

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Sumario

INTRODUCCIÓN

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO:

- **BUFLOMEDILO**
- **CILOSTAZOL**
- **PENTOXIFILINA**
- **GINKGO BILOBA**
- **NAFTIDROFURILO**

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Los pilares del tratamiento sintomático son el ejercicio físico y el abandono del tabaco

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica es una manifestación común de la aterosclerosis cuya prevalencia aumenta con la edad (12% en la población general, alcanzando el 20% en mayores de 70 años) y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. El tabaco (más del 80% de los pacientes son o han sido fumadores) y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo^{1,2}.

La mayoría de las personas con esta enfermedad se encuentran asintomáticas y su diagnóstico requiere del cálculo del índice tobillo/brazo junto con una anamnesis y exploración física completa^{1,3,4}.

Alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores presentan sintomatología⁵. Dentro de estos síntomas, la claudicación intermitente es el más característico, y se define como un dolor intenso y atezante en grupos musculares de la extremidad afectada, que aparece al caminar y se alivia con el reposo⁶.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con claudicación intermitente, por lo que el abordaje de esta patología debe centrarse no solo en mejorar la movilidad y la calidad de vida, sino también en disminuir el riesgo cardiovascular. Para ello han de llevarse a cabo varios tipos de intervenciones¹⁻⁷:

- Control de los factores de riesgo cardiovascular con especial énfasis en el ejercicio físico y el abandono del tabaco.
- Tratamiento antiagregante.
- Tratamiento farmacológico para el alivio de los síntomas.
- Angioplastia o revascularización cuando la sintomatología es incapacitante a pesar del tratamiento conservador^{1,3,4}.

En el año 2004 realizamos una revisión del manejo de la claudicación intermitente en atención primaria (ver INFAC. 2004;12)³. Las alertas de seguridad y los cambios producidos en la disponibilidad de varios fármacos utilizados en el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente hacen necesario actualizar la información disponible y en este aspecto se va a centrar este boletín INFAC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los pilares del tratamiento sintomático son el ejercicio físico y el abandono del tabaco.

El efecto beneficioso del ejercicio en el alivio de los síntomas se ha constatado en distintas revisiones sistemáticas y meta-análisis. La realización de ejercicio regular mejora la distancia y el tiempo máximo caminado^{3,5}. Los resultados son más favorables con un programa de ejercicio supervisado: a los 3 meses, se observó un incremento de aproximadamente 150 metros en la distancia caminada, en comparación con el ejercicio no supervisado; esta diferencia se mantuvo a los 6 meses⁶. En general, los programas de ejercicios supervisados consistieron en 3 sesiones semanales de 30-60 minutos cada una, durante 12 semanas. Una sesión de entrenamiento incluía caminar sobre una cinta rodante con una velocidad variable hasta la aparición de dolor moderado o intenso, seguido de un período breve de descanso.

Queda por establecer el beneficio a largo plazo de este tipo de programas, su influencia en la mejora de la calidad de vida y el tipo de programa concreto a llevar a cabo, siendo imprescindible avanzar en el estudio de cómo implementar las recomendaciones sobre el ejercicio físico en nuestro medio^{1,3}.

El abandono del tabaco reduce la progresión de la enfermedad⁴. Dado que el tabaco está relacionado con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y otras patologías, el abandono del tabaco debe ser una recomendación universal³.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO

En estos últimos años se han utilizado varios tipos de fármacos para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente, a pesar de la amplia controversia sobre la eficacia de algunos de ellos. Recientemente se ha retirado buflomedil del mercado farmacéutico europeo y el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido una nota de seguridad sobre cilostazol^{9,10}. Estas dos situaciones, junto con un arsenal terapéutico escaso y de eficacia no suficientemente demostrada, dificultan la selección de alternativas terapéuticas.

El uso de fármacos para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente nunca debe reemplazar al abandono del tabaco ni a la realización de ejercicio físico. Estos fármacos alivian los síntomas, pero no retrasan la progresión de la enfermedad ni previenen la aparición de eventos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio, ictus o la necesidad de amputación¹².

Buflomedil (LOFTON®)

Es un fármaco vasoactivo cuya comercialización se ha suspendido en toda Europa desde el 15 de julio de 2011. Se considera que el beneficio de buflomedil en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente es limitado y que los beneficios esperados no superan los riesgos potenciales. Puede ocasionar efectos adversos neurológicos y cardíacos dependientes de la dosis, en ocasiones con desenlace mortal, sobre todo tras la toma de dosis altas o cuando hay insuficiencia renal asociada ([Nota informativa buflomedil](#))⁹.

Cilostazol ▲ (EKISTOL®, PLETAL®)

Es un fármaco antiagregante con propiedades vasodilatadoras que aporta demasiados riesgos para su modesta eficacia¹¹.

La dosis recomendada es de 100 mg/12 horas. Los resultados de dos revisiones sistemáticas mostraron mejora en la distancia caminada y la calidad de vida frente a placebo, con una frecuencia de retirada por efectos adversos que duplica la de placebo, 16% con cilostazol frente a 8% con placebo³. En un ensayo publicado, cilostazol demostró mejorar la distancia máxima caminada respecto a pentoxifilina; sin embargo, este resultado no se confirmó en otros dos ensayos no publicados¹¹.

Su perfil de efectos adversos (hemorrágicos, cardíacos y digestivos) junto con su potencial de interacciones y sus contraindicaciones dificulta el manejo de este fármaco. De hecho, a los 2 años de su comercialización se está llevando a cabo en Europa una revisión del balance beneficio-riesgo de cilostazol y se ha emitido una nota de seguridad recomendando a los profesionales seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas y prestar especial atención a las interacciones, valorando otras alternativas para el alivio de los síntomas¹⁰.

Recientemente un informe NICE¹² no recomienda cilostazol en pacientes con claudicación intermitente (ver tabla 1).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas y datos de utilización de cilostazol en España, destacando estos aspectos¹⁰.

- Una proporción importante de los casos de reacciones adversas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes ≥ 65 años; el 41% ≥ 75 años), perfil de pacientes diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización.
- Entre las reacciones de tipo cardiovascular se incluyen casos, algunos graves, que pueden relacionarse con su efecto inotrópico positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrópico positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasistolia ventricular.
- También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios. (Nota de la redacción: recordamos que en los ensayos se excluyeron los pacientes en tratamiento antiagregante¹¹, lo cual limita su validez externa, ya que el antiagregante es uno de los pilares del tratamiento de la claudicación intermitente).
- Muchos pacientes reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol, como ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones o antihipertensivos de tipo IECA o ARA II. En el caso del uso concomitante con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de éstos, aumentando el riesgo de hemorragias.
- Los medicamentos que interfieren con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas.

Pentoxifilina (ELORGAN[®], HEMOVAS[®], NELORPIN[®], RETIMAX[®] y presentaciones genéricas)

Es un vasodilatador ampliamente utilizado ya que, en los ensayos iniciales, tuvo resultados positivos en la distancia caminada frente a placebo, si bien estos resultados no se han objetivado en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados posteriormente^{2,3,13}.

Debido a la limitación de los datos de eficacia, en la gran mayoría de las guías no se recomienda el uso rutinario de pentoxifilina^{3,12-14}.

Recientemente un informe NICE¹² no recomienda pentoxifilina en pacientes con claudicación intermitente (ver tabla 1).

Ginkgo biloba (TANAKENE[®])

El beneficio del *Ginkgo biloba* en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente no está establecido. Los datos de su más que modesta eficacia se sustentan en ensayos clínicos de deficiente calidad metodológica^{3,4}.

Una revisión sistemática Cochrane¹⁵ llevada a cabo para evaluar el efecto del *Ginkgo biloba* en la distancia caminada en personas con claudicación intermitente concluyó que no existen pruebas de que el *Ginkgo biloba* tenga un beneficio clínicamente significativo en pacientes con arteriopatía periférica.

Naftidrofurilo (PRAXILENE®)

Presenta propiedades vasodilatadoras aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción^{3,4}.

La pauta de administración de naftidrofurilo es de 100-200 mg 3 veces al día. Los efectos adversos observados son de tipo gastrointestinal (náuseas, dolor epigástrico, diarrea), rash y, de forma menos frecuente, hepatitis e insuficiencia hepática¹⁶. A dosis altas pueden producirse convulsiones, bradicardia y alteraciones de la conducción cardiaca. Debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, en este último caso debido a la posibilidad, aunque muy infrecuente, de cristaluria de oxalato cálcico (observada tras administración por vía parenteral). Los ancianos son más sensibles al efecto hipotensor, por lo que se recomienda reducir la dosis. Está contraindicado en insuficiencia cardiaca y en pacientes con bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado¹⁷.

Naftidrofurilo puede ser una opción de tratamiento sintomático, aunque su eficacia es limitada

En una revisión sistemática Cochrane se encontró que, respecto a placebo, el naftidrofurilo tiene un efecto estadístico y clínicamente significativo en la mejoría de la distancia caminada sin dolor a los seis meses. Los pacientes en tratamiento con naftidrofurilo 600 mg/día caminaron un 37% más que los del grupo placebo; el número de pacientes necesario a tratar para el alivio de los síntomas durante 6 meses fue de 5 (IC del 95%: 3,6 a 5,9)^{18,19}. En esta misma revisión no se encontraron efectos adversos graves o mortales relacionados con este fármaco. No hubo diferencias significativas para los efectos adversos graves entre naftidrofurilo y placebo. En el caso de los efectos adversos no graves, se apreció una incidencia significativamente mayor de trastornos gastrointestinales¹⁸.

Recientemente un informe NICE¹² recomienda naftidrofurilo en pacientes con claudicación intermitente en los que se considere necesario el tratamiento farmacológico para el alivio de los síntomas, dentro de un abordaje global (ver tabla 1).

Tabla 1. Informe NICE sobre fármacos vasoactivos en la claudicación intermitente¹²

El Instituto de Excelencia Clínica británico ha llevado a cabo una revisión de los datos de eficacia y seguridad de naftidrofurilo, pentoxifilina y cilostazol.

Se incluyeron 10 ECA (de 26 previamente seleccionados) en un metaanálisis para valorar el efecto de cilostazol, naftidrofurilo y pentoxifilina frente a placebo y entre ellos (solo uno de los ECA comparaba tratamientos activos, cilostazol frente a pentoxifilina). Las variables analizadas fueron la distancia máxima caminada y la distancia caminada libre de dolor.

Respecto a la distancia máxima caminada, el mayor incremento frente a placebo se observa con naftidrofurilo (60,3%) seguido de cilostazol (24,6%) y pentoxifilina (10,6%). En la distancia caminada libre de dolor se reproducen los resultados anteriores, ya que también se alcanza el mayor valor con naftidrofurilo (64,2%), seguido de cilostazol (13,4%) y, por último, de nuevo pentoxifilina (9,2%).

Conclusiones del informe

En pacientes con claudicación intermitente en los que se considera necesario un tratamiento vasodilatador:

- Se recomienda naftidrofurilo como una opción de tratamiento dentro de un abordaje global.
- No se recomiendan cilostazol ni pentoxifilina.

BIBLIOGRAFÍA

1. White C. Intermittent Claudication. N Engl J Med. 2007;356: 1241-50.
2. Kevin C. Peripheral arterial disease. Clinical Evidence. 2011; 01:211. Disponible en Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006 (SIGN publication n° 89).
4. Mohler ER. Medical management of claudication. In: UpToDate® Online 19.1. Disponible en: www.uptodate.com. Trobe J (Ed), UpToDate ONLINE 2011. (Accedido el 15/06/2011).
5. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Eur Heart J. 2011; [on-line]. Doi:10.1093/eurheartj/ehr211
6. Enfermedad arterial periférica. FMC. Protocolos 5/2010. Disponible en: <http://www.elsevierfmc.com>.
7. Villa R, Rodrigo JA, Veiras O. Arteriopatía periférica. Guías Clínicas Fisterra. 2007. Disponible en <http://www.fisterra.com/fisterrae/> (Accedido el 16/06/2011).
8. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Tratamiento con ejercicios supervisados versus no supervisados para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. AEMPS. Nota informativa 06/2011 sobre BUFLOMEDIL (LOFTON®): suspensión de comercialización. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_06-2011.htm
10. AEMPS. Nota informativa 09/2011 sobre CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_09-2011.htm
11. Comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos. Ficha Nuevo medicamento a examen 162/2010: cilostazol. 2010. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/cilostazol_ficha_c.pdf
12. NICE technology appraisal guidance 223. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. 2011. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/TA223
13. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67.
14. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):815S-43S.
15. Saskia PA Nicolaï, Lotte M Kruidenier, Bianca LW Bendermacher, Martin H Prins, Joep AW Teijink. Ginkgo Biloba para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 art no. CD006888. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
16. Guía de Prescripción Terapéutica. Información de medicamentos autorizados en España. Vasodilatadores periféricos y fármacos relacionados. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwMnNIMDZzYjA0>. (Accedido el 12/08/2011).
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos, 2011
18. De Backer TLM, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. BMJ. 2009;338:b603.

Fecha de la revisión bibliográfica: septiembre 2011

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME / MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrebala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



**EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO**

OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X