

## REVISANDO LOS CLÁSICOS: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ENFERMEDAD VASCULAR ATROSCLERÓTICA ESTABLECIDA: REDUCIENDO MORBIMORTALIDAD.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) es la principal causa de muerte en el mundo desarrollado y una de las principales causas de muerte prematura en Europa<sup>1,2</sup>. Esta entidad incluye la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardiaca (IC) de origen isquémico o hipertensiva, el ictus isquémico, el aneurisma aórtico aterotrombótico y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Las enfermedades del sistema circulatorio supusieron el 24,6% de las defunciones en Canarias en 2012, la segunda causa tras los tumores según los últimos datos publicados, y la primera causa de muerte en el conjunto del estado español (30%). De las enfermedades circulatorias las isquémicas del corazón ocuparon el primer lugar seguidas de las cerebrovasculares; por sexos, las isquémicas del corazón fueron la primera causa de mortalidad en hombres y las cerebrovasculares en mujeres<sup>3</sup>.

La EVA supone una prioridad sanitaria, tanto por la morbimortalidad relacionada como por la repercusión que supone a nivel individual, familiar, social y en el sistema sanitario. La EVA causa un elevado número de casos de discapacidad; se estima que en las próximas décadas la pérdida total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) aumentará de 85 millones en 1990 a aproximadamente 150 millones en 2020, y continuará siendo la causa somática más importante de pérdida de productividad<sup>2</sup> por lo que tanto la prevención primaria como la secundaria adquieren un papel fundamental<sup>4,5</sup>.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA EN EVA

Las intervenciones en prevención secundaria son prioritarias en la EVA establecida, pues se dirigen a los pacientes que por haber presentado un evento previo tienen un riesgo más elevado, por lo que mayor será el beneficio de las medidas preventivas. Las intervenciones en la modificación de estilos de vida no cardiosaludables, el control de factores de riesgo y la indicación del tratamiento farmacológico óptimo (TFO) persiguen mejorar los resultados en salud de estos pacientes. Más del 50% de la reducción de la mortalidad CV se relaciona con la modificación de los factores de riesgo<sup>2</sup>. La aplicación de distintos modelos de mortalidad como el IMPACT<sup>6</sup> atribuyen alrededor del 40% del descenso en las tasas de muerte por EVA al tratamiento más adecuado en prevención secundaria.

El TFO comprende aquellos fármacos que han demostrado reducir la morbilidad o mortalidad en pacientes con EVA, por lo que, salvo contraindicación, deberían estar pautados<sup>7</sup>. Este tratamiento está constituido por cuatro grupos farmacológicos: estatinas, antiagregantes plaquetarios,  $\beta$ -bloqueantes (BB) y agentes que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sin embargo, a pesar de las sólidas evidencias de que el TFO reduce la incidencia de nuevos eventos y la mortalidad, existe aún una brecha importante entre la evidencia disponible y su aplicación en la práctica clínica real, prescribiéndose en un porcentaje mucho menor de lo recomendado<sup>7</sup>. El estudio PURE<sup>9</sup> muestra que en los países con un alto nivel de ingresos, solamente la mitad de los pacientes con CI siguen usando tres o más de los tratamientos indicados cinco años después de un episodio vascular aterosclerótico, ascendiendo hasta un 75% en población con niveles de ingresos bajos y moderados.

• **Antiagregantes plaquetarios.** El ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75-150mg/d) está recomendado en pacientes con cualquier manifestación de EVA por mejorar el pronóstico y reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en distintos territorios; reduce el número de reinfartos, mortalidad por causas cardiovasculares y la mortalidad global en un 10% tras IM. La eficacia del clopidogrel es similar al AAS sin diferencias en mortalidad ni en la variable combinada ictus, IM o muerte vascular<sup>2</sup>.

El estudio CAPRIE mostró que el clopidogrel fue superior al AAS para reducir el riesgo relativo de ictus, IAM y muerte vascular en pacientes con EAP, no existiendo diferencias en los pacientes con IAM o ictus sin EAP. En la EAP, el AAS ha mostrado reducir en múltiples estudios y de forma significativa el riesgo de nuevos episodios cardiovasculares y se sigue considerando de elección por la mayor evidencia que posee<sup>10,11,12,13</sup>.

•  **$\beta$ -bloqueantes (BB).** La indicación fundamental de estos fármacos es en el contexto de IM con el objetivo de reducir la mortalidad, la muerte súbita y el reinfarto<sup>14</sup>, aumentando el beneficio clínico a mayor gravedad del infarto.

En IC clase funcional II-IV y fracción de eyección (FE) disminuida, los BB disminuyen la mortalidad total y la mortalidad por IC, tanto en los que han tenido un IAM como en aquellos sin antecedentes de CI<sup>15,16,17</sup>. El beneficio además es independiente de la edad, la raza, la presencia de enfermedad pulmonar, diabetes, la presión arterial, FE, la frecuencia cardiaca o la función renal<sup>18,19</sup>.

Los BB no están contraindicados en la EAP<sup>12</sup>. Distintos estudios han mostrado que estos fármacos no alteran la capacidad de caminar, ni la claudicación intermitente en pacientes con EAP leve a moderada recomendándose los cardioselectivos como el bisoprolol, metoprolol o atenolol o aquellos con efecto alfabloqueante, ofreciendo vasodilatación como el carvedilol.

• **Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.**

-**IECA.** Los IECA reducen la morbimortalidad en CI e IC, así como el reingreso por estas causas<sup>21,22,23</sup>. La reducción del ictus recurrente con el tratamiento antihipertensivo se observa tanto en hipertensos (reducción de riesgo relativo (RRR) del 32%) como en pacientes no hipertensos (RRR del 21%) siendo estadísticamente significativo en pacientes tratados con la combinación de perindopril con indapamida<sup>24</sup>.

En la EAP la evidencia directa es escasa. Recientemente se han publicado distintos estudios que muestran un beneficio en los pacientes tratados con ramipril resultando en un incremento significativo de la distancia libre de dolor y la reducción de los episodios isquémicos, resultados que deberán confirmarse en poblaciones más diversas<sup>25,26,27</sup>.

-**ARA II.** Su indicación principal es cuando esté indicado un IECA y éste no se tolere por la tos<sup>21</sup>. En la CI ha demostrado su beneficio si presenta IC post IAM. En pacientes con ictus el eprosartán demostró disminuir la aparición de nuevos ictus<sup>28</sup>.

• **Estatinas.** Los beneficios de las estatinas se han demostrado de forma inequívoca en la prevención secundaria de cualquier manifestación vascular aterosclerótica<sup>29</sup>. Las estatinas disminuyen la mortalidad de los pacientes con CI<sup>30</sup>. Tras un evento coronario disminuye los eventos cerebrovasculares mortales y no mortales. Tras un ictus no cardioembólico o accidente isquémico transitorio (AIT) reducen la recurrencia y los eventos coronarios<sup>31</sup>.

La EAP de las extremidades inferiores y la enfermedad de las arterias carótidas son equivalentes de riesgo coronario y el tratamiento hipolipemiante está recomendado independientemente de su perfil lipídico ya que reduce los eventos coronarios y los procesos de revascularización periférica<sup>32</sup>, favorecen un menor deterioro funcional de la extremidad y aumentan la máxima distancia caminada en 50-100m de promedio y la máxima distancia caminada sin dolor<sup>2,12</sup>.

• **Antagonistas aldosterónicos.** En la IC estos fármacos están indicados en pacientes sintomáticos y con fracción de eyección <35% ya tratados con IECA y BB, observando una reducción de la mortalidad cardiovascular y hospitalización<sup>16</sup>.

## Recomendaciones farmacológicas en prevención secundaria en EVA establecida. Disminución de morbimortalidad.

ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO RECOMENDADO	OBSERVACIONES
<b>Cardiopatía isquémica</b> <sup>23,33</sup>	- <b>AAS</b> 100 mg/d - <b>Estatina:</b> simvastatina 40mg/d - atorvastatina 40-80 mg/d - <b>β-bloqueante:</b> atenolol 50-100 mg/d - bisoprolol 5-10 mg/d - <b>IECA:</b> enalapril 20 mg/d - ramipril 5-10mg/d	Si contraindicación formal al AAS: clopidogrel 75 mg/d Las estatinas deben utilizarse a la dosis máxima tolerada para alcanzar los objetivos de control, si bien el juicio clínico ha de tener presente el estado general de salud, la eficacia de las intervenciones, el balance riesgo/beneficio y las preferencias del paciente. Un objetivo alternativo es la reducción de al menos un 30-40% de los niveles basales cuando: - no se consiguen valores de cLDL<100 mg/dl porque se parten de niveles muy altos - el cLDL está al inicio próximo al objetivo - hay intolerancia a dosis altas-máximas de estatinas
<b>Insuficiencia Cardíaca por disfunción sistólica</b> <sup>32</sup>	* <b>Clase Funcional I:</b> - <b>IECA:</b> enalapril 10-20 mg/d lisinopril 25-35 mg/d ramipril 10 mg/d  * <b>Clase Funcional II-IV:**</b> - añadir <b>β-bloqueante:</b> bisoprolol 1,25-10 mg/d carvedilol 50 mg/d metoprolol 200 mg/d -añadir <b>antagonista aldosterónico:</b> espironolactona 25-50mg/d- esplerenona 50 mg/d	Iniciar los tratamientos en dosis bajas e ir aumentado gradualmente según tolerancia cada 2-4 semanas hasta la dosis máxima tolerada: enalapril 2,5 mg c/12 h lisinopril 2,5-5 mg/d ramipril 2,5 mg/d  bisoprolol 1,25 mg/d carvedilol 3,125 mg/12h metoprolol 12,5-25 mg/d  **administrar fármacos sintomáticos como diuréticos del asa o digoxina
<b>Ictus isquémico</b>	- <b>AAS</b> 100 mg/día, IECA, <b>Diurético tipo tiazida</b> - <b>Estatina:</b> atorvastatina 80 mg- simvastatina 40 mg	En aquellos pacientes tratados con AAS e ictus recurrentes, se recomienda su sustitución por clopidogrel 75 mg/d. Si contraindicación formal al AAS: clopidogrel 75 mg/d.
<b>Enfermedad Arterial Periférica</b>	- <b>AAS</b> 100 mg/d o <b>clopidogrel</b> 75 mg/d - <b>IECA:</b> ramipril 10 mg/d* - <b>Estatina:</b> simvastatina 40 mg <sup>34</sup>	Los β-bloqueantes cardioselectivos (metoprolol, atenolol, bisoprolol, ...) pautados en contexto de otro evento de EVA se pueden continuar en la fase leve-moderada de la arteriopatía periférica.  *precaución ante la posibilidad de la existencia de una estenosis bilateral de arterias renales

El tratamiento farmacológico óptimo debe ir acompañado de las medidas de modificación de hábitos de vida no cardiosaludables: abstinencia tabáquica, consumo moderado de alcohol, dieta mediterránea y ejercicio físico aeróbico y regular según capacidad funcional.

\*Objetivos de control de factores de riesgo cardiovasculares: cLDL< 100 mg/dl; <70% en aterosclerosis establecida; PA< 140/90 mmHg; DM. Hb1Ac 7-8% (próxima al 7%), individualizando según situación clínica del paciente<sup>14</sup>.

## SITUACIÓN EN CANARIAS

En la Comunidad Autónoma de Canarias, el análisis de los pacientes con EVA establecida a partir de las historias clínicas electrónicas de Drago-AP, muestra que en los últimos cuatro años la prescripción del TFO ha aumentado de forma global en mayor medida a expensas de las estatinas con un aumento del 6%. Sin embargo, se indica de forma desigual por enfermedad y por grupo farmacológico. Si se analiza por enfermedad se observa que un 38% de los pacientes con CI tienen los cuatro grupos farmacológicos recomendados; en EAP un 48% tienen estatinas y antiagregantes; en Ictus solo un 12% tienen el TFO. Por grupo farmacológico se observa en los pacientes con EVA establecida que los IECA son los fármacos menos prescritos con un 25%, sin variación en los últimos cuatro años, seguido de los BB en un 46% y las estatinas y antiagregantes en un 70% de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Heart Federation. Informe de la Federación Mundial del Corazón. Prevención secundaria y control de las enfermedades cardiovasculares: la situación en España.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):937.e1-666.
- Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2012. Instituto Nacional de Estadística. ISTAC. Dirección General de Salud Pública. [http://www.gobiernodecanarias.org/istac/content/noticias/ISTACnoticia\\_100322.html](http://www.gobiernodecanarias.org/istac/content/noticias/ISTACnoticia_100322.html)
- Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):427-37. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60616-4. Epub 2014 May 2.
- Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010 RESUMEN DE ORIENTACIÓN. Organización Mundial de la Salud. [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_summary\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf?ua=1)
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007;356:2389-98.
- A. Miqueles Galán et al. Grupo de Prevención cardiovascular del PAPPs. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten. Primaria. 2012; 44 Supl 1:3-15
- P. Mazón-Ramos. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. Rev Esp cardiología. 2012;65(supl 2):3-9
- Yusuf et al. (2011). Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 378(9798):1231-43.
- Caprini Steering comité. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39
- Cuchiaro BL, Messé SR. Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke. Uptodate aug, 2014
- Suárez C, Lozano FS, bellmunt S, camarfort M, Diaz S, Manocera J, carrasco E, Lobos JM. Guía española de consenso multidisciplinar en Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores. 2012.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink M, Baumgartner I, Clement D, Collet J-P. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2011) 32,285-2906.
- Yusuf S, Lessem J, Pet J et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. J Hypertension. 1993;11 suppl. 4:S61-73.
- Programa de Prevención y Control de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. 2013.
- Lee S, Spencer A. beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. J. Fam. Pract. 2001;50(6):499-504
- McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Guía de práctica Clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):938.e1-e59
- Freemantle N, Cleland J, Young P, mason J, Harrison J. beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ. 1999; 318:1730-7.
- Radack K, Deck C. beta-adrenergic blocker therapy does not Worden intermittent claudication: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:453-460
- Infarma Vol. 5. Nº3 Diciembre 2013. revisando los Clásicos; ¿Siguen siendo los IECA de elección?
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med 2005 Nov 1; 143(9): 659-72.
- Grupo de trabajo para el manejo del IAMCEST de la ESC. Guía de Práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2013;66(1):53.e1-e46
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2011; 358:1033
- Ahmadstos AA, Walker PJ, Askew C, Leicht A, Pappas E, Blombery P, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. JAMA. 2013 Feb 6; 309(5): 453-60
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, adueñáis G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342(3): 145-153
- Ficha técnica ramipril.
- Schrader J, Luders S, Kulsczewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. MOSES Study Group. Mortality after Stroke. Stroke 2005;36:1218-26
- Rosensons RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998; 279: 1643-50
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, blackwell L, buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005 oct 8;366(9493):1267-78
- Amarenco P, Bogusavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici m, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006; 355:549-59
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 Jul 6;360(9326):7-22
- Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 181. 2014
- Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on Peripherals vascular and other major vascular outcomes in 25,336 people with Peripherals arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg 2007 Apr; 4(4):645-54.

**AUTORES:** Pérez Mendoza JM (Médico de Familia, DGPPAA); Amador Demetrio MD (Técnica Servicio de Atención Primaria, DGPPAA); Aguiar Bautista JA (Médico de Familia, CS Guanarteme); Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA); Estupiñán Ramírez M (Médico de Familia, Coordinador Funcional Historia Drago-AP, DGPPAA); Morales González J (Cardiólogo, HU Dr. Negrín); Bañón Morón N (Farmacéutica, DGPPAA); Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA); De la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008  
Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a [jperment@gobiernodecanarias.org](mailto:jperment@gobiernodecanarias.org)