

# Nuevas expectativas en el manejo de la aterotrombosis de los miembros inferiores

Enrique Puras  
Mallagray<sup>1</sup>  
Salvador Luján  
Huertas<sup>2</sup>  
Susana Cancer  
Pérez<sup>2</sup>  
Miriam Perera Sabio<sup>2</sup>  
Jesús M. Alfayate  
García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Unidad  
de C. Vascul ar  
<sup>2</sup>Facultativo  
Especialista  
Unidad de C. Vascul ar  
Hospital Fundación  
de Alcorcón (FHA)

Correspondencia:  
Enrique Puras Mallagray  
Hospital Fundación Alcorcón  
Budapest, 1  
28922 Alcorcón. Madrid  
E-mail:  
epuras@fhalcorcon.es

## Resumen

La prevalencia de la enfermedad aterotrombótica en la población occidental está en crecimiento, siendo la causa más importante de mortalidad en nuestra sociedad. Actualmente, en la valoración de aterotrombosis de los miembros inferiores, la utilización de los índices tobillo-brazo identifica a pacientes asintomáticos y cataloga a los sintomáticos, siendo considerado un auténtico índice pronóstico sobre morbimortalidad. Las diferentes formas de tratamiento endovascular o quirúrgico de la enfermedad arterial periférica continúan teniendo un considerable índice de fracasos en su seguimiento. La utilización de antiagregantes plaquetarios en la prevención trombótica de estos fracasos está experimentando un notable cambio con la aparición de nuevos medicamentos o con la asociación de diversas sustancias antiagregantes. Desde los campos de la cardiología y la neurología disponemos en la actualidad de resultados clínicos satisfactorios con la aplicación de la asociación de antiplaquetarios, que mejoran considerablemente otras formas de tratamiento aplicadas en la prevención aterotrombótica.

**Palabras clave:** Aterotrombosis. Antiagregantes plaquetarios. Índice tobillo-brazo

## Summary

The prevalence of arteriothrombotic disease in the western population is increasing, it being the most important cause of death in our society. At present in the assessment of arterial thrombosis of the lower limbs the use of the ankle/arm index identifies asymptomatic patients and catalogues the symptomatic ones, it being considered an authentic prognosis index of morbimortality. The different types of endovascular treatment or surgery of peripheral arterial disease continue to have a considerable failure rate on monitoring. The use of inhibitors of platelet aggregation in the prevention of thrombosis in these failures is experiencing a notable change with the appearance of new medication or with the association of different anti-aggregation substances. In the fields of cardiology and neurology we are presently obtaining satisfactory clinical results with the application of the

association of antiplatelets, which considerably improve other forms of treatment used in arteriothrombotic prevention.

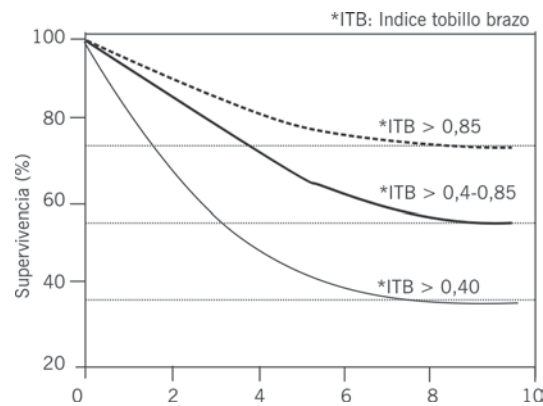
**Key words:** Inhibitors of platelet aggregation. Ankle/Arm Index.

## Introducción

Nuestro país goza de una de las menores tasas de morbilidad cardiovascular entre los países desarrollados<sup>1</sup>. A pesar de ello, las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones aterotrombóticas constituyen la primera causa de muerte en nuestro entorno y son una causa creciente de morbilidad<sup>2</sup>. El riesgo de morir a consecuencia de la aterotrombosis (52%) es más del doble que el de fallecer por cáncer (24%) y su prevalencia es mucho mayor que otras causas de muerte, como las enfermedades infecciosas (19%), las enfermedades pulmonares (14%), la muerte violenta (12%) y el sida (5%)<sup>3</sup>. Se calcula que la prevalencia de estas patologías aumentará aproximadamente un tercio entre 1997 y 2005<sup>4</sup>. Este incremento en la prevalencia se debe en parte al envejecimiento de la población, pero también a la aplicación de métodos más eficaces en la prevención secundaria tras sufrir un primer evento aterotrombótico.

En los últimos años estamos asistiendo al renacimiento del interés en la inflamación como factor clave en la etiopatogenia de la arteriosclerosis<sup>5,6</sup>. Asistimos a la implantación progresiva de nuevos marcadores de riesgo en relación a este nuevo concepto, como las determinaciones de la proteína C reactiva o del CD40. Asimismo, también los métodos diagnósticos y las nuevas posibilidades de tratamiento están abriendo paso a una nueva era en el manejo de esta patología.

Figura 1.  
Supervivencia a 10 años,  
en pacientes con EAP,  
estratificados por ITB<sup>12</sup>



### Importancia pronóstica del diagnóstico precoz de la enfermedad arterial periférica

Se estima que una de cada cinco personas entre 65 y 75 años de edad, en el Reino Unido, presenta evidencia de EAP en el examen clínico, aunque sólo un cuarto de ellos tiene sintomatología<sup>7</sup>. Esta prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) asintomática sólo puede ser estimada mediante el uso de técnicas de exploración no invasiva, siendo el Índice Tobillo-Brazo (ITB) el más usado para este propósito. La utilización de cuestionarios clínicos para determinar un posible diagnóstico de EAP carece de sensibilidad y la estimación de la prevalencia de esta patología mediante estos métodos infravalora los resultados, como se demostró en el estudio Limburg<sup>8</sup>. Este estudio demostró que en un grupo de 3654 personas (edad 40-79 años), la incidencia de EAP fue de 1,8% mediante el uso de cuestionarios, historia y exámenes clínicos, elevándose a un 6,1%, cuando se determinaron los ITB.

El interés que desde un punto de vista pronóstico tiene la detección precoz de la arteriopatía de miembros inferiores quedó bien demostrado en los resultados que sobre mortalidad aportó el *San Diego Artery Study*. El seguimiento de una población entre 38 y 82 años de edad durante una década concluyó que la mortalidad de pacientes con enfermedad sintomática o asintomática (incluyendo pacientes con isquemia crítica), a diez años, era prácticamente similar<sup>9</sup>.

La detección precoz de un ITB menor de 0,9 debe ser considerada, desde un punto de vista de prevención secundaria, tan importante como el haber sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. El riesgo de sufrir un infarto de miocardio en un paciente con enfermedad arterial periférica

sintomática o asintomática se multiplica por cuatro<sup>9</sup>, como también se multiplica por tres el riesgo de sufrir un evento aterotrombótico a nivel cerebrovascular<sup>10</sup>. El análisis posterior de los resultados del estudio CAPRIE ha demostrado que por cada descenso de 0,1 en el ITB existe un incremento de un 10,2% en el riesgo relativo de sufrir un evento aterotrombótico, en cualquier territorio, en los años posteriores<sup>11</sup>. El trabajo de Mc Kenna<sup>12</sup>, apoya claramente con sus resultados la utilización de los ITB como marcador pronóstico de la supervivencia en los pacientes con EAP (Figura 1).

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con EAP nos demuestra que el problema más importante con estos pacientes no está en la evolución de la enfermedad a nivel de los miembros inferiores sino, en la aparición de eventos aterotrombóticos a nivel cardiológico y cerebrovascular. Dos estudios como el Basle y el Framingham, realizados a gran escala y con pacientes no seleccionados, han demostrado que menos de un 2% de los pacientes con diagnóstico de EAP evolucionarán hacia una amputación mayor<sup>13</sup>. Por el contrario, el 30% de estos pacientes morirán en el seguimiento, fundamentalmente por eventos aterotrombóticos en su árbol coronario y cerebrovascular<sup>13</sup>.

Por ello resulta tan importante conocer precozmente la presencia de esta patología, bien sintomática o asintomática, y de esta manera actuar de forma preventiva con protocolos que introduzcan modificaciones en los factores de riesgo clásicos, así como con medicación eficaz que ayude a controlar la historia natural de esta enfermedad.

### Efecto de la terapia antiagregante en los eventos aterotrombóticos de pacientes con EAP. Nuevas evidencias en aterotrombosis

Proporcionar a nuestros pacientes el mejor tratamiento médico disponible, en base a la evidencia científica, supone una prioridad en el manejo de la EAP. En este sentido, las terapias antiagregantes intentan, en pacientes con EAP, prevenir las oclusiones trombóticas y disminuir las complicaciones isquémicas después de los tratamientos endovasculares o quirúrgicos. La reciente publicación en el campo de la terapia antiagregante, del *Antithrombotic Trialists Collaboration*, basada en un meta análisis de 287 estudios con cerca de 135000 pacientes, comparando terapias antiagregantes contra contro-

les, ha demostrado una disminución de un 25% en el riesgo relativo de sufrir un evento aterotrombótico en los pacientes tratados con antiagregantes<sup>14</sup>. Las dianas de las terapias antiagregantes varían según el fármaco y en los últimos años hemos asistido a la introducción de nuevos fármacos que han demostrado ser más eficaces en la prevención de eventos agudos aterotrombóticos.

Los resultados del estudio CAPRIE<sup>15</sup>, que comparó la tasa de eventos aterotrombóticos en pacientes arterioscleróticos tratados con aspirina frente a pacientes tratados con Clopidogrel, demostraron una disminución en el riesgo relativo de un 8,7% a favor de Clopidogrel, en la tasa de estos eventos aterotrombóticos. Merecen especial mención los resultados de este estudio en lo referido a pacientes que entraron en el mismo por EAP. El subanálisis de este grupo de 6452 pacientes<sup>16</sup>, ha demostrado que es el grupo que más se beneficia del tratamiento con Clopidogrel, al disminuir un 22% el riesgo relativo en la tasa de eventos aterotrombóticos (Figura 2). Todo este beneficio, asociado a un perfil de seguridad y efectos secundarios, favorece a Clopidogrel frente a la aspirina.

Aprovechando las diferentes vías de actuación a nivel plaquetario del ácido acetilsalicílico (vía del tromboxano) y del clopidogrel (vía receptores ADP), los resultados a nivel experimental han permitido ver que su asociación terapéutica proporciona un efecto sinérgico que eleva el poder antiagregante de los componentes administrados por separado<sup>17</sup>. Basándose en esta sinergia, durante los últimos años se han realizado diversos estudios que han demostrado el valor terapéutico de dicha asociación.

El estudio CURE se planteó con el objeto de evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a corto plazo con Clopidogrel más aspirina en comparación con la administración de aspirina de forma aislada, en pacientes con síndromes coronarios sin elevación del ST<sup>18</sup>. El resultado final demostró una reducción relativa de riesgo de un 20% a favor de la asociación Clopidogrel más aspirina en la disminución de eventos del tipo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular. Esta reducción se asoció a una elevación en el número de pacientes con hemorragias leves, sin ser estadísticamente significativo, entre los grupos de tratamiento, las hemorragias catalogadas como graves. Este exceso de riesgo de hemorragia es similar al demostrado en estudios previos con aspirina administrada de forma aislada, en comparación con un grupo control, y menor que el observado en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados sobre la administración intravenosa a corto

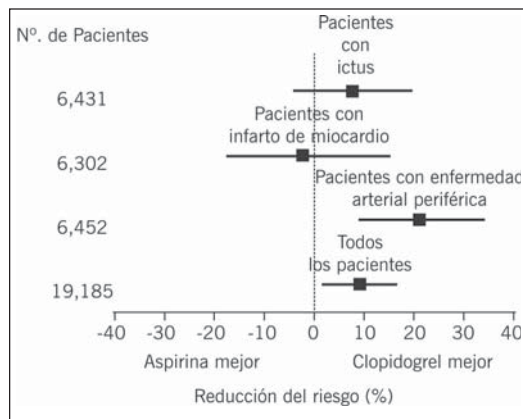


Figura 2. Resultados del estudio CAPRIE en reducción relativa de riesgo, según los grupos de inclusión<sup>16</sup>.

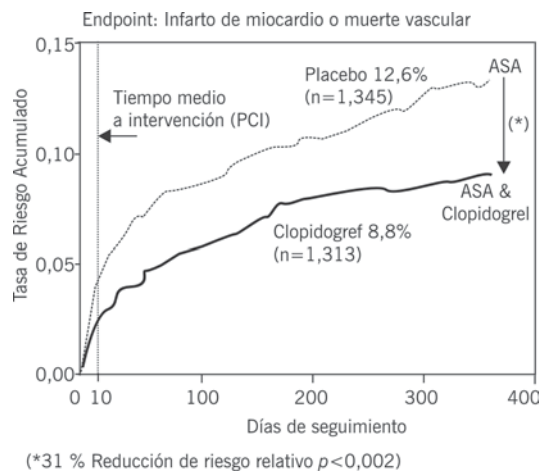


Figura 3. Reducción relativa de riesgo de infarto de miocardio y muerte de causa vascular en el ensayo PCI-CURE. Resultado favorable a la asociación Aspirina-Clopidogrel<sup>19</sup>.

plazo o la administración oral prolongada de los inhibidores Gp IIb/IIIa<sup>18</sup>.

Un subestudio realizado dentro del CURE, basado en los pacientes tratados con intervenciones coronarias percutáneas (PCI-CURE), ha puesto también en evidencia que el intervencionismo coronario realizado con un pretratamiento de Clopidogrel reduce un 31% el riesgo relativo de infarto de miocardio o muerte cardiovascular respecto a los pacientes tratados solamente con aspirina, beneficio que se mantiene durante el seguimiento (Figura 3)<sup>19</sup>.

Por último, dentro de la situación actual de los estudios con terapia antiagregante asociada, debemos conocer los resultados del estudio CREDO. Este protocolo ha sido realizado en los Estados Unidos, en pacientes sometidos a intervencionismo coronario, para valorar si los efectos de la asociación aspirina y Clopidogrel se mantienen a lo largo del tiempo con

un perfil de eficacia y seguridad adecuados. Se realizó un seguimiento a doce meses con pacientes randomizados a terapia de aspirina y clopidogrel frente a pacientes tratados sólo un mes con dicha asociación y seguidos hasta el mes doce con aspirina. Las conclusiones de este estudio, recientemente publicadas<sup>20</sup>, demuestran que la asociación Clopidogrel y aspirina reduce un 26,9% el riesgo combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, respecto a la monoterapia de aspirina durante un periodo de doce meses, con buen perfil de seguridad.

### Estudios futuros con terapia antiagregante en pacientes con EAP

Los resultados de los ensayos de referencia CURE y CAPRIE sirvieron de inspiración al ensayo CHARISMA (*Clopidogrel For High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance*). El ensayo CHARISMA pretende investigar si es posible obtener una eficacia similar a la obtenida en el estudio CURE en una población de pacientes de alto riesgo (aquellos que presentan alto riesgo de sufrir un episodio aterotrombótico primario o secundario), que ya están recibiendo el tratamiento estándar habitual incluyendo aspirina. En esta población de alto riesgo, las recomendaciones internacionales indican o recomiendan la utilización de aspirina para reducir los episodios aterotrombóticos mayores<sup>21</sup>. Sin embargo, la aspirina no consigue prevenir un alto porcentaje de episodios potencialmente mortales. Por lo tanto, el tratamiento antiagregante plaquetario adicional con Clopidogrel podría proporcionar mayores beneficios clínicos a este tipo de pacientes. En este ensayo, ya en fase de reclutamiento, se seleccionan pacientes mayores de 45 años con, al menos, una de las siguientes patologías:

1. Enfermedad vascular cerebral documentada
2. Enfermedad coronaria documentada
3. EAP sintomática documentada, asociada a una intervención
4. Combinación de dos factores de riesgo aterotrombótico mayores o tres factores menores o uno mayor y dos menores.

Los factores de riesgo aterotrombótico mayores son:

- Diabetes tipo I o II
- Nefropatía diabética
- Índice tobillo-brazo (ITB) < 0,9

- Presencia de, al menos, una placa arteriosclerótica en la carótida
- Estenosis carotídea asintomática > o= al 70%.

Los factores de riesgo aterotrombótico menores son:

- Presión arterial sistólica > a 150 mmHg.
- Hipercolesterolemia primaria
- Fumar más de 15 cigarrillos al día
- Hombres mayores de 65 años o mujeres mayores de 70 años.

La población del estudio se calcula aproximadamente en unos 15200 pacientes, con reclutamiento abierto en más de 800 centros, a nivel mundial. La variable principal de eficacia será la aparición de eventos mortales a nivel coronario o cerebrovascular, con control de la variable de seguridad principal que será la aparición de hemorragias graves.

Más específicamente diseñados para el entorno de la cirugía vascular, están a punto de iniciarse los ensayos CAMPER y CASPAR.

Hasta el momento, en el campo del intervencionismo vascular periférico son muy pocos los estudios que puedan demostrar un nivel adecuado de evidencia científica sobre la utilidad de los antiagregantes periféricos en este campo. Con los resultados de estudios como el PCI-CURE, realizados a nivel coronario, podemos suponer o esperar que la asociación Clopidogrel-aspirina, en el campo de la angioplastia vascular periférica, para tratar pacientes con arteriopatía avanzada de miembros inferiores, mejorará la tasa de las permeabilidades primarias y secundarias. El ensayo CAMPER ha sido diseñado para responder a esta cuestión y será iniciado próximamente en 100 centros clínicos de los EEUU.

Por último, y también próximo a iniciarse en verano de 2003, el ensayo CASPAR intentará responder si también la asociación Clopidogrel-aspirina resulta beneficiosa en el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía de by-pass arterial de miembros inferiores, por isquemia crítica. Este estudio incluirá a un total de 1460 pacientes, randomizados en dos grupos después de cirugía, uno con clopidogrel (75 mg) y aspirina (75-100 mg) frente a un segundo tratado solamente con aspirina (75-100 mg). La variable principal de valoración del estudio será el fallo del bypass por criterios de muerte de causa cardiovascular, oclusión del bypass, procedimientos secundarios realizados sobre el bypass o la necesidad de amputación mayor de la extremidad.

Ciertamente, con el panorama aquí descrito, será posible con los resultados obtenidos a la conclusión

de todos estos ensayos clínicos contar con una base científica sólida para poder decidir cual será el “mejor tratamiento médico” del que nuestros pacientes con EAP puedan beneficiarse en base a su patología aterotrombótica.

## Bibliografía

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.
2. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-346.
3. The World Health Report 2001. Geneva; WHO; 2001.
4. Guillot F, Moulard O. *Circulation* 1998; 98 (abstr suppl 1):1421.
5. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
6. Guijarro C, Tuñón J, Bustos C, Hernández Presa MA, Ortega M, Egido J. La formación de la placa aterosclerosa: Un proceso inflamatorio y fibroproliferativo. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997; 9:3-14.
7. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-8
8. Stoffers HEJH, Kaiesr V, Knottnerus JA. Prevalence in general practice. En : Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag, 1991:109-15.
9. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al.. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
10. Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992;49:857-63.
11. Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease)clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999 Sep;18(3):253-65
12. Mc Kenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-28.
13. Dormandy JA, Rutherford RB. TASC, Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;31.S16.
14. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86
15. CAPRIE Steering Committee. Ensayo ciego y aleatorizado de clopidogrel en comparación con ácido acetilsalicílico en pacientes con riesgo de accidentes isquémicos (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
16. Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *Engl J Med* 2001; 344:1608-21.
17. Herbert JM, Dol F, Bernat A. The antiaggregating and antithrombotic activity of Clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998;80:512-8.
18. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
19. Mehta S, Yusuf S, Peters R. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
20. Steinhubl SR, Berger P, Tift Mann J, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral Antiplatelet Therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
21. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.