera elección y se evaluaría qué fármaco se sugiere luego, liraglutida o empagliflozina. Se deben tener en cuenta los

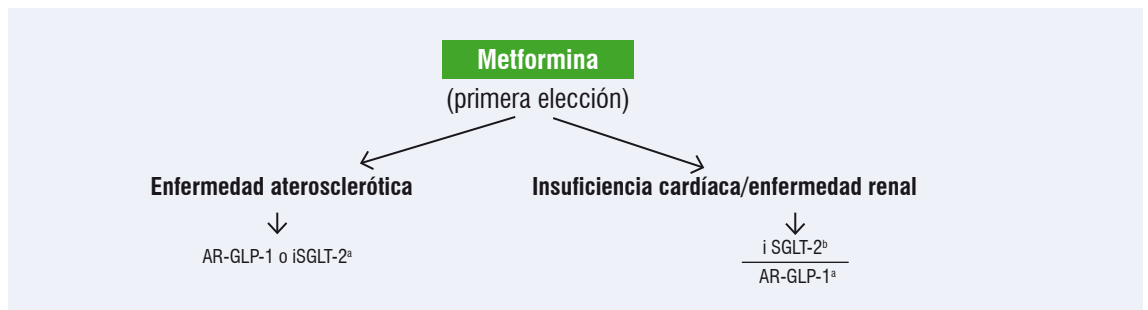


Figura 1. Algoritmo terapéutico en diabetes tipo 2 con enfermedad aterosclerótica/enfermedad renal.

^a Con evidencia de mejoría cardiovascular

^b Con evidencia de mejoría de insuficiencia renal/cardiaca

AR-GLP-1, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón; iSGLT-2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: Davies MJ y col. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. Diabetologia A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia; 61(12):2461-2498, Dic 2018.

distintos aspectos y beneficios de estos fármacos: se compara el beneficio CV, el descenso de peso y de HbA_{1c} , el riesgo de internación por IC, la nefroprotección y el beneficio a nivel vascular periférico.

Beneficio CV

Con respecto al beneficio CV, 2 estudios, el EMPA-REG que evaluó la empagliflozina, y el LEADER, que analizó la liraglutida, demostraron mejoría CV significativa. Si se observan los eventos cardiovasculares adversos graves (MACE [*major adverse cardiac events*]) se aprecian mejoras significativas, sobre todo a expensas de la muerte CV. Si se comparan los 2 estudios, los riesgos relativos en cuanto a la reducción de los MACE fueron del 13% para la liraglutida y de 14% para la empagliflozina, mientras que la reducción del riesgo relativo de muerte CV fue de 22% y 38%, respectivamente. Al respecto, se destaca que los glucosúricos producen el descenso temprano de la mortalidad, con respecto al placebo. Desde el punto de vista CV, entonces, el beneficio es óptimo para ambos fármacos.

Descenso de peso y de la HbA_{1c}

Con respecto al descenso de peso y los valores de HbA_{1c} , dado que el paciente tiene más de 9% en esta última, en líneas generales, los AR-GLP-1 reducen la HbA_{1c} entre 0.7% y 1.7%, mientras que los glucosúricos la disminuyen entre 0.32% y 1.17%, es decir que parecen tener menor potencia. Si bien los dos grupos de fármacos promueven el descenso de peso por distintos mecanismos, con las incretinas inyectables, en líneas generales, es de 2 a 5 kg, mientras que con los glucosúricos es de 1.5 a 3 kg. Pero si específicamente se quiere administrar liraglutida y empagliflozina, con la primera el descenso de peso es aproximadamente de 2.51 kg, frente a 1.95 kg con la segunda. A su vez, el descenso de los valores de HbA_{1c} con liraglutida fue de 1.18% y con empagliflozina, de 0.64%. Si bien las dos son eficaces, la liraglutida produce mayor descenso de peso y de niveles de HbA_{1c} que la empagliflozina. Al comparar estos parámetros se observa una ventaja a favor de liraglutida con respecto a empagliflozina.

Internación por IC

Como el paciente tenía IC leve, se debe tener en cuenta que en el EMPA-REG se comprobó una reducción significativa en la internación por IC con empagliflozina; la diferencia no fue tan pronunciada con liraglutida que, si bien produjo una disminución del 13%, no fue estadísticamente significativa. Con empagliflozina, la diferencia fue estadísticamente significativa incluso en pacientes de bajo riesgo, y más notoria en aquellos de alto riesgo. En comparación,

la reducción del riesgo relativo de internación con liraglutida fue del 13%, mientras que con empagliflozina la disminución promedio fue del 35%. En este parámetro, entonces, la ventaja es a favor de la empagliflozina.

Nefroprotección

Tanto la empagliflozina como la liraglutida mejoran la nefroprotección como segundas drogas, ya que la primera línea es la pioglitazona. Las dos primeras son novedosas en el aspecto renal. En el estudio con empagliflozina se verificó una tasa menor de nefropatía o la disminución del empeoramiento de la nefropatía, en forma estadísticamente significativa, en tanto que los glucosúricos produjeron mejora en varios ítems. También con liraglutida se observó la disminución significativa en la incidencia o la progresión de nefropatía. Si se compara la reducción del riesgo relativo del empeoramiento de la nefropatía, con liraglutida fue del 22%, mientras que con la empagliflozina fue de 38% a 39%. En este parámetro parece tener más ventaja la empagliflozina por sobre la incretina inyectable.

Beneficio CV periférico

El último punto para considerar es el beneficio CV periférico, si bien no hay información contundente en los trabajos. Las incretinas son fármacos que tienen receptores a nivel endotelial, provocan la disminución del proceso aterogénico (Figura 2) y, como el árbol arterial del paciente tiene similitudes, estos fármacos parecen ejercer un beneficio potencial en la enfermedad aterosclerótica y, por lo tanto, un beneficio vascular periférico. También con los glucosúricos hay mecanismos probables en cuanto a los beneficios sobre la vasculopatía periférica; existen beneficios no glucémicos de estos fármacos que también van a repercutir sobre la enfermedad aterosclerótica.

En el estudio CANVAS, de 2017, con canagliflozina, otro glucosúrico, se demostró el aumento de la tasa de amputaciones; se observaron más amputaciones en pacientes tratados con 100 mg frente a aquellos que recibieron 300 mg. El estudio continuó y, en 2019, en las guías de la

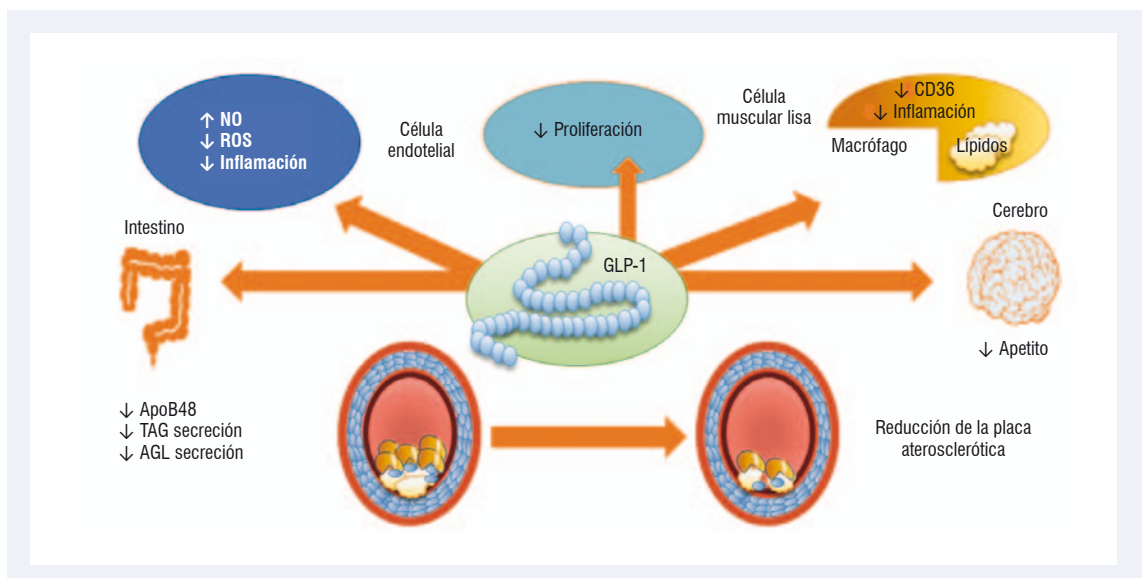


Figura 2. Potencial mecanismo de acción anti-aterosclerótico del GLP-1. Las acciones directas de GLP-1 en vasos sanguíneos, macrófagos y en la regulación de los perfiles de lípidos en plasma pueden afectar la aparición o la progresión de placas ateroscleróticas.

Fuente: Ussher JR y Drucker DJ, Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*; 33(2):187-215, Abr 2012.

Apo, apolipoproteína; AGL, ácido graso libre; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón-1; GLP-1R, receptor del GLP-1; NO, óxido nítrico; ROS, especies reactivas del oxígeno; TAG, triacilglicerol.

ADA, al mencionar a los glucosúricos, se establece una advertencia (*black box*) con respecto a la canagliflozina, es decir que no se toma como un efecto de clase, sino que es puntual de la canagliflozina. De hecho, otros estudios con este fármaco no demostraron aumento en la tasa de amputaciones. En un estudio reciente, CREDENCE, con más de 4000 pacientes tratados, no se comprobó un aumento de la tasa de amputaciones con el uso de glucosúricos. Sin embargo, en el estudio EMPA-REG, en los sujetos tratados con empagliflozina se observó mejoría, si bien el ensayo no fue diseñado para evaluar puntualmente el descenso de la vasculopatía periférica. Por lo tanto, en cuanto a este parámetro, ambos fármacos –liraglutida y empagliflozina– parecen tener beneficios potenciales, que no fueron completamente demostrados.

Conclusión

En resumen, en todos los ítems considerados, la empagliflozina parece más beneficiosa, pero ambas son drogas excelentes en el contexto de un paciente diabético, vascular coronario y con vasculopatía sistémica (Figura 3). No obstante, se debe estar atento con el uso empagliflozina –por el hallazgo en los estudios con canagliflozina–, aunque es el fármaco de elección para el paciente del caso comentado.

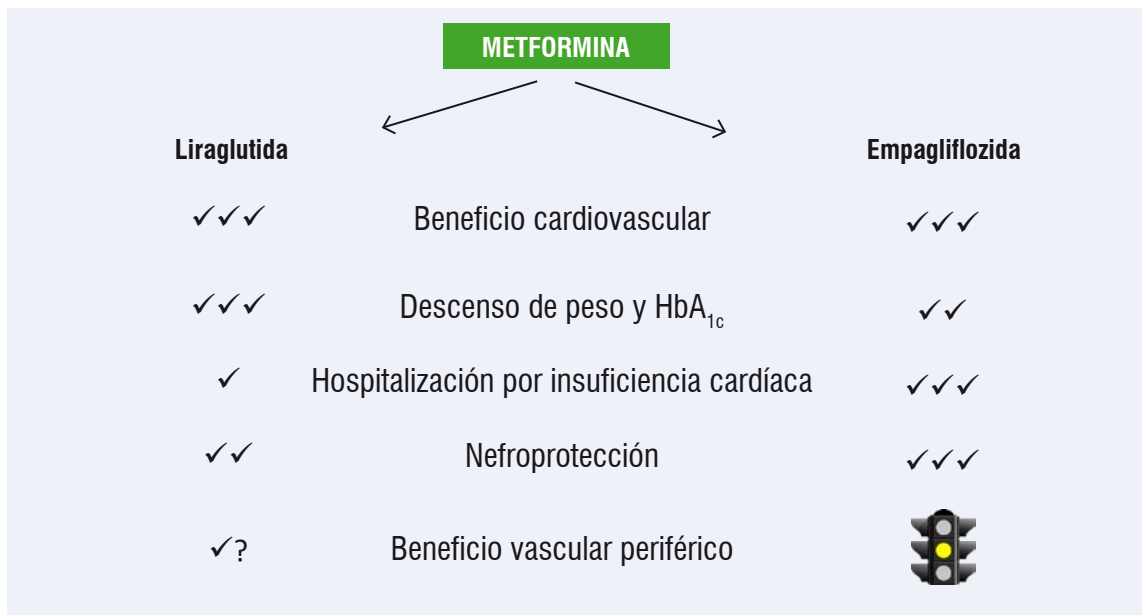


Figura 3. Comparación de beneficios entre la liraglutida y la empagliflozina.

Una vez tomada la decisión de la terapéutica metabólica, se debe tener en cuenta que el paciente es uno solo y que se tiene que evaluar la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia y otros factores de riesgo, y la forma de encarar la enfermedad CV y la EVP, dado que este paciente no recibía medicación antes.

Por Qué y Cómo se Debería Cambiar el Abordaje Tradicional

Dr. Mariano Ferreira

Jefe de Sección Endovascular, División Cirugía Vascul, clínica La Sagrada Familia, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Caso clínico

Paciente de 72 años, con claudicación a los 150 m. En el estudio con Doppler presenta enfermedad propia de la arteria femoral superficial, con una oclusión de 20 cm a nivel del tercio medio, y de la arteria poplítea, con velocidades monofásicas. El índice tobillo-brazo es de 0.65. Debe recibir tratamiento clínico combinado, no solo al considerar sus síntomas en el miembro inferior, sino también la enfermedad aterosclerótica concomitante, que consistente en 100 mg de aspirina, 10 mg de atorvastatina, 100 mg de cilostazol cada 12 horas, además de indicar caminatas durante 40 min diarios, cinco veces por semana.

En algunos casos de pacientes que presentan claudicación, se puede buscar un tratamiento invasivo en lugar de uno clínico. Se debe asegurar que no presente enfermedad ilíaca, que tiene mejor evolución que la enfermedad femoropoplítea. Para ello, se puede realizar una angiotomografía, que permite observar la morfología de la obstrucción y descartar que no tenga una imagen fácilmente “angioplastiable”, con buenos resultados.

Necesidad de cambios en el tratamiento

Se inicia tratamiento con cilostazol de forma paulatina: la primera semana con subtratamiento, hasta alcanzar la dosis completa de 200 mg/día; sin embargo, el paciente comienza con cefaleas al tercer día, que representan una de las principales complicaciones adversas secundarias asociadas con este fármaco. Es una cefalea que invalida más que la claudicación, por lo que se suspende el cilostazol y se procede a determinar si se cambia a otro vasodilatador o se realiza angioplastia.

El cambio por otro fármaco vasodilatador, como la pentoxifilina, no está demostrado que sea mejor que el cilostazol en estudios aleatorizados y multicéntricos; incluso si se compara con placebo no demuestra beneficio alguno. Por lo tanto, en estos pacientes se tiende a la angioplastia: es un sujeto con claudicación invalidante en el que fracasa el tratamiento clínico. El *bypass* es una estrategia terapéutica muy agresiva para un paciente con claudicación.

Hace varios años, se demostró que, al hacer angioplastia del segmento femoropoplíteo, la tasa de reestenosis fue muy alta. Por ello, todo procedimiento en este segmento debe estar acompañado por un tratamiento antirreestenosis. Esto fue demostrado en el estudio IN-PACT, con seguimiento a 1, 2, 3 y 5 años, en el que se observó que, ante el uso de paclitaxel, mejoraban los resultados de todos los procedimientos efectuados respecto de la enfermedad femoropoplítea (Figura 1). Esto se observó tanto con balones como con *stents* liberadores de fármacos.

Sin embargo, en Grecia, un cardiólogo intervencionista agrupó, a fines de 2018, los últimos 28 estudios multicéntricos en los que se evaluaron pacientes con claudicación intermitente y enfermedad femoropoplítea tratados con paclitaxel. El profesional observó que, a los 2 años, los pacientes en los que se había empleado paclitaxel presentaron 60% más mortalidad. A los 5 años, los individuos en los que se había utilizado paclitaxel tuvieron el doble de mortalidad. Es decir, en todos los pacientes claudicantes que habían sido sometidos a angioplastia, en 5 años se les había duplicado la posibilidad de fallecer por haber usado paclitaxel. Luego de este trabajo, la

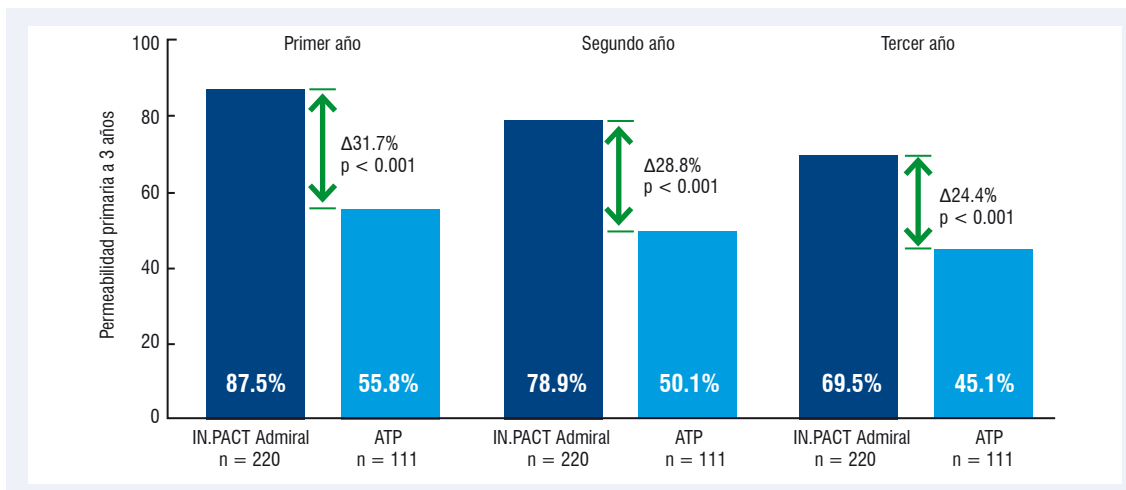


Figura 1. Paclitaxel y riesgo de reestenosis o TLR (necesidad de revascularización). El principal problema asociado con la angioplastia del segmento femoropoplíteo es la reestenosis, con consecuencias anatómicas y clínicas. ATP angioplastia transluminal percutánea.

FDA emite, a comienzos de 2019, una primera advertencia y en marzo de 2019, una advertencia internacional en la que se indica que el paclitaxel no debe usarse en pacientes claudicantes en los que se realiza angioplastia de miembros inferiores, hasta no saber qué sucede con este fármaco. Esto lleva a un problema nuevo: en el paciente del caso no se puede utilizar cilostazol ni paclitaxel, por lo que se debe reevaluar la situación. Se revisa, entonces, el tratamiento clínico.

En la Argentina, la terapia recomendada con cilostazol tiene tres inconvenientes principales. Por un lado, los efectos adversos que se producen: el 15% a 20% de los pacientes pueden presentar cefaleas, palpitaciones y diarrea al utilizar cilostazol en dosis de 50 mg cada 12 horas la primera semana y de 100 mg cada 12 horas, la segunda semana. En segundo término, los costos; estos son tan importantes, que el fármaco original corresponde solo al 2% del mercado. El tercer problema es el subtratamiento; la mayoría de los pacientes recibe solo 50 mg o 100 mg de cilostazol. Esto dificulta la adecuada adhesión al tratamiento, ya que esta, a veces, disminuye a la mitad, al pasar de uno a dos comprimidos al día.

Debido a esto, existe actualmente en el mercado una nueva presentación de cilostazol, de 200 mg, en vez de la tradicional de 100 mg, lo que representa una sola toma diaria. Es decir que, con costos similares a lo que existe en el mercado, se cuenta con dos ventajas fundamentales: por un lado, los estudios en pacientes sanos han determinado la mitad de los efectos colaterales, el 50% de incidencia de cefaleas. En segundo lugar, hay mayor adhesión, ya que se ingiere un solo comprimido en vez de dos. De esta forma, además, se asegura la dosis de 200 mg/día.

Conclusión

En un momento en que la angioplastia periférica está casi prohibida debido al inconveniente del paclitaxel, es beneficiosa una alternativa que presenta menos efectos adversos que los habituales, en un tiempo en el que se debe dar mucha importancia al tratamiento clínico de un paciente con claudicación al que no se le puede duplicar la tasa de mortalidad.