CAPÍTULO 14

Enfermedad arterial periférica (EAP)

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

La enfermedad arterial periférica (EAP) involucra todas las arterias con exclusión solamente de las coronarias y aórtica, y no solamente de las arterias de miembros inferiores, aunque son las más frecuentes.

Por otro lado, el concepto hace una referencia etiología también, teniendo en cuenta que cuando se habla de la enfermedad arterial periférica se hace alusión a la causa ateromatosa por ser por mucho la más frecuente y que transcurre de forma crónica.

En este material, se va a tratar exclusivamente la EAP de miembros inferiores crónica y por ateromatosis.

Epidemiología. Factores de riesgo e historia natural

La mortalidad calculada a nivel mundial es de 0,7% por 100.000 personas, pero su tasa de discapacidad es mucho mayor. (*Consenso Sociedad Americana Cardiología 2017*).

En Argentina no hay un registro o ensayo que haya demostrado una tasa de mortalidad asociada, ni una tasa de prevalencia particular de la enfermedad en sí.

Según NHANTES en 2000 en EE. UU hay un 4% en las poblaciones mayores a 40 años. (*Consenso Sociedad Argentina Cardiología 2105*).

Un nuevo estudio en Suecia (Sigvant 2007) muestra prevalencias de 18-7% según edad, y se calcula que nuestras tasas son iguales o mayores, según los factores de riesgo (FR).

En un registro de la Asociación Argentina de cirujanos vasculares con más de 9.500 consultas, las prevalencias fueron: 90% fumadores, 90% Hipertensión arterial (HTA), 50% diabetes (DBT) y/o dislipémicos, 40% tenía enfermedad coronaria, 40% era EPOC, 15% enfermedad renal crónica (ERC). La mayoría eran varones mayores de 70 años.

Aquellos individuos con EVP, ya tienen riesgo cardiovascular (RCV) equivalente a un evento coronario, según Framingham mayor a 20% de eventos en 10 años.

El 60% de los pacientes con claudicación intermitente tienen enfermedad coronaria y el 30% de los pacientes tiene enfermedad cerebrovascular.

El 10-15% de los pacientes con claudicación intermitente en los próximos 5 años tiene una muerte por causa cardiovascular.

En pacientes con isquemia crítica aumenta a 50% la mortalidad CV a 5 años (Morley 2017).

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomáticos tienen muy alto riesgo cardiovascular.

No todos los pacientes con Arteriopatía claudicante (sintomáticos) terminan en amputación, solo el 5% de los sintomáticos evoluciona a isquemia crítica.

El riesgo de amputación con diagnóstico de la enfermedad va desde 1% a 3,3% anual.

Solo así, en los pacientes que ya presentan isquemia crítica el riesgo de amputación anual sube al 30%.

La frecuencia de amputación por causa solo vascular no es conocida por interferencia de otros factores y comorbilidades, y la causa más común de amputación en estos pacientes es por la infección asociada.

Si hay que tener en cuenta que hay un 25% de los pacientes sintomáticos que al no responder a tratamiento médico requiere una intervención vascular.

Como ya hemos comentado, la causa más frecuente por lejos de la enfermedad arterial periférica, que de hecho prácticamente hace pensar en sinónimos es la causa aterosclerótica, con todos sus factores de riesgos asociados y que influyen en la formación de esta.

Otras causas distintas a ateromatosis son el trauma, lesiones rádicas, compresiones tumorales, ateroembolia, tromboembolia y vasculitis.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores puede presentarse de distintas formas, aún estar presentes a pesar de no ser sintomática (Harrison 2008).

Esto se ha comprobado cuando se han realizado diferentes estudios como el Edinburgh Artery Study un estudio observacional de prevalencia donde se evaluaron los distintos factores de riesgo cardiovascular, la presencia o no de síntomas y se les realizó una ecografía con medición índice tobillo/brazo. Se vieron prevalencias generales de 4,5%, pero en poblaciones de más de 70 años, tabaquistas o Diabéticos, las frecuencias aumentaban alrededor de un 29-30%.

En cuanto a la enfermedad sintomática, hay diferentes categorías, donde se incluye:

La claudicación intermitente: se refiere al dolor, sensación cansancio y pesadez en las zonas musculares afectadas. Estos síntomas aparecen en la caminata y ceden con el reposo. (Defelitto 2016)

Es importante cuantificar en que momentos aparecen los síntomas en la claudicación intermitente.

Aparecen también como **síntomas/signos de isquemia crónica**, alopecia, parestesias, uñas frágiles y engrosadas, piel fría, fina y brillante, palidez, cianosis atrofia muscular.

Otra forma de presentación de la enfermedad vascular periférica sintomática es con la presencia de dolor en los miembros inferiores distales con el paciente en reposo, esto denomina en **isquemia crítica**, y empeora con la elevación de miembro y mejora al bajar el miembro; y se

puede poner en evidencia con maniobras semiológicas que reproducen esta cronología y observan la hiperemia posterior al descenso de los miembros inferiores.

Los cambios tróficos pueden aparecer como las grietas cutáneas, úlceras y por último gangrena y también forman parte del grupo sintomático **llamado isquemia crítica**.

Las úlceras arteriales se caracterizan por ser con base pálida, bordes irregulares y afecta la zona externa del pie, puntas de los dedos y zonas de presión.

Hay diferentes clasificaciones para graduar a la arteriopatía periférica (*Sociedad Europea Cardiología 2017*):

Tabla 14.1. Clasificación Fontaine.

Estadio	Clínica
I	Asintomático
Ila	Claudicación intermitente ligera (> de 200 metros)
Ilb	Claudicación intermitente ligera (< de 200 metros)
III	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena

Una de ellas es la clasificación de Fontaine, teniendo en cuenta que el grado III y IV conforman la llamada **ISQUEMIA CRÍTICA**.

Diagnóstico

El diagnóstico y sospecha clínica debe confirmarse con algún estudio de imágenes complementario, inicialmente que confirme la sospecha diagnóstica y posteriormente, si se intenta hacer una estrategia invasiva, se necesita un estudio que pueda identificar las características anatómicas de la lesión y el lecho vascular previo y posterior para elegir en caso de que sea necesario revascularizar quirúrgicamente.

El uso de ecografía realizando índice tobillo/brazo (ITB) para cribado en pacientes asintomáticos y sin sospecha al examen físico de arteriopatía periférica, podría utilizarse en pacientes con factores de riesgo cardiovascular elevado con una recomendación IIB, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar arteriopatía periférica, es un subgrupo de pacientes que tienen más riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares también. Pero hay que tener en cuenta que el descubrimiento de esta alteración, no necesariamente lleva a beneficios con el uso de tratamiento farmacológico; sobretodo con aspirina que es controversial en

prevención primaria. Este uso, está implicado, más que nada para reclasificación de riesgo cardiovascular donde el uso de estos métodos ayuda a re-estadificar un subgrupo de pacientes con riesgo moderado por los diferentes Scores pero al encontrar lesiones ateroscleróticas en lechos vasculares los vuelve de alto riesgo ya que tienen peor pronóstico a largo plazo. La ecografía más recomendada para este uso inclusivamente no es el ITB, sino la búsqueda de placas ateroscleróticas a nivel femoral y carotídeo.

El uso del ITB ecográfico en reposo es el método de elección inicial cuando halla sospecha clínica de síntomas/signos de Arteriopatías periféricas, con buena sensibilidad y especificidad, para ser el método de detección inicial.

Los valores de ITB menores a 0,9 confirman la arteriopatía en este contexto. Los valores intermedios entre 0,9-1 o normales en pacientes que tienen sospecha clínica se puede realizar prueba de esfuerzo con caminata en una cinta deslizante hasta aparición de síntomas y repetir ITB, si el valor de TAS en tobillo se redujo 30 mmHg o el ITB desciende un 20% se confirma el diagnóstico.

Los pacientes que tengan valores normales de ITB en contexto de lesiones tróficas o isquemia crítica se pueden pasar a otro método como la ecografía doppler, angioRNM, Angio TAC o hacer prueba de esfuerzo en caso de que pueda realizarla.

Un valor de ITB mayor a 1,4 nos habla de la calcificación arterial y de la arteriosclerosis de los pacientes en los lechos vasculares periféricos y aórticos; esto es comunes de ver en pacientes muy ancianos o con DBT que tienen una velocidad de onda de pulso elevada por este mismo mecanismo de calcificación arterial, en estos pacientes.

Los pacientes que tienen lesiones críticas o los que están sintomáticos y no respondieron a tratamiento médico, van a necesitar además del diagnóstico con ITB, un estudio anatómico para poder evaluar el tratamiento quirúrgico, en estos casos, se puede utilizar la ecografía con doppler, AngioTAC, Angio RNM y angiografía invasiva para determinar la intervención.

Los 3 métodos no invasivos tienen buena correlación en líneas generales con la angiografía digital invasiva²; sin embargo para isquemia crítica por ser más expeditivo y permitir hacer tratamiento en el mismo acto, el estudio invasivo puede ser de elección.

Tratamiento

El tratamiento y los objetivos de la arteriopatía periférica cambian de acuerdo si estamos hablando de la isquemia crítica o de la claudicación intermitente, ya que son como hemos visto, escenarios clínicos disímiles.

Los objetivos que nos propones en el tratamiento de la claudicación intermitente serían:

- Disminuir los síntomas.
- Lograr mayor capacidad para el ejercicio.
- Evitar discapacidad y amputación del miembro
- Disminuir el Riesgo Cardiovascular total.

Para el último objetivo, se deben controlar con terapias farmacológicas y no farmacológicas todos los factores de riesgo cardiovascular, para disminuir la mortalidad total CV teniendo en cuenta que son pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Tratamiento no farmacológico

Además del control de todos los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento no farmacológico de cada comorbilidad asociada, por sí misma, la arteriopatía periférica tiene dos estrategias no farmacológicas fundamentales.

Abandono Tabaquismo:

El abandono del hábito tabáquico ha llevado a la disminución de la mortalidad en este grupo de pacientes y en los pacientes con isquemia crítica observado en estudios de cohorte, así como también se ha demostrado la disminución de progresión de la enfermedad en sus respectivos niveles y disminución de la tasa de amputaciones (*Armstrong 2014*). Además de todos los otros potenciales beneficios que trae aparejado el abandono tabáquico.

Programas de ejercicio:

Hay varios ensayos donde se demuestra que el uso de programas de ejercicio donde se realice ejercicio controlado hasta esfuerzo máximo por lo menos 30 minutos 3 veces por semana, ha logrado en un tiempo variable en diferentes ensayos clínicos, desde 6 semanas a 6 meses, progresión de los metros alcanzados hasta la aparición del dolor, y los metros máximos sin la necesidad de cortar el ejercicio por dolor, con un promedio de mejoría de 150- 300 metros con beneficios sostenidos en el tiempo y progresivos (*Lee 2014*).

VACUNACION:

La vacunación antigripal y antineumocócica es una recomendación con recomendación de expertos, teniendo en cuenta que en otros pacientes con cardiopatía isquémica se demostró reducciones de mortalidad e internaciones.

Tratamiento farmacológico

Cilostazol

El Cilostazol es un Inhibidor de la Fosfodiesterasa-3, con efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario.

Demostró eficacia en mejorar la calidad de vida de los pacientes en cuestionarios de auto-llenado y **mejorar la distancia recorrida** por ellos en la claudicación retrasando la aparición de síntomas en aproximadamente hasta 72 metros (*Bedenis 2014*).

En los ensayos se ha demostrado que **NO disminuyen la mortalidad cardiovascular**, como lo muestran las revisiones sistemáticas.

Los efectos adversos más comunes de observar son las cefaleas (por vasodilatación), diarrea, palpitaciones y taquicardia (*Rogers 2015*).

El **cilostazol no se recomienda en pacientes** con ICC porque es un inhibidor de PDE 3 al igual que milrinona y disminuyó la supervivencia en sus ensayos. Por su efecto taquicardizante no es recomendado en angina inestable su uso.

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de sangrado o en pacientes con sangrado activo por su efecto antiagregante. Sin embargo en pacientes que están antiagregados y se realizaron procedimientos como revascularización no se vieron mayor tasa de sangrados.

La dosis vía oral es de 50 mg/día a 100 mg cada 12 horas con las comidas, la usada en la mayoría de los ensayos clínicos para claudicación intermitente, no requiere ajuste por falla renal y se puede usar en pacientes en diálisis. Tampoco hay efecto de rebote en caso de abandono abrupto.

Se debe reducir dosis en pacientes con disfunción hepática o que usan azoles.

Pentoxifilina

Es un derivado de la metilxantina, inhibe fosfodiesterasa 3 también, y se propone también un efecto de disminución viscosidad.

Tiene demostrado alguna evidencia en ensayos clínicos heterogéneos para disminución de síntomas y aumento de los metros al caminar (*Salhiyyah 2012*). Comparado vs cilostazol, sería menos eficaz en un ensayo clínico de pocos pacientes.

En los últimos Metanálisis de Cochrane su eficacia se pone en duda por la heterogeneidad de sus ensayos, que no permite sacar conclusiones, y en base a esto la sociedad americana de **cardiología no lo recomienda para el tratamiento sintomático**.

Los efectos adversos reportados son pocos e incluyen cefalea, dispepsia y mareos, pero no hay diferencias significativas en comparación con el placebo.

Con respecto a la seguridad se deben tener en cuenta los mismos aspectos que el cilostazol con respecto a la insuficiencia cardíaca por ser del mismo grupo, pero es un riesgo teórico.

La dosis usada en la mayoría de los ensayos va de 800- 1200 mg (400mg cada 8 horas con las comidas).

Otros tratamientos sintomáticos

El tratamiento con homocisteína, con terapia quelante con ácido tetracético de etinilamida **no demostraron en ensayos evidencia de mejorar los síntomas ni ningún objetivo** en la claudicación intermitente, en sus respectivos ensayos y metanálisis.

Ningún antioxidante como vitamina C, Vitamina E o carotenoides han demostrado algún beneficio en enfermedad arterial periférica.

El Naftidrofuryl (naftidrofurilo) es un vasodilatador y antiagregante por bloqueo selectivo del receptor de serotonina 5-HT₂ de las plaquetas y de vasos sanguíneos. Hay varios ensayos de pocos pacientes, que juntan un total para analizar de 1266 pacientes en la última revisión Cochrane, juntando estos pacientes y analizándolos por intención de tratar logra cumplir la meta de ser mejor que placebo para hasta en 6 meses mejorar el 50% del recorrido(De Backer 2012). Los ensayos son heterogéneos, y no en todos informan la cantidad de metros mejorada.

No hubo efectos adversos graves reportados, pero hubo un aumento con placebo de la elevación de enzimas hepáticas, aumento de oxalato en orina con riesgo potencial de formación de litiasis, y efectos gastrointestinales como esofagitis y diarrea. Es una opción para el tratamiento sintomático en algunas guías y revisiones inglesas por costo-efectividad. En Argentina no está disponible, y en las guías americanas o europeas no lo mencionan.

El buflomedil es un vasodilatador con inhibidor de la agregación plaquetaria y también tiene un efecto en la deformación del eritrocito para mejorar la viscosidad plasmática(De Backer 2013).

La mayoría de los ensayos en algunos Metanálisis que se hicieron debieron ser sacados por muchos sesgos en los ensayos y heterogéneos, donde incluso se usaba de forma endovenosa, por lo que la evidencia que siempre hubo fue pobre para mejorar los síntomas de claudicación intermitente.

En la última revisión Cochrane 2013, solamente se pudieron analizar 2 ensayos con un total de 127 pacientes, en estos si había mejoría de la cantidad de metros lograda, llegando un promedio de la mejoría a 80 metros, pero con baja calidad de evidencia. Por otro lado, se reportaron en Europa, particularmente en Francia eventos adversos relacionados a efectos cardiovasculares con aumento de arritmias y neurológicos como convulsiones y Mioclonías. Además de efectos como taquicardia, hipotensión, cefalea y preocupación por algunos de los principales que puedan ser letales. También tenía riesgo de intoxicación en pacientes ancianos y en donde el clearance de creatinina en pacientes con enfermedad renal fuera menor de 60 ml/min.

Por este balance pobre entre beneficios y riesgos, la EMEA y la agencia española de medicamentos, suspenden la comercialización del Buflomedilo (LOFTON) en el año 2011.

En septiembre del 2019, la ANMAT suspende el uso y comercialización del Buflomedil en la Argentina, dado el desbalance, y los reportes continuos de farmacovigilancia.

Estatinas

Las estatinas mejoran los resultados propios de la evolución de la arteropatía periférica como la tasa de amputaciones en estudios observacionales, distancia recorrida máxima y hasta aparición de síntomas en Metanálisis de ensayos clínicos(Aung 2007).

Las estatinas también mejoran el pronóstico cardiovascular, **disminuyendo la tasa de eventos y la muerte cardiovasculares**, independientemente del nivel de lípidos previos del paciente. En todas las guías es una recomendación I este tratamiento farmacológico. También tienen

efecto de mejorar la supervivencia luego de procedimientos de revascularización, y de mejorar la tasa de re-intervención y re-obstrucción vascular en estudios observacionales.

Las estatinas no solamente mejoran estos resultados por su beneficio en el perfil lipídico, sino que tienen propiedades pleiotrópicas como la estabilización y regresión de la placa ateromatosa y anti-inflamatorios.

Antiagregantes

Aspirina

El uso de ácido acetil salicílico en dosis de 75-325 mg/día en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática de por vida, ha demostrado la disminución de eventos cardiovasculares no fatales como IAM y ACV y disminución de la mortalidad cardiovascular en varios ensayos y metanálisis, y es recomendado con nivel de evidencia I A por todas las guías.

El uso de AAS en pacientes con enfermedad arterial periférica no sintomática es controvertido y controversial, sin gran evidencia a favor, siendo las recomendaciones basadas en recomendación de expertos y con acuerdo un nivel de aceptación de tipo II en la guía americana², recordando que los hay que establecer muy bien el beneficio en un paciente con un muy alto riesgo cardiovascular por sobre los riesgos de sangrados; por lo que NO ESTA indicado de rutina.

Clopidogrel

El clopidogrel es un antagonista del receptor plaquetario de ADP, que inhibe la agregación plaquetaria.

El clopidogrel tiene eficacia en disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular en pacientes con arteriopatía periférica sintomática al igual que la aspirina, por lo que podría utilizarse de forma alternativa a la ASS, en caso de alergia. El tratamiento antiplaquetario único en pacientes con EAP sintomática está indicado como hemos comentado previamente.

Y si bien la AAS ha sido el fármaco de elección, el clopidogrel tiene un ensayo clínico, donde es comparado con ella. El CAPRIE study reúne a 19.185 pacientes, con eventos isquémicos previos como AIT, ACV, IAM, Angina estable o inestable en mes previo y EAP, los aleatoriza a 75mg clopidogrel vs 325 mg AAS, y se los sigue en promedio 1,9 años (de 1 a 3 años).

Los resultados evaluados es la aparición de ACV, IAM, amputación o muerte cardiovascular cualquiera que aparezca de ellos primero en la evolución del paciente. El clopidogrel logró una reducción de riesgo relativo de 8,7%, en otras palabras, 5,32% vs 5,83% de ASS de incidencia, una reducción del riesgo absoluto de 0,51, con NNT 196, pero de forma significativa. En el análisis de subgrupos, la única subpoblación que demostró la diferencia significativa fueron la

de los pacientes con enfermedad arterial periférica, que era solamente el 5% de la población de todo el estudio.

La guía europea y NICE recomiendan de primera elección al clopidogrel siempre que no haya contraindicación, basados en este ensayo.

En este contexto, más en la actualidad se comparó ticagrelor vs clopidogrel en un estudio llamado EUCLID, con 13.885 pacientes con más de 50 años y EAP sintomática diagnosticada con ITB o que hayan sido revascularizados previamente y se aleatorizaron con 90 mg dos veces al día VS clopidogrel 75 mg/día. Los objetivos primarios eran ACV, IAM o muerte cardiovascular. Los resultados finales para los resultados primarios mostraron 10,8% ticagrelor vs 10,6% clopidogrel sin diferencias significativas IC 95% (0,92-1,13), y con una tasa de sangrados mayores similares, pero mayor discontinuación con ticagrelor por sangrados menores. Por lo que el ticagrelor, no es una opción a la fecha luego de estas evidencias.

Se ha intentado evaluar, si la combinación con doble antiagregación en los pacientes con EAP sintomáticos con clopidogrel + aspirina disminuyen los eventos isquémicos y la mortalidad, los resultados dejan abierta la posibilidad de esta combinación por sus beneficios, pero también hay dudas del beneficio a largo plazo, y el balance con los efectos adversos, ya que la tasa de sangrados es mayores, por lo que las guías **NO RECOMIENDAN** la utilización aún. Principalmente la evidencia que hay está basada en un análisis post Hoc del ensayo CHARISMA con 3096 pacientes con EAP sintomática y no sintomática, y la combinación da resultados no significativos para eventos mayores y mortalidad combinados, pero da significativo para eventos isquémicos e IAM, pero con un aumento significativo de sangrados mayores también; por lo que se requiere un ensayo clínico que demuestre los beneficios por sobre los riesgos en este grupo de pacientes.

El uso de AAS + Clopidogrel en pacientes luego de la revascularización, se estudió en algunos ensayos clínicos, el más grande el CASPAR, en él, sus objetivos primarios fueron de muerte CV, amputación, re-obstrucción o revascularización. En este estudio, no hubo diferencias en combinación VS AAS solo, pero sí en aquellos con prótesis vasculares.

La evidencia de la duración de la doble anti-agregación tampoco es buena, hay ensayo en estudio (ASPIRE-PAD= 1mes Vs 12 meses), en la práctica la recomendación de expertos va de 1 a 3 meses.

Se mantiene la recomendación de la combinación de ASS + Clopidogrel de 1-6 meses en los pacientes que se revascularizaron, con recomendación C en las guías americanas y europeas, y nivel B para los pacientes con prótesis vascular instalada.

Anticoagulación

El uso de la anticoagulación con Warfarina en pacientes con EAP sintomática, **NO ESTA RECOMENDADO**, con ensayos clínicos, como el WAVE, y estudios observacionales donde no

solo demuestran su falta de eficacia, sino que sumados a la antiagregación tiene un riesgo de sangrados mayores elevado.

Podría existir un sub-grupo de pacientes con intervención de revascularización con injerto de derivación o prótesis que podría tener beneficios, pero no está clara la relación con los potenciales riesgos que ya mencionamos y se observaron.

El Rivaroxaban es un anticoagulante directo con inhibición del Factor Xa. El uso de Rivaroxaban en combinación con aspirina, ha demostrado recientemente en un ensayo clínico llamado COMPASS en pacientes con enfermedad coronaria previa la disminución de los eventos IAM; ACV no fatal y mortalidad CV total combinada en este grupo de pacientes con enfermedad establecida; sin embargo esta combinación ha sido aparejada de aumento de sangrados gastrointestinales sobre todo 1,6% vs 0,7% $P < 0,03$ de forma significativa y de reportes de más cantidad de sangrados intracraniales sin poder para establecer con claridad si son más; por lo que aún esta indicación no ha sido aprobada por la FDA (*Anand 2018*). En el otro año con los investigadores del COMPASS se publica un ensayo clínico randomizado doble ciego y multicéntrico con 7470 pacientes con enfermedad arterial periférica donde sus criterios de inclusión tenían pacientes claramente sintomáticos con intervenciones previas, amputaciones, claudicación intermitente y ITB positivo, enfermedad coronaria previa y ITB positivo, enfermedad carotídea sintomática o asintomática con más del 50% de estenosis, y se los aleatorizaba a aspirina, aspirina + rivaroxaban 2,5 mg cada 12 o rivaroxaban 5 mg cada 12 horas, en esas 3 ramas.

Cabe destacar que más del 80% de la población eran pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática y que más del 65% tenía enfermedad coronaria previa. También se excluyeron todos los pacientes que tengan que usar doble agregación por alguna causa, y los pacientes con riesgo de sangrados o con ACV previo hemorrágico o ACV previo reciente, entre otros.

Los resultados a evaluar eran el MACE (IAM, ACV y mortalidad CV) y otros resultados pre-especificados que combinaban los anteriores más isquemia arterial aguda de miembro inferior, isquemia crónica crítica y amputaciones. La media de seguimiento de los pacientes fue de 21 meses.

Para el MACE los resultados fueron de 5% ASS+Rivaroxaban vs 7%AAS, con IC95% 0,57-0,9, y de forma similar en los combinados con los de arteriopatía periférica con tasas similares 5%vs7% y significancia estadística (0,53-0,86) 95%IC, así como los resultados pre-especificados secundarios de forma individual también fueron positivos y significantes a favor de la combinación.

Así también hubo un aumento significativo de sangrados mayores 3%vs2% 1,12-1,31 IC 95%. Que incluía sangrados Gastrointestinales, sangrados en sitio quirúrgico que requirieron intervención u hospitalización, entre otros.

Si bien cuando se ajusta el beneficio combinado de eventos graves como IAM, ACV, muerte CV, amputación, isquemia de miembros con los de sangrado fatal y no fatal graves, internación por sangrados, los resultados ajustados calculados en el ensayo dan a favor de la combinación farmacológica, hay que recordar que es un estudio con seguimiento adecuado y estricto de los

pacientes y que estos fueron ampliamente seleccionados, por lo que puede pasar en la realidad puede ser distinto.

Hoy en día las guías todavía no se han expedido de esta combinación farmacológica, por lo que se aguardan las nuevas recomendaciones internacionales futuras.

Inhibidores de la enzima convertida angiotensina (IECA)

Los IECA se han postulado como tratamiento particular e independiente de la arteriopatía periférica.

Sin embargo, en un metanálisis nuevo de 4 ensayos controlados, se demostró que el IECA logró mejorar los metros hasta que se produzca la claudicación. Con significancia estadística escueta y con índices heterogéneos altos.

Las evidencias se oponen a ensayos viejos, por lo que el uso independiente de HTA e ICC, todavía es controvertido (*Tsioufis 2108*). A pesar de todo en el tratamiento de la HTA, hay evidencias de mejorar los resultados sintomáticos, por lo que sería un fármaco de elección en esta situación especial.

En un subgrupo del ALLHAT con 830 pacientes con EAP, amlodipina, lisinopril y clortalidona fueron igual de eficaces para disminuir la progresión y las complicaciones de esta enfermedad. Cabe mencionar también que en el estudio completo (+55 años, HTA y otro FRCV), no hubo diferencias en el objetivo primario combinado de muerte CV e infarto no fatal, entre los distintos tratamientos.

Por lo que el tratamiento en sí de la HTA es beneficioso independientemente de con que lo tratemos, como ya hemos mencionado, para disminuir eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Tratamiento invasivo de revascularización

El tratamiento invasivo de revascularización en los pacientes con claudicación intermitente queda relegado al sub-grupo clínico que no responde a tratamiento médico y tiene afectación de su calidad de vida.

Tener en cuenta de las imágenes complementarias que todos tienen buena correlación con la angiografía invasiva digital, pero la ANGIO TAC y ANGIO RNM, tienen más sensibilidad y especificidad, sobre todo para los segmentos inferiores a la rodilla (*Tsigkou 2018*). La Angio TC tiene más artefactos con STENT, y calcificaciones vasculares pero la RNM puede sobreestimar las estenosis.

El Gold estándar es la angiografía digital, pero es invasivo, y se reserva en general para cuando se va a hacer un tratamiento con este procedimiento.

En este caso se elige posteriormente a tener un estudio anatómico ANGIO RNM, ANGIO TAC o ecografía doppler, la estrategia revascularizadora a realizar, siendo la opción endovascular

cuando más proximal y única sea la lesión, tipo A, y quirúrgica en los casos más distales, multi-segmentarias o multivasculares Tipo D.

Tratamiento isquemia arterial crítica

Se define a la isquémica arterial crítica como la presencia de dolor en reposo o nocturno y/o lesiones isquémicas con o sin gangrena.

Los pacientes con isquemia grave de MMII tiene similar riesgo de muerte que los pacientes con IAM y ACV, y el riesgo de amputación es de 25% anual.

La principal causa de mortalidad de este grupo de pacientes es la cardiovascular, seguida de las infecciones.

En este grupo de pacientes, lo más importante es la revascularización del miembro con recuperación funcional y estructural del mismo, por eso en estos pacientes **el principal tratamiento es la intervención endovascular o quirúrgica** urgente que permita la reperfusión de la extremidad para evitar la eventual necrosis y co-infección del miembro que lleve a amputación.

La evaluación de Reperfusión del miembro debe ser evaluado por un grupo multidisciplinario además del cirujano vascular, y siempre que sea posible la opción endovascular es la primera opción, y si no hay manera, ni estrategia de Reperfusión posible, el último tratamiento posible es la amputación.

Estos pacientes deben recibir antes y después de la revascularización el tratamiento no farmacológico, así como el farmacológico con los antiagregantes y estatinico correspondiente mencionados previamente de acuerdo con evidencias y recomendaciones.

Un tratamiento farmacológico puente hasta el tratamiento definitivo que puede ser considerado son los prostanoides.

Prostanoides

Los prostanoides son análogos de la prostaglandina E (alprostadil) o I (Epoprostenol). Funcionan produciendo vasodilatación arterial en vasos pequeños, también tienen acción antiplaquetaria y actúan evitando los trombos.

- Alprostadil EV
- Epoprostenol EV
- Treprostínil EV

Son los 3 prostanoides disponibles en Argentina, para uso EV.

Los esquemas van desde 7 días a 4 semanas utilizados para este uso en diferentes trabajos. Los efectos adversos Nauseas, vómitos, diarrea, cefalea, rash, HIPOTENSION arterial.

No se deben combinar con Inhibidores de Fosfodiesterasa-5 por su efecto vasodilatador, que pueden acentuarlos.

En cuanto a eficacia, los prostanoides, la guía americana desaconseja su uso basado en una revisión Cochrane que no había demostrado ningún beneficio con potenciales efectos adversos (*Ruffolo 2010*), y hasta ese momento, su única eficacia clínica demostrada era en otro grupo de pacientes, eran ensayos en pacientes que tenían fenómeno de Raynaud refractario, siendo hoy, una indicación clara de su uso, sobretodo en pacientes con esclerodermia.

De todas formas en una nueva revisión Cochrane, los prostanoides en 33 ensayos con 4.477 pacientes, en su mayoría contra placebo y de forma bastante heterogénea por diferentes prostaglandinas y esquemas utilizados en los ensayos, estos fármacos demostraron con moderada evidencia mejorar los síntomas en reposos, y acelerar la curación de heridas visto en 3 semanas a 6 meses, con buena seguridad pero con efectos adversos que son significativos contra placebo como vómitos, cefaleas, flushing, diarrea e hipotensión arterial. En este Metanálisis quedó demostrado con una calidad de evidencia alta que no disminuyen la mortalidad cardiovascular ni la tasa de amputaciones (*Vietto 2018*).

Isquemia arterial aguda

Se define como la disminución súbita de la perfusión, que causa una potencial amenaza de la viabilidad del miembro afectado de menos de dos semanas de evolución (*Jamie 2017*).

Esta entidad tiene un 25% de tasa de amputación y 10% -20% de mortalidad.

El diagnóstico y tratamiento precoz son los principales factores pronósticos.

En este caso la causa más común es distinta, y se trata de la embolia arterial en más de un 75% de los casos. En estos casos el 80-90% vienen de la cavidad izquierda como causa la Fibrilación auricular, IAM recientes y estenosis valvulares o válvulas protésicas.

La ateromatosis que se complica con trombosis aguda, es la otra causa frecuente de la isquemia arterial aguda, pero tiene menos síntomas y es más sub-aguda debido a la gran cantidad de colaterales previas que se tenían por la oclusión previa, en algunas series es la causa más común (*McNally 2018*).

Otras causas son aneurismas con trombosis y trombosis en sitios de revascularización previa, disección aórtica, compresión mecánica, trauma vascular, estados hipercoagulabilidad.

Los sitios más frecuentes de embolias son en orden: la bifurcación de la aorta, bifurcación femoral, el tronco tibioperoneo, subclavia, bifurcación carotídea y bifurcación de la humeral.

Características clínicas:

Anamnesis: Es importante reconocer el inicio exacto de los síntomas, la forma de presentación, su localización e intensidad, y como progresa en gravedad las características clínicas desde el inicio de síntomas hasta la evaluación.

Clínica: Las **"5 P"**:

- PAIN (dolor)

- Pulselessness (ausencia de pulso)
- Pallor (palidez)
- Paresthesia (parestesias)
- Paralysis (parálisis)

La palpación de pulsos no descarta la enfermedad.

La parálisis es un signo de mal pronóstico.

El diagnóstico es clínico, y no se deben hacer estudios que puedan retrasar la revascularización del miembro, pero la ecografía doppler ayuda a ver el sitio anatómico de obstrucción y ayuda a sospechar que sea un embolismo, y enfocar la terapéutica.

El doppler arterial además de ser no invasivo, inocuo y un método rápido y que se puede realizar en quirófano o al lado de la cama del paciente; puede ayudar a ver si es una causa unilateral (pensando más en un embolismo) o si tiene afectación crónica bilateral con compromiso unilateral.

También puede ver el compromiso venoso, en caso que este asociado, confirmar y graduar la obstrucción si hay pulso con un ITB que debiera ser menor a 0,4; y ubicar el sitio anatómico de obstrucción(Ouriel 2018).

En caso de sospechar un embolismo, es importante realizar un ECG, ecocardiograma y monitoreo cardíaco en busca de IAM, alteración estructural cardíaca o aparición paroxística de arritmias.

El tratamiento va a depender de la viabilidad del miembro afectado, siendo hasta el grado IIB posible de tratamiento de revascularización.

Tabla 14.2. Determinación clínica de vitalidad del miembro.

Categoría	Pronóstico	Alteración de la Sensibilidad	Debilidad muscular	Doppler arterial	Dopler venoso
I	Sin amenaza	No	No	Presente	Presente
Ila	Recuperable si es tratado rápidamente.	Mínima	No	Presente habitualmente	Presente
Ilb	Recuperable si es tratado inmediatamente.	Mas allá de los dedos, dolor en reposo.	Leve o moderada.	Ocasionalmente presente.	Presente.
III	Daño irreversible	Profunda. Anestesia	Parálisis, rigidez	Ausente	Ausente.

Cuando el miembro no tenga vitalidad, el tratamiento a elegir va a ser la amputación de este, por lo tanto, el tiempo es un determinante de pronóstico.

El tratamiento médico tiene una función de sostén y prevención de complicaciones más que curativo en sí y **el tratamiento invasivo tiene la función de salvar el miembro comprometido.**

La estrategia invasiva elegida puede ser con trombólisis con catéter o con cirugía abierta, no hay ensayos que demuestren superioridad en salvataje del miembro o supervivencia a 30 días.

En línea generales el tratamiento endovascular con trombolíticos (o dispositivos mecánicos, pero menos ensayos) se prefiere para lesiones tipo 1 o 2A, de menos tiempo de evolución y especialmente para los pacientes que ya tienen injertos sintéticos u oclusión del Stent. Mientras que el tratamiento quirúrgico con embolectomía o trombectomía, con o sin posterior endarterectomía o cirugía de by pass se prefieren para lesiones más evolucionadas, más graves, pacientes con émbolos/trombos más grandes, lesiones 2B y pacientes con riesgos de sangrados mayores.

Las recomendaciones en **el tratamiento médico farmacológico son principalmente basadas en recomendación de expertos, y como medidas basicas:**

-La **anticoagulación con heparina sódica**, con bolo (80UI/Kg) y mantenimiento (18UI/Kg) en infusión parenteral continua para mantener rango de anticoagulación con un KPTT entre 2-2,5 el basal, para evitar la propagación del trombo y estas recomendaciones son basadas en expertos y no en evidencias claras (Sociedad Europea Cardiología 2017).

- Aspirina 100-325mg/día Recomendación C .
- Control del dolor con Opioides Recomendación C.
- Hidratación parenteral para evitar el síndrome de reperfusión (potasio y ácido láctico) y lesión renal por mioglobinuria +-contraste usado. Se recomienda un objetivo de diuresis entre 2-3 ml/Kg/hora. Recomendación C .

- No utilizar la trombólisis sistémica por ensayos que dieron resultados negativos en los años 90', estos agentes son estreptoquinasa antiguamente, y alteplasa, reteplasa actualmente. Funcionan transformando el plasminógeno en plasmina y degradando el trombo, su uso queda relegado a una de las estrategias del tratamiento invasivo y la utilización endovascular de los mismos a través de la colocación e infusión continua por 24-48 horas de un catéter intraarterial.

Las complicaciones a tener en cuenta post-procedimientos invasivos de re-permeabilización son: el **síndrome compartimental** del miembro que se puede producir por edema post-perfusión que puede llevar nuevamente a isquemia del miembro, y se debe monitorearse por la necesidad de hacer fasciotomía; y el **síndrome de reperfusión** donde se deben monitorear las sustancias volcadas a la circulación general del miembro isquémico. Entre ellas, el monitoreo iónico, fundamentalmente el potasio, el metabolismo ácido-base por la acidosis láctica, y la función renal por el fósforo, creatinin-kinasa y mioglobina que son nefrotóxicos endógenos.

El manejo de la anticoagulación y/o antiagregación a largo plazo depende de la causa subyacente de la isquemia arterial aguda, siendo el tratamiento con anticoagulantes orales o directos si la causa fue un embolo por fibrilación auricular, o antiagregación doble inicial con posterior antiagregación con aspirina de por vida si fue una trombosis arterial aterosclerótica.

Bibliografía

- American College of Cardiology/American Heart Association WRITING COMMITTEE MEMBERS
 “2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2017;135:e726–e779. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229
- Armstrong EJ, Wu J, Singh GD. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2014;60:1565-71. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.06425282696
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000123.
- Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G Cilostazol for intermittent claudication Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Connie N. Hess, MD, MHS; William R. Hiatt, MD. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease in 2018. *JAMA* Published online June 1, 2018. DOI:10.1001/jama.2018.5422
- Consenso de Enfermedad Vascular Periférica. Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas 2015. VOL 83 SUPLEMENTO 3 OCTUBRE 2015.
- De Backer TLM, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD001368. DOI: 10.1002/14651858.CD001368.pub4
- De Backer TLM, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD000988. DOI: 10.1002/14651858.CD000988.pub4.
- Deffellitto J, Cariello A , et al. CIRUGÍA BASES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS 3ª EDICIÓN ACTUALIZADA Universidad Nacional de La Plata, Facultad ciencias medicas. SEDICI 2016.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–1330.
- Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society for Vascular Surgery (ESVS) “Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS)” *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(2):111.e1-e69. doi.org/ 10.1016/j.recesp.2017.12.015
- Harrison: Principios de Medicina Interna, 17ª Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 2008.
- Jamie R. Santistevan. Acute Limb Ischemia An Emergency Medicine Approach. *Emerg Med Clin N Am* 35 (2017) 889–909. DOI10.1016/j.emc.2017.07.006

- Lee C, Nelson PR. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication. Vasc Endovascular Surg. 2014 Apr;48(3):224-9. doi: 10.1177/1538574413518121. Epub 2014 Jan 6
- McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. Surg Clin North Am. 2018 Oct;98(5):1081-1096. doi: 10.1016/j.suc.2018.05.002. PMID: 30243449.
- Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. BMJ. 2018 Feb 1;360:j5842. doi: 10.1136/bmj.j5842. PMID: 29419394.
- Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. "A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators". N Engl J Med 1998;338:1105–11.
- Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. Drugs. 2015 Mar;75(4):377-95. doi: 10.1007/s40265-015-0364-3. PMID: 25758742.
- Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006544
- Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub2.
- Tsigkou V, Siasos G, Rovos K, Tripyla N, Tousoulis D. Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. Curr Opin Pharmacol. 2018 Apr;39:43-52. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.011. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29471161.
- Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. Curr Opin Pharmacol. 2018 Apr;39:35-42. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.009. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29459079..
- Vietto V, Franco JVA, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD006544. DOI:10.1002/14651858.CD006544.pub3