



## ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS

Las enfermedades vasculares periféricas se pueden clasificar como obstructivas o vasoespásticas. La arteriosclerosis obliterante y la tromboangiitis obliterante o enfermedad de Buerger son anomalías obstructivas, mientras que la enfermedad de Raynaud es una enfermedad vasoespástica.

### ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANTE (AO)

La arteriosclerosis o aterosclerosis obliterante (AO), es una enfermedad crónica oclusiva de la arteria aorta, en particular de la porción terminal de la aorta abdominal y sus ramas mayores de las extremidades. Se trata de uno de los diferentes tipos de enfermedad oclusiva arterial crónica. Otras enfermedades crónicas oclusivas de las arterias son: La tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger), arteritis, trauma y estrechamiento arterial congénito.

La aterosclerosis obliterante afecta también a los vasos arteriales de las extremidades inferiores, tanto a los de gran capacidad como a los de capacidad media, especialmente a las arterias ileofemoral y popliteal, la arteria posterior de la tibia y del tobillo y la anterior de la tibia. La AO es de afectación segmentaria y su extensión puede ser variable. Su gravedad depende del grado de limitación para el ejercicio físico y de la sintomatología según la clasificación de Fontaine (tabla 1).

Tabla 1.- Clasificación de Fontaine para la claudicación

Estadio	Síntomas
I	Asintomático
II	Claudicación intermitente
IIa	Indolora y claudicación al andar > 200 m
IIb	Indolora y claudicación al andar < 200 m
III	Dolor en reposo nocturno
IV	Necrosis/gangrena

Desde el punto de vista epidemiológico, la arteriosclerosis obliterante se presenta principalmente en hombres de edad comprendida entre los 50 y 70 años y la incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1.5% de la población, aunque esta incidencia está relacionada con la edad. Así, entre los 40-44 años se estima en un 0.9%, entre los 50-54 años en un 3.6% y entre los 60-64 en un 7.5%. La enfermedad es menos frecuente en mujeres, con una incidencia de aproximadamente 0.07% y generalmente se presenta a partir de los 60 años de edad, posiblemente por la pérdida de la acción pro-

#### Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Neus Caelles (FCC) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.<sup>a</sup> José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • José Ibáñez (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.<sup>a</sup> Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • M.<sup>a</sup> Estela Moreno Martínez (FCH) • M.<sup>a</sup> Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario - (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

tectora de los estrógenos que ocurre en el período menopáusicos y el aumento de incidencia de diabetes en las mujeres de esta edad.

Al igual que en la arteriosclerosis, la hipercolesterolemia juega un importante papel en el desarrollo de la enfermedad. Las lesiones arterioscleróticas de las extremidades inferiores están generalmente asociadas a coronariopatías y a enfermedades cerebrovasculares. Los pacientes que padecen diabetes mellitus presentan un significativo incremento de la incidencia y gravedad de la enfermedad. También son factores de riesgo la hipertensión y el tabaco.

Los signos y síntomas de la AO se presentan de forma gradual. El síntoma más común y más fácil de reconocer es la claudicación intermitente que suele ser descrita por el paciente como un dolor, rama o debilidad muscular que tiene lugar sólo cuando se realiza ejercicio físico y que cede rápidamente al descansar. Sin embargo se estima que un tercio de los pacientes no presenta sintomatología alguna. La claudicación intermitente se produce por déficit de irrigación del músculo al producirse el estrés muscular al andar. La distancia que una persona puede recorrer sin que aparezcan los síntomas depende de la gravedad de la enfermedad y obviamente del grado de obstrucción de la arteria. Generalmente, la afectación es inicialmente unilateral pero, puede ser bilateral con el tiempo, aunque generalmente es peor en una pierna que en la otra.

Otro importante grupo de síntomas son el dolor en el descanso, parestesias y adormecimiento de las extremidades. Estos síntomas son generalmente el resultado de una isquemia más severa de los tejidos y un estado más avanzado de la enfermedad con múltiples oclusiones y obstrucción de vasos colaterales.

## **TRATAMIENTO DE LA AO**

Los objetivos que pretende el tratamiento de la AO son el detener su progresión, mejorar el flujo sanguíneo, suprimir el dolor y prevenir y tratar la ulceración y gangrena. La progresión de la enfermedad se puede prevenir a través del control de la hiperlipoproteinemia y control de los factores de riesgo tales como la diabetes, la hipertensión y el consumo de tabaco. La regresión de la arteriosclerosis con fármacos capaces de disminuir el nivel de lípidos se ha descrito en el N° 11 de "The Pharmaceutical Letter". Para los pacientes que tienen una isquemia manifiestamente severa con dolor en reposo, ulceraciones o gangrena, el descanso de la extremidad es un factor coadyuvante al tratamiento muy importante. Si el dolor es importante, puede ser necesario administrar antiálgicos. También es muy importante el tener precaución con las extremidades enfermas evitando cualquier trauma que pudiera dar lugar a ulceraciones. En los pacientes con ulceraciones se debe aplicar tratamientos locales y utilizar antibióticos si es preciso. La gangrena puede hacer necesaria la amputación quirúrgica.

Otro método eficaz consiste en mejorar la circulación colateral de las extremidades lo cual puede conseguirse por la aplicación de calor ambiental, evitando la vasoconstricción producida por fármacos, por el frío o por el tabaco, elevando la cabecera de la cama del paciente 25 ó 30 centímetros y recomendando ejercicio moderado.

Son varios los medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de la AO, entre ellos podemos citar la tolazolina, nilidrina, isoxuprina, diferentes derivados de la niacina, ciclandelato y papaverina. Pero desgraciadamente ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz. La isquemia es uno de los mayores estímulos para la vasodilatación y no hay ningún medicamento que sea capaz de incrementar la respuesta fisiológica de la isquemia. Por el contrario, los fármacos vasodilatadores, pueden aumentar el calibre de los vasos que no están enfermos con lo cual el flujo sanguíneo de las zonas enfermas se verá disminuido por la mayor afluencia de sangre a las zonas sanas y en consecuencia aumentará la resistencia de los vasos enfermos empeorando la enfermedad. Por consiguiente los vasodilatadores no tienen utilidad en la AO sino que más bien pueden ser perjudiciales.

La pentoxifilina ha demostrado ser de utilidad en pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica. En un ensayo clínico multicéntrico con 128 pacientes en que se administraron dosis diarias de 1.200 mg de pentoxifilina se demostró que el fármaco era más eficaz que el placebo tanto para incrementar la distancia inicial recorrida por los pacientes como su claudicación absoluta. Asimismo, en los parámetros subjetivos se producía una significativa reducción de las parestesias en los pacientes que recibían pentoxifilina respecto a los que recibieron placebo.

La pentoxifilina disminuye la adhesividad plaquetar, el fibrinógeno y los niveles del complejo inhibidor elastasa/ $\alpha_1$  proteínasa, lo cual se cree que conduce a una reducción de la viscosidad de la sangre que favorece el flujo sanguíneo. Los pacientes que más pueden beneficiarse de la pentoxifilina son aquéllos que sufren de isquemia moderadamente severa y sin dolor en reposo, los que presentan úlceras isquémicas o claudicación severa. También se emplea para prevención de la retrombosis después de la cirugía vascular. Algunos estudios han demostrado que el fármaco es más útil al inicio del proceso oclusivo y que pierde eficacia con el tiempo.

La terapia antiplaquetar con aspirina y dipiridamol puede contribuir a disminuir la progresión de la enfermedad, pero parece que su eficacia es inferior a la pentoxifilina.

Estudios iniciales realizados con ticlopidina, indicaban que este fármaco mejoraba el dolor y el tiempo de marcha así como las úlceras por isquemia, sin embargo, un amplio estudio sobre la ticlopidina llevado a cabo en Suecia y que duró 5 años no encontró diferencias significativas entre la ticlopidina y el placebo. Las prostaglandinas E1 e I2 (PGE1 y Prostaciclina) son vasodilatadores e inhibidores potentes de la agregación plaquetar que han demostrado ser capaces de mejorar la claudicación, suprimir el dolor y acelerar la cicatrización de úlceras en estudios a corto plazo. Estudios más recientes, han demostrado que las infusiones de PGE1 y Prostaciclina tienen efectos duraderos sobre el flujo sanguíneo y la capacidad de ejercicio físico que pueden prolongarse durante semanas o meses después del tratamiento. Su principal inconveniente es la necesidad de infusión IV debido a su corta semivida.

## LA ENFERMEDAD DE RAYNAUD

Esta enfermedad fue descrita por Maurice Raynaud en 1862 y aún hoy su patogénesis, diagnóstico y tratamiento no están claros. La enfermedad de Raynaud se clasifica como primaria, cuando la causa es desconocida, o secundaria cuando existe alguna causa identificada (Tabla 2).

Epidemiológicamente, la prevalencia de la enfermedad en la población es desconocida pero, su frecuencia es de 4-5 mujeres por 1 hombre y en la mayor parte de los casos aparece antes de los 40 años aunque en el hombre, suele ocurrir a edad más avanzada y tiene mucha mayor incidencia cuando existe también arteriosclerosis.

Un grupo de población interesante en relación con incidencia de la enfermedad de Raynaud es el de los individuos que trabajan utilizando máquinas vibratorias o que están expuestos con frecuencia a temperaturas frías. La incidencia en los que trabajan en frigoríficos o en bosque a bajas temperaturas es del 40-90%, y en los mineros que usan maquinaria vibratoria es del 50%. El factor hereditario también juega un papel en la incidencia de la enfermedad.

Clínicamente se presenta un cambio de color en los dedos que es la primera manifestación del síndrome. El clásico ataque empieza por una pérdida del flujo sanguíneo arterial que produce un blanqueo digital, luego, entra una pequeña cantidad de sangre por los capilares y los dedos se hacen cianóticos. La tercera fase del ataque es una vasodilatación que provoca rubor. No todos los pacientes experimentan las tres fases del ataque ya que, en muchos casos, sólo se presenta palidez o cianosis y los dedos se vuelven completamente blancos. Al principio sólo se ven afectas las puntas de los dedos de ambas manos, luego las partes proximales y finalmente, cuando se producen los cambios de color puede extenderse más afectando el resto de ambas manos. Los síntomas son peores en época de frío y menos graves en las estaciones calurosas. El dolor no es frecuente ni durante el ataque ni en los intervalos, pero sí las parestesias que son frecuentes durante las fases agudas.

**Tabla 2.- Clasificación de la enfermedad de Raynaud.**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>I Primaria- sin causa conocida</li><li>II Secundaria<ul style="list-style-type: none"><li>A. Postraumática (martillos neumáticos, pianistas, etc.)</li><li>B. Lesiones neurológicas</li><li>C. Lesiones arteriales oclusivas</li><li>D. Otras condiciones<ul style="list-style-type: none"><li>1. Frecuentes: enfermedades del tejido conectivo</li><li>2. Menos frecuentes: crioproteinemias, policitemia, cloruro de vinilo, hepatitis B, hipotiroidismo, enfermedad renal.</li></ul></li><li>E. Asociada al uso de fármacos<ul style="list-style-type: none"><li>1. Simpaticomiméticos</li><li>2. Beta-bloqueantes</li><li>3. Preparados de ergotamina</li><li>4. Metisergida</li><li>5. Vimblastina y bleomicina</li><li>6. Anfetaminas</li><li>7. Imipramina</li><li>8. Bromocriptina</li><li>9. Clonidina</li><li>10. Ciclosporina</li><li>11. Amfotericina B, Fentanilo, Metil-Dopa, Procainamida.</li></ul></li></ul></li></ul> |
|---|

El tratamiento consiste en medidas conservadoras que en la mayoría de pacientes suelen ser suficientes. En general, deben evitarse las temperaturas frías, el tabaco, situaciones emocionales y el uso de los fármacos señalados en la tabla 2. El paciente debe abrigarse, utilizar guantes y protectores cuando esté tomando bebidas frías con hielo. Deben evitarse las comidas largas y el estar de pie durante mucho tiempo ya que ambas situaciones reducen la circulación periférica.

El objetivo de la terapia es el de incrementar la circulación digital. Una de las cosas más útiles es la inmersión de las manos en agua calentada a 43 °C mientras el resto del cuerpo está a 0 °C. Es lo que se llama "biofeedback" y ha demostrado que después de 3 semanas de sesiones diarias, la mejora que se logra dura varios meses. Cuando el síndrome interfiere con la vida normal del paciente, se puede intentar la farmacoterapia que, en cualquier caso, no está exenta de efectos adversos y muchos pacientes no responden a los tratamientos, únicamente se encuentra eficacia en 2/3 de los enfermos tratados.

La farmacoterapia incluye fármacos muy diferentes tales como: Simpaticolíticos, antagonistas alfa-adrenérgicos, vasodilatadores, calcio-antagonistas, antagonistas de los receptores de serotonina, IECAs, prostaglandinas y hormonas tiroideas.

Los fármacos simpaticolíticos no han demostrado en estudios fiables que sean efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Raynaud aunque alguno de ellos, especialmente la reserpina, se ha empleado desde hace muchos años. También se ha utilizado la guanetidina y la metil-dopa con resultados poco claros y además pueden dar efectos adversos importantes, especialmente cuando se incrementan las dosis. Estos efectos adversos son: bradicardia, hipotensión postural, retención de líquidos, depresión, diarreas, fatiga, impotencia, etc.

Entre los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, el prazosin ha demostrado tener algún efecto pero, debe administrarse a dosis de 1 mg tres veces al día, ya que dosis superiores dan lugar a reacciones adversas inaceptables. Sin embargo el efecto inicial del prazosin puede desaparecer a las pocas semanas y si se incrementa la dosis es cuando se presentan los efectos adversos como dolor de cabeza, mareos, fatiga, disnea, edema, diarrea, etc. Otros antagonistas como la fentolamina y la fenoxibenzamina no han demostrado efectividad.

Dentro de los vasodilatadores directos se incluyen la nitroglicerina, nitroprusiato, niacina y derivados, papaverina, ciclandelato, isoxuprina y la hidralacina. Ninguno de ellos es recomendable a excepción de la nitroglicerina que, aplicada en forma de pomada, mejora generalmente los síntomas.

Hay muchos estudios que utilizan los bloqueantes de los canales del calcio en la enfermedad de Raynaud, especialmente con nifedipina. Estos trabajos evidencian mejorías tanto objetivas como subjetivas. Su eficacia es mayor en el síndrome de Raynaud primario y son más eficaces en el tratamiento precoz. La nifedipina también se emplea de forma profiláctica. El diltiazem reduce el número y severidad de los ataques a dosis de 30-120 mg, tres veces al día. Otros bloqueantes de los canales del calcio como son la nicardipina, nisoldipina y verapamilo, han sido utilizados con grados variables de éxito. La nicardipina parece que produce mejorías subjetivas en la mitad de los pacientes tratados y que reduce significativamente la frecuencia y severidad de los ataques, pero hay otros estudios que no demuestran mejora alguna.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) induce vasoespasmo y agregación plaquetar a través del receptor 5-HT<sub>2</sub>. La ketanserina es un antagonista selectivo del 5-HT<sub>2</sub> y tiene también cierta actividad bloqueante del adrenoreceptor  $\alpha_1$ . La ketanserina, incrementa el flujo sanguíneo de los dedos, cuando se administra por inyección IV, durante la vasoconstricción simpática inducida por el frío corporal y sus efectos son evidentes en presencia de bloqueo  $\alpha$ . Existe un ensayo clínico con inclusión de 222 pacientes en el que se administró el fármaco por vía oral a dosis de 40 mg/tres veces al día. Se demostró una disminución de la frecuencia y severidad de los ataques en el grupo de pacientes que recibían ketanserina respecto a los que se les administró placebo (34% vs. 18%) y el 50-70% de pacientes experimentó mejoría subjetiva, no habiendo diferencias en las respuestas en la enfermedad primaria o secundaria. La ketanserina no está exenta de efectos adversos entre los que deben citarse: dolor de cabeza, astenia, mareos y complicaciones gastrointestinales. En el estudio mencionado anteriormente se observó que los pacientes que recibían ketanserina tenían un mayor número de infecciones respiratorias que los que recibían placebo. La ketanserina puede también alargar el intervalo QT del electrocardiograma y debe utilizarse con precaución en los pacientes con hipocalemia, enfermos con bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, arritmias ventriculares o en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos que eliminan potasio o con antiarrítmicos. Comparada con otros fármacos como la nifedipina o pentoxifilina, la ketanserina puede dar mejores resultados tanto subjetivos como objetivos. También se ha mostrado eficaz cuando se administra en combinación con derivados de la prostaciclina.

El mecanismo por el que se pensó que los IECAs podrían ser de utilidad en la enfermedad de Raynaud es la inhibición de la destrucción de bradikinina y la consiguiente vasoconstricción resultante de su acumulación. Los primeros estudios fueron esperanzadores, pero estudios posteriores controlados y a doble ciego comparando con placebo, utilizando enalapril a dosis de 20 mg/día no demostraron mejoría alguna.

Prostanoídes como la prostaciclina y las prostaglandinas E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> se han ensayado en la enfermedad de Raynaud por sus propiedades vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetar. El iloprost, un derivado de la prostaciclina de

aparición más reciente (1998), ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Raynaud como resultado de su potente acción vasodilatadora y antiagregante. También se ha utilizado con cierto éxito en la AO y en la enfermedad de Buerger. Sin embargo, dado que su administración es sólo por vía IV y el riesgo de efectos adversos elevado, su utilización debe realizarse en el hospital y se emplea sólo en casos graves, cuando existen úlceras y riesgo de amputación. Los efectos adversos del iloprost son el "flushing" o enrojecimiento y cefaleas que se presentan en el 70% de los pacientes tratados, náuseas y vómitos que son dosis dependientes y que disminuyen o desaparecen al disminuir la velocidad de infusión. También se ha descrito como efecto adverso la hipotensión y la isquemia miocárdica en pacientes con alteraciones coronarias previas. En ancianos con arteriosclerosis avanzadas hay riesgo de insuficiencia cardíaca y, a nivel dermatológico, se ha descrito eritema y dolor en el punto de la inyección.

La triiodotironina (T3) administrada a dosis de 80 mcg/día ha demostrado una reducción de la frecuencia, duración y gravedad de los ataques así como un incremento de la temperatura cutánea y la aceleración en la cicatrización de las úlceras. La reducción de los ataques parece ser de aproximadamente un 75%. Los efectos adversos son los propios de las hormonas tiroideas: palpitaciones, cefaleas y pérdida de peso.

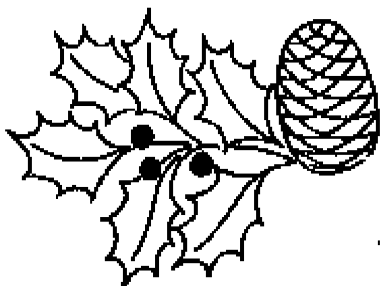
## CONCLUSIÓN

La enfermedad vascular periférica es una patología relativamente frecuente que afecta a 50-60 hombres o mujeres por 10.000 personas de edad superior a los 65 años. Los pacientes con arteriosclerosis ocluyente (AO) deben iniciar un programa de ejercicio regular, controlar otros factores de riesgo cardiovascular y ensayar la administración de terapia antitrombótica (aspirina) y tal vez bloqueantes de los canales del calcio con el objetivo de limitar la progresión de la enfermedad y producir vasodilatación. Si la respuesta a los cambios de estilo de vida y a la terapia farmacológica no son satisfactorias, deberá recurrirse a la terapéutica intervencionista tal como angioplastia o arterectomía y si falla la última opción es la cirugía vascular abierta y su reconstrucción.

La enfermedad de Raynaud es un trastorno vasoespástico más común en mujeres que en hombres y que responde moderadamente bien a la terapia vasodilatadora con bloqueantes de los canales del calcio y otros vasodilatadores. La tromboangiitis ocluyente o enfermedad de Buerger, es una enfermedad de fumadores y dejar de fumar es la primera exigencia de intervención. El uso de vasodilatadores puede ser útil, pero el dejar de fumar es lo más importante.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shepherd JT, Bergan JJ, Cohen RA et al.: Report of the Task Force on Vascular Medicine. *Circulation* 1994; 89: 532-35.
- 2.- Coffman JD, New drug therapy in peripheral vascular disease. *Med Clin North Am* 1988; 72: 837-45.
- 3.- Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with arterial disease. Implication for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866-74.
- 4.- Ingram D, House A, Thomson G, et al.  $\beta$ -adrenergic drugs on peripheral blood flow in intermittent claudication. *Med J Aust* 1982; 1: 509-11.
- 5.- Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of beta-blockers. *Eur Heart J* 1994; 15 (suppl C): 2-7.
- 6.- Currie MS, Simel DL, Chistenson RH et al. Anti-inflammatory effects of pentoxifylline in claudication. *Am J Med Sci* 1991; 301: 85-90.
- 7.- Campbell RK. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1099-1105.
- 8.- Fagher B. Long-term effects of ticlopidine on lower limb blood flow, ankle/brachial index and symptoms in peripheral arteriosclerosis. A double blind study. The STIMS Group in Lund. *Swedish Ticlopidine Multicenter Study. Angiology* 1994; 45: 777-788.
- 9.- Clagett GP, Kruspi WC. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1995; 108 (suppl): 431S-443S.
- 10.- Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages II and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13:133-42.
- 11.- Mohrland JS et al. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 754-60.
- 12.- Kyle MV, Belcher G, Hazleman BL. Placebo-controlled study showing therapeutic benefit of iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1992; 19: 1403-6.
- 13.- Lamprecht P, Schanabel A, Gross WL. Efficacy of alprostadil and iloprost in digital necrosis due to secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 703-4.
- 14.- Fenlon PJ, Thomson A, Shea B, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *The Cochrane Library* 1999. Issue 3.
- 15.- Comerota AJ, Cohen GS. Thrombotic therapy in peripheral occlusive disease; mechanism of action and drugs available. *Can J Surg* 1993; 36: 342-48.
- 16.- Lowe GD, Reid AW, Lieberman DP. Management of thrombosis in peripheral arterial disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 923-35.



**DICAF, S.L.**  
*les desea un Feliz y  
Próspero Año 2001*

B01B1A      **INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA  
CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**  
Inf Ter Sist Nac Salud 1995; 19: 89-96

### Terapia

La claudicación intermitente suele ser el primer síntoma de una isquemia en los miembros inferiores. Se caracteriza por la aparición de dolor durante la deambulación, como consecuencia de un aporte deficiente de sangre arterial, que obliga al paciente a interrumpir la marcha. En la mayoría de los casos, la causa etiológica es la arteriosclerosis. Para controlar la evolución del proceso arteriosclerótico, hay que controlar, por una parte, los factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, diabetes y dislipemia) y por otra, evitar la aterogénesis administrando antiagregantes plaquetarios: ASPIRINA<sup>®</sup>, dipiridamol (PERSANTIN<sup>®</sup>), triflusal (DISGREN<sup>®</sup>) y ticlopidina (TIKLID<sup>®</sup>), para mejorar la sintomatología y reducir de forma significativa la mortalidad vascular coronaria y cerebral. Además, se aconseja caminar a diario, aumentando progresivamente la distancia para mejorar la eficacia muscular y el desarrollo de circulación colateral. Otros fármacos utilizados, aunque de eficacia discutible, son los medicamentos vasoactivos como buflomedilo (LOFTON<sup>®</sup>), naftidrofuril (PRAXILENE<sup>®</sup>) o pentoxifilina (ELORGAN<sup>®</sup>). En los casos en los que se evidencia un empeoramiento de los síntomas, se emplean técnicas endovasculares y tratamientos quirúrgicos.

C02      **ANTIHIPERTENSIVOS – VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**  
Med Clin 1998; 110: 259-262.

### Valoración de la hipertensión arterial y tratamiento no farmacológico

La hipertensión arterial es una patología que alcanza una prevalencia de un 20% en las sociedades civilizadas, lo que conlleva un aumento en la probabilidad de enfermedad cardiovascular y renal temprana. Esta enfermedad se trata de un proceso normalmente crónico, lo que no permite su curación, pero que se puede controlar en la mayoría de los casos.

Antes de iniciar un tratamiento hemos de llevar a cabo una valoración del paciente. En primer lugar, se han de valorar factores de riesgo cardiovascular asociado, puesto que casi la mitad de los hipertensos presenta alguno de ellos. Entre estos factores de riesgo, algunos no se pueden evitar, como es el sexo, la edad o historia familiar temprana de enfermedad cardiovascular. Sobre otros factores se puede y se debe incidir. Estos son el tabaquismo, la inactividad física, cifras altas de colesterol LDL, o bajas de colesterol HDL y la diabetes. Para valorar la agresividad del tratamiento hemos de tener en cuenta la presencia de lesión orgánica secundaria y de enfermedad arteriosclerótica.

En pacientes sin problemas orgánicos ni hipertensión grave (>210/120 mmHg) el tratamiento debe comenzar con medidas no farmacológicas. Estas medidas por sí solas pueden normalizar la presión arterial o ser un complemento de los fármacos. De entre las medidas no farmacológicas la reducción del exceso de peso y de la ingesta de sal son las que más influyen en la reducción de la presión. Otros factores importantes son reducir la ingesta de alcohol por debajo de 35 g/día, el aumento de ejercicio físico (sobre todo en el varón), así como el abandono del tabaco. Si todas estas medidas no logran normalizar la presión arterial, se ha de plantear el tratamiento farmacológico.

**FARMACOTERAPIA EN GERIATRIA**  
Ann Pharmacother 2000; 34: 360-65

### Problemas relacionados con medicamentos: interacciones fármaco-patología

El 35% de los pacientes sufre al menos un efecto adverso relacionado con los medicamentos.

Dos estudios, uno de Canadá y otro de USA, describen los criterios que definen e identifican el uso inapropiado de fármacos en ancianos. Con ello se ha llegado a un consenso donde se establecen los criterios para uso racional de medicamentos en ancianos. Se han identificado los fármacos que deberían evitarse en pacientes con una de las 14 patologías descritas por el riesgo que pueden suponer. Se describen a continuación los fármacos a evitar frente a que patología/s:

- Alfa-bloqueantes - evitar en incontinencia urinaria.
- Antihistamínicos anticolinérgicos, antiespasmódicos anticolinérgicos y genitourinarios, y narcóticos - evitar en hipertrofia prostática benigna y constipación.
- Antidepresivos tricíclicos anticolinérgicos - evitar en hipertrofia prostática benigna, constipación y glaucoma.
- Anfetaminas - evitar en hipertensión.
- Aspirina (>325 mg/día) y suplementos de potasio - evitar en úlcera péptica.
- Benzodiazepinas de semivida larga - evitar en demencia, síncope y caídas.
- Beta-agonistas, descongestionantes, desipramina, metilfenidato, IMAOs, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y teofilina - evitar en insomnio.
- Beta-bloqueantes - evitar en asma, EPOC, diabetes, insuficiencia cardíaca, alteración vascular periférica, Raynaud, síncope y caídas.
- Betanecol y relajantes músculo esquelético - evitar en hipertrofia prostática benigna.
- Bloqueantes de los canales del calcio y disopiramida - evitar en insuficiencia cardíaca.
- Clorpromacina - evitar en hipotensión postural y convulsiones.
- Corticoides sistémicos - evitar en diabetes.
- Clozapina, metoclopramida y tioridazida - evitar en convulsiones.
- AINES - evitar en insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión y úlcera péptica.
- Fenilpropanolamina - evitar en hipertensión.
- Hipnóticos y sedantes - evitar en EPOC.
- Diuréticos tiazídicos - evitar en gota.
- Antidepresivos tricíclicos - evitar en arritmias, hipotensión postural y bloqueo cardíaco.

# Información de nuevos medicamentos



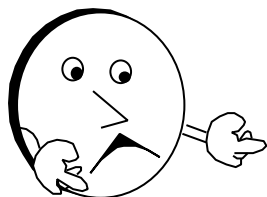
Aporta mejoras



Eventualmente  
útil



No aporta nada  
nuevo



## ARGATROBÁN

Argatrobán es un nuevo anticoagulante sintético que actúa inhibiendo de forma selectiva la trombina. En EEUU, se ha aprobado su utilización en la profilaxis y el tratamiento de la trombosis en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

Se une de forma reversible en las zonas activas de la trombina, inhibiendo todas las reacciones inducidas o catalizadas por esta enzima. A diferencia de la heparina su efecto no depende del cofactor antitrombina III.

### FARMACOCINÉTICA:

Tras su administración en infusión continua, alcanza la concentración en estado estacionario en aproximadamente una hora que se mantiene mientras dura la infusión. Sus niveles están correlacionados con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa). Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por bilis. Su semivida de eliminación es de unos 30 minutos.

### POSOLOGÍA:

Se administra en infusión continua después de diluirlo con NaCl 0.9% o glucosa al 5% hasta 1 mg/mL. Se recomienda una dosis inicial de 2 mcg/kg/min. La dosis se debe ajustar según el TPTa. La dosis máxima no debe ser superior a 10 mcg/kg/min. En pacientes con insuficiencia hepática se debe iniciar con una dosis de 0.5 mcg/kg/min. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

### EFFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas más frecuentes son las hemorragias por lo que se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragias como los hipertensos. Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza y aumento de las transaminasas.

### PAPEL EN TERAPÉUTICA:

Los ensayos clínicos publicados son pocos. La FDA ha aprobado el fármaco basándose en dos ensayos clínicos con un grupo control histórico. En ellos, argatrobán, demuestra que es eficaz en reducir las muertes, amputaciones y nuevos episodios de trombosis en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis. También se ha utilizado el fármaco como anticoagulante en cirugía cardíaca, hemodiálisis o accidente vascular cerebral aunque la documentación es muy limitada. Por otra parte no existen ensayos comparativos con otros fármacos antitrombóticos como los derivados de la hirudina (lepirudina y desidurina).

### CONCLUSIÓN:

La trombocitopenia inducida por heparina es un síndrome muy grave pero muy poco frecuente que requiere la supresión del tratamiento con heparina. Argatrobán, al igual que los derivados de la hirudina se muestra como un anticoagulante válido en estos casos. La poca experiencia que existe con este fármaco y el hecho que no se han realizado ensayos comparativos con otros fármacos similares, hacen muy difícil determinar su papel en la terapia anticoagulante.

### DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Argatrobán

**Acovan<sup>®</sup>**

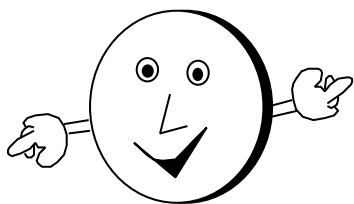
SmithKline Beecham

Vial 250 mg/2.5 mL.

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex<sup>®</sup> Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Volumen 101. Drug Evaluation Monograph of Argatroban.
2. Argatrobán. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/20883lbl.pdf>
3. Argatroban approved for heparin-induced thrombocytopenia. Am J Health Syst Pharm 2000; 57: 1650.
4. Swan SK and Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. Pharmacotherapy 2000; 20: 318-29.

# Información de nuevos medicamentos



## RACECADOTRILO

Racecadotril o también llamado acetorfán, es un profármaco inhibidor de la encefalinasa, enzima encargada de la degradación de encefalinas endógenas, que activan los receptores opioides gastrointestinales. Este fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la diarrea aguda. Actúa reduciendo la hipersecreción de agua y de electrolitos a la luz intestinal. Sólo es efectivo en caso de hipersecreción puesto que no afecta a la motilidad gastrointestinal.

### FARMACOCINÉTICA:

Racecadotril se absorbe por vía oral, alcanzándose la concentración máxima a los 60 minutos. El 92% de la dosis administrada se elimina por vía renal en las primeras 24 h y su semivida de eliminación es de 3 h.

### POSOLOGÍA:

Las dosis habituales empleadas en los estudios son de 100-300 mg en adultos y 1,5 mg/kg en niños, administrado cada 8 h.

### REACCIONES ADVERSAS:

El efecto adverso más importante son los vómitos, aunque la incidencia de efectos adversos es similar a la observada con placebo.

### PAPEL EN TERAPÉUTICA:

En estudios comparativos frente a placebo, se ha observado que racecadotril es significativamente más eficaz, tanto en adultos como en niños, en el tratamiento de la diarrea aguda y en la reducción de los síntomas asociados a ésta. Estudios en niños, han demostrado que racecadotril reduce la duración de la diarrea y reduce el volumen de solución rehidratante necesaria para evitar la deshidratación.

En ensayos clínicos comparativos, racecadotril es tan eficaz como loperamida, aunque es mejor tolerado, porque causa menos estreñimiento.

Hay otros ensayos comparativos con octreotide, en los que racecadotril parece ser más eficaz en el tratamiento de la diarrea crónica, en pacientes con SIDA. También se ha estudiado su utilización en diarreas en pacientes con cáncer colorectal tratados con irinotecán, la administración conjunta de racecadotril y loperamida resolvió la diarrea en las primeras 48 h.

### CONCLUSIONES:

Racecadotril, un inhibidor de la encefalinasa, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda tanto en niños como adultos, aunque su empleo no exime la necesidad reemplazar la rehidratación del paciente. Los nuevos estudios parecen indicar que también puede tener su lugar en el tratamiento de diarreas crónicas o diarreas en niños causadas por rotavirus, aunque son necesarios más estudios que demuestren su eficacia y seguridad en este tipo de diarreas.

### DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Racecadotril	<b>Tiorfan<sup>®</sup></b>	Ferrer Internacional
	100 mg 20 caps	

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex<sup>®</sup> Information system. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado Drug Evaluation Monograph of Racecadotril.
2. Matheson Anna J & Noble Stuart. Racecadotril. Drugs 2000 Apr 50 (4): 829-835.
3. Bravo C Bravo. Racecadotril a viewpoint. Drug 2000 Apr 50 (4): 836.
4. Du Pont Herbert L. Racecadotril a viewpoint. Drug 2000 Apr 50 (4): 836-837.
5. Salazar-Lindo E et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrheea in children. N Engl J Med 2000; 343:463-467.
6. Base datos Consejo Oficial Colegios Farmacéuticos. Monografía de racecadotril. <http://www.cof.es/bot>.

### Información y suscripciones:

**DICAF, S.L.** – C/. Muntaner, 560, pral. 1.<sup>a</sup> – 08022 BARCELONA  
Tel. 93 211 30 93 – E-mail: [dicaf@lix.intercom.es](mailto:dicaf@lix.intercom.es)

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.  
c/. Muntaner, 560, pral. 1.<sup>a</sup> - 08022 BARCELONA  
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439  
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999