

# Prostanoides para la isquemia crítica de los miembros: revisión sistemática Cochrane

Valeria Vietto y Juan Víctor Ariel Franco

Vietto V, Franco JVA, Sáenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018,1:CD006544. doi: 10.1002/14651858.CD006544.pub3

## COMENTARIO

La isquemia crítica de los miembros (ICM) es una entidad clínica definida por la presencia de dolores crónicos en reposo, úlceras o gangrena atribuibles a la enfermedad arterial oclusiva objetivamente comprobada en los miembros inferiores<sup>1</sup>.

Esta afección, que suele asociarse con varios factores de riesgo, como la diabetes, el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión, la obesidad y el estilo de vida poco saludable, constituye la manifestación más severa de la enfermedad arterial periférica. A diferencia de los individuos con claudicación intermitente, los pacientes con ICM tienen un flujo arterial tan escaso hacia los miembros inferiores durante el reposo, que este resulta inadecuado para sostener la viabilidad del lecho tisular distal.

Si bien los datos epidemiológicos son muy variables debido al uso de diferentes definiciones operativas de ICM a lo largo del tiempo, y a causa de la dificultad para la identificación adecuada de la insuficiencia arterial como causante de los signos y síntomas en un número grande de pacientes<sup>2</sup>, se estima que esta condición afecta aproximadamente al 12% de los adultos y alcanza hasta el 20% en pacientes mayores de 70 años<sup>3</sup>.

El pronóstico de los pacientes con ICM es sombrío; el 15 a 20% muere dentro del año de seguimiento, mientras que el 30 a 35% sobrevive, pero requiere la amputación del miembro afectado<sup>4,5</sup>. Asimismo, su calidad de vida se ve disminuida con respecto a la población general y a los pacientes con enfermedad arterial periférica de menor severidad<sup>6</sup>.

Las opciones terapéuticas para la ICM se limitan a la angioplastia transluminal percutánea o la revascularización quirúrgica. Desafortunadamente, muchos pacientes con esta enfermedad no son candidatos para ambos tipos de procedimientos, debido a sus comorbilidades o a la anatomía vascular. A ellos solo les queda el tratamiento médico

como alternativa terapéutica, y la amputación (cuando es necesaria) como última chance para sobrevivir. Los prostanoides (p. ej., prostaglandina E1 o alprostadil, prostaciclina o epoprostenol, iloprost, lipoeicraprost, ciprostone, etc.), administrados por vía oral o parenteral, podrían ser una alternativa terapéutica, al aumentar el suministro de sangre a la extremidad con arterias ocluidas mediante sus efectos vasodilatadores, antitrombóticos y antiinflamatorios.

En esta actualización de una revisión Cochrane publicada en 2010<sup>7</sup>, estudiamos los efectos de los prostanoides en las personas que sufren de ICM y que no son candidatos a procedimientos de revascularización.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios publicados y no publicados hasta enero de 2017, en el Registro Especializado del Grupo Cochrane Vascular, en CENTRAL y en registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, la plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud y el registro IS-RCTN). Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que describieran la eficacia y la seguridad de los prostanoides comparados con placebo u otros tratamientos farmacológicos de control, en pacientes con ICM, sin chance de intervenciones de rescate o reconstrucción.

El proceso de actualización de esta revisión sistemática requirió la actualización de la metodología acorde con los estándares más recientes de Cochrane<sup>8,9</sup>, motivo por el cual se revaluó la elegibilidad de los estudios incluidos y excluidos en la revisión original, además de la valoración de 1335 nuevos informes identificados mediante las estrategias de búsqueda.

Se identificaron 15 estudios adicionales que cumplieron los criterios de selección. En total, encontramos 33 ensayos clínicos que incluyeron a 4477 participantes, la mayoría de los cuales fueron publicados en las décadas de 1980 y 1990 y realizados en países europeos. Once de 33 estudios recibieron financiamiento de compañías farmacéuticas. La mayoría de los pacientes incluidos tenían más de 60 años, y el tiempo de seguimiento fue usualmente menor de un año. Los prostanoides no reducirían la mortalidad cardiovascular en comparación con placebo (riesgo relativo, [RR]) 0,81, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,41 a 1,58,

Recibido 25/09/18

Aceptado 3/10/18

Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Investigación y Centro Cochrane Instituto Universitario Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

calidad de evidencia baja). Tampoco disminuyen la incidencia de amputaciones totales cuando se los compara con placebo (RR 0,97, IC 95% 0,86 a 1,09, calidad de evidencia alta). Los prostanoides podrían producir un pequeño alivio del dolor en reposo cuando se los compara con placebo (RR 1,30, IC 95% 1,06 a 1,59) y podrían mejorar la curación de las úlceras (RR 1,24, IC 95% 1,04 a 1,48, calidad de evidencia moderada). Sin embargo, cuando excluimos los estudios con alto riesgo de sesgo en el análisis de sensibilidad, estos efectos beneficiosos se diluyeron.

Los prostanoides probablemente se asocian a un mayor número de eventos adversos (RR 2,11, IC 95% 1,79 a 2,50, calidad de evidencia moderada); los más comunes fueron cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, rubor facial e hipotensión. Las razones más frecuentes para disminuir la calidad de la evidencia fueron las pérdidas en el seguimiento de los pacientes incluidos en los ensayos y la baja frecuencia de los eventos, lo que derivó en la imprecisión clínicamente significativa de las medidas sumarias de efecto.

Por otro lado, encontramos evidencia de calidad baja a muy baja sobre los prostanoides en comparación con otros agentes activos o con otros fármacos del mismo grupo, debido a que pocos estudios evaluaron las mismas comparaciones y a un alto riesgo de sesgo.

La conclusión a la que arribamos como autores es que existe incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio con el uso de prostanoides en pacientes con ICM y, por lo tanto, se debería considerar una evaluación cuidadosa de las alternativas terapéuticas. La planificación de futuras investigaciones sobre este tema debería enfocarse en mejorar los aspectos metodológicos necesarios para producir evidencia de mejor calidad (p. ej., garantizando el seguimiento de los pacientes y el tamaño muestral adecuado a la tasa de eventos esperada, utilizando instrumentos validados para prevenir la inconsistencia entre diferentes estudios), así como en incluir desenlaces centrados en los pacientes ya que, por ejemplo, ninguno de los estudios incluidos evaluó la calidad de vida de las personas con esta condición clínica.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

## REFERENCIAS

1. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1465-1508.
2. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, et al. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(4):378-88.
3. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(2):91-5.
4. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 2):S1-S296.
5. Melillo E, Micheletti L, Nuti M, et al. Long-term clinical outcomes in critical limb ischemia--A retrospective study of 181 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(3):502-8.
6. Suckow BD, Goodney PP, Cambria RA, et al. Predicting functional status following amputation after lower extremity bypass. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(1):67-78.
7. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006544.
8. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [citado 2018 sept]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
9. Higgins JPT, Lasserson T, Chandler J, et al. *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews*. Cochrane: London, 2016.