

## Enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores. Diagnóstico y tratamiento.

Ramez Constantino Chahin\*

### Resumen

La enfermedad arterial periférica (EAP) es la afectación de la circulación arterial especialmente a nivel de las extremidades inferiores. Su prevalencia aumenta con la edad. La mayoría de los afectados estarán asintomáticos, lo que supone un reto, ya que debemos hacer un esfuerzo activo para diagnosticarla. Al diagnosticar la EAP, debemos hacer entender a nuestros pacientes que el riesgo no es perder la extremidad, sino presentar complicaciones cardiovasculares mayores o incluso, la muerte. Debemos orientar al paciente para realizar un cambio en su estilo de vida y a la vez conscientizar al médico de atención primaria para realizar prevención y diagnóstico precoz de la EAP para así evitar progresión de la enfermedad con consecuencias irreversibles.

**Palabras clave:** Enfermedad arterial periférica; riesgo cardiovascular; índice tobillo brazo.

### Peripheral Arterial Disease. Diagnosis and treatment

#### Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) is the involvement of the arterial circulation especially in the lower limbs. The prevalence of this pathology increases with age. The majority of those affected will be asymptomatic, which is a challenge, since we have to make an active effort to diagnose them. When diagnosing PAD, we must make our patients understand that the risk is not to lose the limb, but to suffer major cardiovascular complications or death. We must guide the patient to make a change in lifestyle and at the same time, raise awareness of the primary care physician to perform prevention or early diagnosis of PAD and thus prevent progression of the disease with irreversible consequences.

**Key words:** peripheral arterial disease; cardiovascular risk; ankle-arm.

### Aspectos Generales

La enfermedad arterial (EAP) se refiere a las manifestaciones oclusivas de la aterosclerosis, la enfermedad tromboembólica, y otros procesos patológicos menos frecuentes como la arteritis de Takayasu, la tromboangeitis obliterante (Enfermedad de Leo-Buerger), disecciones, etc., todas causantes de insuficiencia de la irrigación periférica que se traduce en disminución de la presión de perfusión y dan lugar a isquemia de los tejidos. La EAP es una de las manifestaciones clínicas de la

---

\* Médico Internista, Universidad de Carabobo Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Valencia – Carabobo.

aterosclerosis, que afecta a la aorta abdominal y sus ramas.

La presentación es muy variable pudiendo ser asintomática con resultados anormales en las pruebas no invasivas, así como sintomática presentándose con claudicación intermitente clásica o con isquemia crítica de las extremidades. Una proporción significativa de pacientes no describen sintomatología clásica, lo que hace el diagnóstico mucho más difícil<sup>(1)</sup>.

Se estima que al menos 8,5 M de personas en los Estados Unidos y más de 200 M de personas alrededor del mundo presentan EAP, con base en estudios de cohorte del índice tobillo-brazo (ITB) anormal<sup>(1)</sup>. Su prevalencia es similar entre hombres y mujeres posmenopáusicas, pero los hombres son más propensos a presentar síntomas clásicos de claudicación, particularmente en los más jóvenes. Las personas de raza negra presentan un ITB menor que las de raza blanca probablemente debido a factores fisiológicos, ya que esto se presenta también en personas jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup>. Según el grupo etario, la EAP predomina en mayores de 69 años (14,5%), seguidos por el grupo entre 60 a 69 años con 4,5%, entre 50 a 59 años con 2,5% y 0,9% entre 20 a 49 años<sup>(3)</sup>. Estudios en gemelos sugieren que factores hereditarios confieren una predisposición para desarrollar EAP y en un estudio de casos y controles, se encontró que historia familiar de EAP se asocia con el doble de riesgo de presentarla<sup>(4)</sup>.

Según registros disponibles, la incidencia a un año de muerte cardiovascular, infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral isquémica fue más alta en personas con EAP que en aquellos con enfermedad coronaria (5,35% vs 4,52%)<sup>(5)</sup>; la incidencia fue del 26% en un periodo de 4 años con resultados adversos en las extremidades que incluyó el empeoramiento de la sintomatología, la necesidad de revascularización periférica y de amputación<sup>(6)</sup>.

Existen dos subtipos amplios de EAP: la enfermedad proximal, que involucra la región aortoiliaca y femoropoplítea, y la enfermedad distal, que involucra la región infrapoplítea<sup>(7)</sup>. La enfermedad

distal puede estar acompañada de calcificaciones de la capa media arterial, que lleva a arterias poco compresibles y se asocia con alta mortalidad<sup>(8)</sup>.

### **Factores de Riesgo**

La EAP se asocia a factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis, tales como: tabaquismo, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia, antecedente familiar de enfermedad aterosclerótica, niveles elevados de homocisteína en sangre, obesidad, edad avanzada; siendo el tabaquismo y la DM los más fuertes<sup>(1)</sup>. También se ha encontrado asociación con marcadores de inflamación, trombosis, niveles elevados de lipoproteínas y enfermedad renal crónica (ERC)<sup>(9)</sup>; afectando a una población cada vez mayor a nivel mundial.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que fumar tabaco es un factor de riesgo importante y dosis dependiente de EAP en extremidades inferiores<sup>(10,11)</sup>. Al parecer, el tabaquismo es más importante en la EAP de extremidades inferiores que en la enfermedad arterial coronaria (EAC) y, en la mayoría de los estudios, los pacientes con claudicación han fumado en algún momento de la vida. Dejar de fumar se asocia a un rápido descenso en la incidencia de claudicación, que tras abandonar el hábito durante 1 año, equivale a la de un no fumador<sup>(12)</sup>.

El otro factor de riesgo especialmente importante en el desarrollo de EAP es la diabetes. Esto es definitivamente cierto para la enfermedad grave, en particular con gangrena y ulceración, pero en la claudicación intermitente, la intensidad del vínculo con DM puede ser comparable al de la cardiopatía coronaria. La asociación entre diabetes con EAP de extremidades inferiores no es concordante con los análisis multivariantes que incluyen otros factores de riesgo, pero parece que la duración y la gravedad de la diabetes sí afectan al nivel de riesgo<sup>(10,11)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestra una asociación entre HTA y EAP de extremidades inferiores; no obstante, es difícil interpretar tales conclusiones, ya que la presión arterial es un componente en la definición de la enfermedad

---

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

(el índice tobillo-brazo [ITB]) y también puede afectar al grado de isquemia y a la aparición de síntomas. Aún así, no se ha determinado asociación alguna entre presión arterial alta y claudicación. En cambio, en el Estudio Limburg sobre enfermedad oclusiva arterial periférica, la HTA se asocia a mayor riesgo relativo<sup>(13,14)</sup> para EAP de extremidades inferiores<sup>(15)</sup>, y en el Estudio de Rotterdam, un ITB bajo (< 0,90) se asociaba con mayor presión arterial tanto sistólica como diastólica<sup>(16)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos ha establecido que el colesterol total alto y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) están independientemente relacionados con riesgo alto de EAP. En el Estudio de Salud de los Médicos de Estados Unidos, el cociente colesterol total/cHDL fue el indicador de lípidos más vinculado con la enfermedad<sup>(17)</sup>. Sin embargo, otros factores asociados con enfermedad cardiovascular (ECV), como obesidad, consumo de alcohol y concentración plasmática de homocisteína, no han demostrado relación con EAP<sup>(15)</sup>.

Durante los últimos años el creciente interés en los marcadores hemostáticos e inflamatorios, como fibrinógeno plasmático y proteína C reactiva<sup>(15)</sup>, han llevado a realizar estudios para establecer asociaciones independientes tanto con la prevalencia como con la incidencia de EAP de las extremidades inferiores, aunque todavía no se sabe a ciencia cierta si estas asociaciones son principalmente la causa o el efecto. Actualmente se estudian factores genéticos y muchos otros nuevos biomarcadores.

### Abordaje diagnóstico

#### 1.- Historia Clínica:

Es imprescindible registrar los factores de riesgo y las comorbilidades conocidas. La historia clínica debe incluir una revisión de los distintos lechos vasculares y sus síntomas específicos: historia familiar de la ECV (síntomas sugestivos de angina); cualquier dificultad para la deambulación (p. ej., fatiga, dolor o calambre localizado en glúteos, muslos, pantorrillas o pies), especialmente cuando los síntomas desaparecen rápidamente al descansar; cualquier dolor en reposo, localizado en el tercio medio de las piernas o los pies y su aso-

ciación con estar de pie o recostado; cualquier herida de las extremidades de difícil cicatrización; dolor de las extremidades superiores por esfuerzo, especialmente si se asocia a mareos o vértigos; cualquier síntoma neurológico transitorio o permanente; antecedentes de HTA o ERC; dolor abdominal y diarrea postprandial, especialmente si se relaciona con la comida y se añade a pérdida de peso; interrogar la disfunción eréctil.

Se debe recordar que muchos pacientes, incluso con enfermedad en estado avanzado, permanecen asintomáticos o describen síntomas atípicos. La EAP se presenta de diversas maneras, categorizadas según las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (**Tabla 1**). Lo que es más importante, incluso con una progresión de la enfermedad en grado y extensión similares, los síntomas y su gravedad pueden variar de un paciente a otro. En pacientes asintomáticos, la EAP se diagnostica mediante examen clínico (ausencia de pulsos) o el ITB. La presentación más típica de la EAP de extremidades inferiores es la claudicación intermitente, caracterizada por dolor en las pantorrillas que aumenta al deambular y que suele desaparecer rápidamente en reposo (estadio II de Fontaine; grado I de Rutherford). El dolor debe distinguirse del relacionado con enfermedad venosa (normalmente en reposo, mayor durante la tarde, que suele desaparecer con algo de actividad muscular), la artritis de rodillas o caderas (dolor mientras se deambula pero que no desaparece en reposo) y la neuropatía periférica (caracterizada más por inestabilidad mientras se deambula, sin que el dolor desaparezca en reposo). La claudicación intermitente típica también puede originarse por estenosis dorso lumbar. El cuestionario de claudicación de Edimburgo<sup>(46)</sup> es un método estandarizado para detectar y diagnosticar claudicación intermitente con 80-90% de sensibilidad y especificidad > 95%.

En los casos más graves, hay dolor al reposar en supinación (estadio III de Fontaine; grado II de Rutherford). El dolor en reposo suele estar localizado con mayor frecuencia en el pie y se debe distinguir del calambre muscular o la artritis. Los pacientes suelen quejarse de frío permanente en los pies. Las úlceras y la gangrena (estadio IV de

Fontaine; grado III de Rutherford) son indicadores de isquemia grave y suelen comenzar, en la mayoría de los casos, en los dedos de los pies y la parte distal de la extremidad. Las úlceras arteriales son muy dolorosas; frecuentemente son secundarias a traumatismos locales, incluso leves, y se las debe distinguir de las úlceras venosas. Si no hay dolor, se debe considerar una neuropatía periférica. Las úlceras suelen complicarse por inflamación e infección locales. La isquemia crítica de las extremidades es la manifestación clínica más grave de la EAP de extremidades inferiores, definida por dolor isquémico en reposo y lesiones isquémicas o gangrena atribuida objetivamente a la enfermedad oclusiva arterial.

**Tabla 1. Estratificación clínica de la EAP de los miembros inferiores**

| Estadio | Clasificación de Fontaine<br>Síntomas | Clasif. de Rutherford<br>Grado | de Rutherford<br>Categoría | Síntomas                  |
|---------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| I       | Asintomático                          | 0                              | 0                          | Asintomático              |
| II      | Claudicación Intermitente             | I                              | 1                          | Claudicación Leve         |
|         |                                       | I                              | 2                          | Claudicación Moderada     |
| III     | Dolor isquémico en reposo             | I                              | 3                          | Claudicación grave        |
|         |                                       | II                             | 4                          | Dolor isquémico en reposo |
| IV      | Ulceración o gangrena                 | III                            | 5                          | Menor pérdida de tejido   |
|         |                                       | III                            | 6                          | Mayor pérdida de tejido   |

**2. Examen físico**

El examen físico puede ser muy informativo tanto para la detección como para el diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes deben estar relajados y aclimatados a la temperatura ambiente. En los casos más graves, la inspección puede revelar lividez, en algunas ocasiones al elevar la pierna. La palpación del pulso es reveladora en la exploración y debe hacerse sistemáticamente. La abolición del pulso es un signo clínico con más especificidad que sensibilidad. La auscultación de soplos sobre la arteria femoral a nivel inguinal y más distalmente también lo indica, pero con muy poca sensibili-

dad. El valor de los hallazgos clínicos en pacientes con EAP puede mejorarse considerablemente midiendo el ITB. El síndrome “dedos azules” se caracteriza por una decoloración cianótica repentina en uno o más dedos del pie; normalmente se debe a residuos embólicos ateroscleróticos de las arterias proximales. A pesar que el examen físico por sí solo tiene sensibilidad, especificidad y reproducibilidad relativamente escasas, es obligatorio un enfoque sistemático que debe incluir al menos uno de los siguientes aspectos señalados: **1.** Medición de la presión arterial en ambos brazos y una anotación de la diferencia entre ellos. **2.** Auscultación y palpación de las áreas de la fosa supraclavicular y cervical; **3.** Palpación del pulso de las extremidades superiores, las manos deben inspeccionarse detenidamente. **4.** Palpación abdominal y auscultación en distintos niveles, entre ellos flancos, región periumbilical y regiones ilíacas; **5.** Auscultación de las arterias femorales a nivel inguinal; **6.** Palpación de la zona femoral, poplítea, dorsal del pie y tibial posterior. **7.** Se deben inspeccionar los pies y el color, temperatura e integridad de la piel y se debe anotar la presencia de ulceraciones; **8.** Se deben anotar hallazgos adicionales que indiquen EAP de extremidades inferiores, como pérdida de vello en pantorrillas y cambios en la piel.

Además de la importancia diagnóstica, los signos clínicos pueden tener valor pronóstico. Un metaanálisis publicado en 2008 hizo hincapié en el valor pronóstico del soplo carotídeo<sup>(19)</sup>. Las personas con soplo carotídeo tienen 2 veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio y muerte CV que las que no los tienen. Este valor predictivo puede ampliarse a otros signos clínicos, como soplo femoral, pulso anormal en una extremidad inferior o asimetría de la presión arterial en los brazos. Todas estas anomalías pueden ser una expresión de una enfermedad vascular subclínica.

**3. Análisis de laboratorio**

El objetivo del análisis de laboratorio es detectar los factores de riesgo de ECV más graves. La evaluación debe realizarse según las Guías de la European Atherosclerosis Society sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>(20)</sup> y

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>(21)</sup>, por lo cual se deben solicitar valores séricos de glicemia en ayunas, postprandial y hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (colesterol total LDL-colesterol, cHDL, triglicéridos), niveles de homocisteína, lipoproteínas, etc.

### 4.- Métodos ecográficos

#### 4.1. Índice tobillo-brazo (ITB)

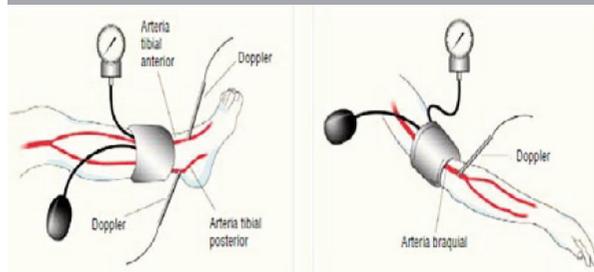
La principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la EAP de extremidades inferiores es el ITB. Este es un marcador importante de ECV y predice los episodios CV y la mortalidad. Los valores bajos del ITB ( $<0,90$ ) predicen arteriosclerosis, EAC y enfermedad de las arterias carótidas. En varios estudios un ITB bajo se ha asociado a elevado riesgo de morbimortalidad CV<sup>(23)</sup>. También, en relación con la rigidez de las arterias, un ITB muy elevado ( $>1,40$ ) se asocia a mayor mortalidad<sup>(22)</sup>. Recientemente, se ha demostrado que el ITB es un método válido para evaluar riesgo CV en varios grupos étnicos, independiente de los factores de riesgos tradicionales y nuevos, así como de otros marcadores de arteriosclerosis como la puntuación de calcio en arterias coronarias<sup>(22)</sup>. El ITB está recomendado como medición en consulta para poblaciones consideradas en alto riesgo de padecer ECV. En personas sanas, el ITB es  $> 1$ . Normalmente se utiliza un ITB  $< 0,90$  para definir la EAP de extremidades inferiores<sup>(23)</sup>. Su sensibilidad y especificidad real son 79% y 96% respectivamente<sup>(23)</sup>. Para el diagnóstico en atención primaria, un ITB  $< 0,8$  o la media de tres ITB  $< 0,9$  tienen un valor predictivo positivo de 95%; un ITB  $> 1,1$  o la media de tres ITB  $> 1$  tiene un valor predictivo negativo de 99% (Clase I Nivel B)<sup>(27)</sup>. El nivel del ITB también se correlaciona con la gravedad de la EAP, con alto riesgo de amputación cuando el ITB es  $< 0,5$ . Generalmente se necesita un cambio del ITB  $> 0,15$  para considerar un empeoramiento de la perfusión de extremidades con el paso del tiempo o una mejoría tras la revascularización<sup>(24)</sup>.

Para determinar el ITB (**Fig. 1**), se necesita el manguito de un esfigmomanómetro de 10-12 cm colocado justo por encima del tobillo y un monitor Doppler portátil (5-10 MHz), para medir la presión de las arterias tibiales anterior y posterior de cada

pie. Normalmente, la presión sistólica del tobillo más elevada se divide por la presión sistólica braquial más elevada, y el resultado es el ITB por pierna. Algunos documentos han descrito mayor sensibilidad para detectar EAP de extremidades inferiores si el numerador del ITB es la presión más baja en las arterias de ambos tobillos<sup>(25)</sup>. Por otra parte, medir el ITB después del ejercicio, permite la detección de más sujetos con EAP de extremidades inferiores con ITB en reposo normal o limítrofe. Se pide al paciente que deambule (normalmente en una cinta andadora a 3,2 km/h y con una pendiente del 10-20%) hasta que empieza la claudicación que le impide seguir deambulando. Una caída del ITB después del ejercicio parece especialmente útil cuando el ITB en reposo es normal pero hay sospecha clínica de EAP<sup>(26)</sup>. Algunos pacientes tienen un ITB  $> 1,4$  relacionado con engrosamiento o calcificación de las arterias, una afección que se observa generalmente en caso de DM, enfermedad renal terminal y en personas de edad avanzada. Además, un número considerable de pacientes con ITB elevado padece enfermedad arterial oclusiva<sup>(27)</sup>.

Las pruebas alternativas, como la medición de la presión sistólica del dedo del pie y el análisis Doppler en forma de onda, son útiles para revelar la presencia de EAP<sup>(27)</sup> (Clase I, Nivel B). Un índice dedo del pie-brazo  $< 0,7$  se considera diagnóstico de EAP de extremidades inferiores.

**Figura 1. Medición del Índice tobillo-brazo.**  
Calculado dividiendo la presión arterial sistólica del tobillo entre la presión arterial sistólica del brazo.



#### 4.2. Ecografía duplex

La ecografía duplex está ampliamente disponible para detectar y diagnosticar las lesiones vasculares. Al principio, con el Doppler de onda continua, las

estenosis graves se identificaban y se cuantificaban principalmente por las velocidades sistólicas máximas. Hoy la ecografía dúplex incluye la ecografía en modo B, Doppler de onda pulsada, Doppler color y Doppler de potencia para detectar y localizar las lesiones vasculares y cuantificar su alcance y su gravedad. Al detectar EAP subclínica, la ecografía dúplex ofrece información relevante sobre la evaluación del riesgo CV. La ecografía en modo B es también una técnica sólida a la hora de medir el grosor íntima-media que se ha estudiado, en mayor medida, en las arterias carótidas y se ha validado en varios estudios epidemiológicos y de intervención como marcador de la carga arteriosclerótica individual y como predictor de morbilidad y mortalidad CV. Además, la ecografía duplex permite realizar una evaluación completa de los distintos lechos vasculares y suele ser el primer paso en el manejo clínico. Las nuevas técnicas como las imágenes del riego sanguíneo o la ecografía tridimensional (3D), así como el uso de los agentes ecográficos de contraste, mejorarán aún más la ecografía duplex.

Varios metaanálisis estiman que la sensibilidad de la ecografía duplex detecta un diámetro angiográfico de estenosis de > 50% a un 85-90%, con una especificidad > 95%<sup>(28,29)</sup>. No se encontraron diferencias significativas entre las lesiones por arriba y por debajo de la rodilla<sup>(30,31)</sup>. En combinación con el ITB, la ecografía duplex ofrece, en la mayoría de los pacientes con EAP de extremidades inferiores, toda la información necesaria para las decisiones sobre el tratamiento, confirma el diagnóstico y ofrece información sobre la gravedad y la localización de la lesión. Las lesiones se localizan con ultrasonografía bidimensional (2D) y cartografía por Doppler en color, aunque el grado de la estenosis normalmente se estima con el análisis Doppler en forma de onda y los cocientes y las velocidades sistólicas máximas. La reproducibilidad interobservador de la ecografía duplex para detectar estenosis > 50% en las arterias de la extremidad inferior es buena, excepto para las arterias pedias<sup>(32,33)</sup>. La ecografía duplex también es muy útil para el seguimiento tras la angioplastia o monitorizar los bypass con injerto<sup>(34,35)</sup>. Su excelente tolerabilidad y la ausencia de exposición a la radiación hacen del método habitualmente elegido para seguimiento. Las dificultades

de la ecografía duplex están relacionadas principalmente con la evaluación de la luz de las arterias altamente calcificadas. En algunos casos (obesidad, interposición de gas), las arterias ilíacas son más difíciles de visualizar y se debe considerar métodos alternativos cuando las imágenes no son óptimas. La principal desventaja de la ecografía dúplex comparada con otras técnicas de imagen (angiografía por sustracción digital, angiografía por tomografía computarizada o angiografía por resonancia magnética), es que no ofrece imágenes arteriales completas como una guía clara, como hacen las otras técnicas. No obstante, a diferencia de las otras técnicas, la ecografía dúplex ofrece información importante sobre la hemodinamia. Una exploración completa con ecografía dúplex de toda la red arterial puede requerir mucho tiempo. Aunque se puede facilitar esquemas o imágenes en conjunto, se suele necesitar otras técnicas de imagen, especialmente cuando se considera el bypass<sup>(36)</sup>. No obstante, incluso en esta situación, la ecografía dúplex puede ser una ayuda importante para determinar la zona más adecuada de anastomosis identificando la porción menos calcificada del vaso<sup>(37)</sup>. La ecografía intravascular se ha propuesto para la caracterización de las placas y para después de la angioplastia, pero su uso habitual en el ámbito clínico requiere más estudios.

### 5. Prueba en una cinta andadora

La prueba en una cinta andadora es una herramienta excelente para obtener información funcional objetiva, principalmente en la distancia de la aparición de los síntomas y la distancia máxima de deambulación. Es útil en pacientes con ITB en reposo limítrofe y síntomas que indican EAP de extremidades inferiores. También puede ayudar a diferenciar la claudicación vascular (con una caída de la presión de la pierna tras el ejercicio) de la neurogénica (la presión de la pierna permanece estable o aumenta). La prueba estandarizada en cinta andadora también se propone para evaluar la eficacia del tratamiento (ejercicios de rehabilitación, tratamiento farmacológico o revascularización) durante el seguimiento. Normalmente, la prueba se realiza en una cinta andadora deambulando a 3,2 km/h con una pendiente del 10%. No obstante, existen muchas variaciones técnicas<sup>(38)</sup>

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

como la introducción de un aumento progresivo en la elevación de la cinta cada 3 min mientras se mantiene una velocidad constante. Se debe supervisar la prueba para observar todos los síntomas que ocurran. Debe evitarse en caso de EAC grave, insuficiencia cardíaca descompensada o importante disfunción motora. Suele estar asociada a la medición del ITB antes y después del ejercicio. Una caída de la presión > 20% inmediatamente después del ejercicio confirma el origen arterial de los síntomas<sup>(39)</sup>. Para los pacientes que no pueden hacer ejercicio en una cinta andadora, se puede optar por pruebas alternativas como las series de flexiones con los pies, con una correlación excelente con la prueba en cinta andadora.

**Tabla 2. Recomendaciones para la prueba en cinta andadora de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores.**

| Recomendaciones   | Clase | Clase |
|---|-------|-------|
| La prueba en cinta andadora debería considerarse para la evaluación objetiva del tratamiento para mejorar los síntomas de pacientes que claudican <sup>(28,40)</sup> .  | Ila   | A     |
| En caso de síntomas típicos o atípicos indicativos de EAP de los miembros inferiores, la prueba en cinta andadora debería considerarse para la confirmación del diagnóstico y/o cuantificación basal de la gravedad funcional <sup>(40)</sup> . | Ila   | B     |

### 6. Angiografía

En el pasado, la angiografía por sustracción digital (ASD) era la técnica de referencia de las imágenes vasculares. Dadas sus características invasivas, se ha visto reemplazada por otros métodos de diagnóstico igual de efectivos y no invasivos, su uso se limita casi exclusivamente durante los procedimientos endovasculares. De hecho, en casi todos los casos las técnicas no invasivas ofrecen buenas imágenes con menos radiación y evitan complicaciones inherentes a la punción arterial, descritas en más del 1% de los casos.

### 7. Angiografía por tomografía computarizada

La introducción de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) ha disminuido el tiempo de examen y ha reducido los artefactos por movimiento y respiración, a la vez que muestra imágenes

de los vasos sanguíneos y los órganos. La angiografía por tomografía computarizada (ATC) no está recomendada para las exploraciones debido a las elevadas dosis de radiación utilizadas, la posible nefrotoxicidad por contraste y la falta de información que demuestre el efecto de cribar mediante TC. Cuando la ATC se utiliza con fines diagnósticos, la nefrotoxicidad se puede limitar minimizando el volumen de los agentes de contraste y asegurando la hidratación adecuada antes y después de la prueba. El beneficio potencial de la acetilcisteína a la hora de limitar la nefrotoxicidad es incierta.

La ATC utilizando la tecnología TCMD ofrece imágenes con alta resolución. En comparación con la ASD, la sensibilidad y especificidad de las oclusiones descritas con las técnicas de detector simple ya alcanzaron un elevado grado de precisión. En un reciente metaanálisis, la sensibilidad y la especificidad de la ATC para detectar estenosis aortoiliaca > 50% fue de 96% y 98% respectivamente<sup>(41)</sup>. El mismo estudio demostró sensibilidad (97%) y especificidad (94%) similares para la región femoropoplítea, en comparación con lo descrito para las arterias por debajo de la rodilla (sensibilidad de 95%, especificidad de 91%)<sup>(41)</sup>. La gran ventaja de la ATC es que mantiene la visualización de las calcificaciones, clips, stents y derivaciones. No obstante, es posible la presencia de artefactos debido al «efecto blooming».

### 8. Angiografía por resonancia magnética

El escáner de alto rendimiento se utiliza durante la angiografía por resonancia magnética (ARM) con un elevado cociente señal/ruido y rápida adquisición de datos. Los estudios morfológicos y funcionales requieren al menos un sistema Tesla 1.0. Para aumentar la resolución, se colocan conductos espirales especiales de superficie por fases directamente contra el cuerpo, lo que origina un campo magnético homogéneo en una amplia zona. Entre las contraindicaciones absolutas se incluyen marcapasos cardíacos, desfibriladores automáticos implantables, neuroestimuladores, implantes cocleares, primer trimestre del embarazo e insuficiencia renal grave (índice de filtración glomerular [IFG] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se han desarrollado marcapasos adecuados para las imágenes por

resonancia magnética (IRM). La claustrofobia, los objetos metálicos extraños y el segundo y el tercer trimestre de embarazo se consideran contraindicaciones relativas.

La ARM puede visualizar, de forma no invasiva, las arterias de las extremidades inferiores incluso en las partes más distales. La resolución de la ARM con contraste de gadolinio alcanza la ASD. En comparación con la ASD, la ARM cuenta con una sensibilidad (93-100%) y una especificidad (93-100%)<sup>(29,42,43)</sup>. Debido a las distintas técnicas (2D y 3D, con o sin gadolinio), los resultados no son tan uniformes como en la ATC, y los estudios que comparan la ARM con la ATC no están disponibles. En comparación directa, la ARM tiene más capacidad de sustituir el diagnóstico de la ASD en pacientes sintomáticos para facilitar la toma de decisiones, sobre todo en el caso de alergia grave. También existen algunas limitaciones al utilizar la ARM en caso de que el paciente tenga marcapasos o implantes metálicos (incluidos los stents) o en pacientes con claustrofobia. Los agentes de contraste con gadolinio no pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal grave (IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La ARM no puede visualizar las calcificaciones arteriales, lo que supone una limitación al elegir el sitio anastomótico para un bypass quirúrgico.

La angiografía por tiempo de vuelo y la angiografía por contraste de fase, sin contraste intravenoso, pueden utilizarse para visualizar el lecho vascular. El desarrollo de las técnicas «Angiosurf» y «Bodysurf»<sup>(44)</sup> han supuesto un avance significativo en el campo de las imágenes. Según se desprende del abordaje ARM «Angiosurf», se puede utilizar un protocolo combinado bastante comprensivo, que consigue una imagen de las arterias de la cabeza, torácicas y periféricas desde las carótidas hasta los tobillos<sup>(44,45)</sup>.

### 9. Otras pruebas

Se pueden utilizar habitualmente muchas otras pruebas no invasivas para localizar las lesiones o para evaluar su efecto en la perfusión de extremidades: medición de la presión segmentaria y registro del volumen del pulso<sup>(46)</sup>, medición del flujo por Doppler (láser), evaluación de la presión transcutá-

nea de oxígeno (TCPO<sub>2</sub>) y pletismografía de oclusión venosa antes y durante la hiperemia reactiva<sup>(47)</sup>.

**Tabla 3. Recomendaciones para los exámenes diagnósticos de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores.**

| Recomendaciones  | Clase | Nivel |
|--|-------|-------|
| Los métodos de evaluación no invasivos como la medición segmentaria de la presión sistólica y el registro del volumen del pulso, la pletismografía, la flujometría por Doppler y la ecografía dúplex están indicados como métodos de primera línea para confirmar y localizar las lesiones por EAP de los miembros inferiores <sup>(46,47)</sup> . | I     | B     |
| La ecografía dúplex y/o ATC y/o ARM están indicadas para localizar las lesiones o enfermedad arterial de los miembros inferiores y considerar las opciones de revascularización <sup>(29,31,34,43)</sup> .   | I     | A     |
| Siempre se deberían analizar los datos de las pruebas de imágenes anatómicas en conjunto con pruebas hemodinámicas antes de tomar una decisión terapéutica.  | I     | C     |

### Tratamiento: normas generales

El tratamiento del paciente debería incluir un tratamiento conservador (cambio en el estilo de vida: Dejar de fumar, ejercicio diario más 30 min/día, IMC normal, dieta mediterránea)<sup>(20,21)</sup> y tratamiento farmacológico (Control de la presión arterial 140/90 mmHg y en paciente con DM y enfermedad renal crónica 130/80 mmHg, reducir lípidos (cLDL < 2.5 mmol/L o 100 mg/dl) con posibilidad que sea < 1.8 mmol/l (< 70 mg/dl), control de la glucosa – (HbA1c) < 7%) y debe decidirse en un debate multidisciplinario. Las intervenciones quirúrgicas o endovasculares se consideran para limitar la claudicación intermitente que afecta el estilo de vida de los pacientes que no responden a tratamientos conservadores, y para la isquemia crítica de los miembros inferiores<sup>(48)</sup>. Todos los pacientes con EAP de miembros inferiores tienen un alto riesgo de sufrir más episodios de ECV y la prevención secundaria general es obligatoria para mejorar el pronóstico.

---

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

### Tratamiento conservador

El objetivo del tratamiento conservador es mejorar los síntomas.

#### 1. Dejar de fumar

El tabaquismo es un factor de riesgo importante en la EAP<sup>(29)</sup>. En la población general, incrementa el riesgo entre 2 y 6 veces<sup>(11)</sup>. Los fumadores actuales que padecen EAP de extremidades inferiores también tienen más probabilidades de sufrir una amputación y más riesgo de complicaciones postoperatorias y mortalidad<sup>(49)</sup>. Se recomienda a los fumadores que dejen el hábito y se les debe ofrecer programas para dejar de fumar. Una terapia de sustitución de nicotina, bupropión o vareniclina puede ayudar a que dejen de fumar los pacientes con alta dependencia a la nicotina, dependencia que se puede estimar con el cuestionario de Fagerström o con biomarcadores como las concentraciones de monóxido de carbono exhaladas<sup>(50)</sup>. Los tres fármacos se pueden utilizar sin problema en pacientes con ECV<sup>(51)</sup>.

#### 2. Ejercicio

En pacientes con EAP de extremidades inferiores, la terapia de entrenamiento es eficaz para mejorar los síntomas y aumentar la capacidad de practicar ejercicio físico. En un metaanálisis<sup>(75)</sup> que incluía datos de 1.200 participantes con dolor estable en las piernas, el ejercicio, en comparación con el cuidado normal o placebo, mejoró significativamente el tiempo máximo de marcha, con una mejora general en la capacidad de deambular de 50-200%. Las distancias recorridas también mejoraron significativamente. Se observaron mejoras durante hasta 2 años. Las mejores pruebas provienen de estudios con un corto periodo de entrenamiento regular e intensivo supervisado<sup>(52)</sup>. En un metaanálisis de ocho ensayos con sólo 319 pacientes, la terapia de ejercicio supervisado mostró diferencias clínicas relevantes y estadísticamente significativas en la mejora de la distancia de deambulación máxima con la cinta andadora en comparación con los regímenes de terapia de ejercicio no supervisada (una media de +150 m)<sup>(53)</sup>. En general, el programa de entrenamiento dura 3 meses, con tres sesiones por semana. La intensidad del entrenamiento en la cinta andadora aumenta con el paso del tiempo,

po, y la sesión dura de 30 a 60 min<sup>(54)</sup>. A pesar de que no se observaron cambios significativos en las máximas mediciones CV a las 12 semanas de hacer ejercicio, en un pequeño ensayo aleatorizado<sup>(55)</sup> que compara la terapia de ejercicio supervisado con el cuidado normal, los pacientes con terapia de ejercicio supervisado fueron más eficaces en cumplir con las exigencias circulatorias y respiratorias del ejercicio.

Las personas con EAP de extremidades inferiores deben realizar ejercicio como una forma de tratamiento. Cualquier tipo de ejercicio regular debería continuarse tras completar el programa de entrenamiento intensivo. Caminar a diario o realizar series repetidas levantando los talones o flexionando las rodillas son posibilidades reales<sup>(56)</sup>. Se han propuesto otros programas de entrenamiento, pero su eficacia no está tan bien documentada. En un ensayo piloto, el ejercicio dinámico del brazo se siguió de una mejora similar (sin dolor y distancia máxima de deambulación) a la observada con la cinta andadora<sup>(57)</sup>. Hay limitaciones obvias para la terapia de entrenamiento como las enfermedades musculares, articulares o neurológicas. Las enfermedades cardíacas o pulmonares pueden reducir la capacidad de conseguir un nivel de entrenamiento suficiente para alcanzar resultados positivos. Junto con los aspectos prácticos, como la dificultad para acudir a las sesiones o el rechazo de un entrenamiento continuo, los resultados en el ámbito clínico frecuentemente han sido peores que en los ensayos. Los pacientes con Fontaine tipo IV no deberían someterse a ejercicios regularmente.

#### Tratamiento farmacológico

Varios enfoques farmacológicos aumentan la distancia de deambulación de los pacientes con claudicación intermitente. No obstante, no suele haber documentación objetiva de tal efecto o suele ser escasa. En cuanto a la mejora de la distancia caminada, los beneficios, si los hay, son generalmente de carácter leve a moderado, con intervalos de confianza amplios. Los mecanismos de acción también difieren y suelen ser poco claros. Los fármacos con las mejores pruebas de eficacia se tratan resumidamente a continuación. De ellos, los fármacos mejor documentados son el cilostazol y el naftidrofurilo.

### 1. Fármacos reductores de lípidos

Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad, episodios CV y enfermedad vascular cerebral en pacientes con EAP con y sin EAC. En el Estudio Health Protection, 6.748 participantes tenían EAP, en el seguimiento a 5 años, la simvastatina logró reducción relativa significativa de 19% y reducción absoluta de 6,3% en los episodios CV más graves independientemente de la edad, sexo o las concentraciones séricas de lípidos<sup>(58)</sup>. Todos los pacientes con EAP deben reducir el cLDL sérico a < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) y de forma óptima a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción del cLDL 50% cuando no se pueda alcanzar las cifras objetivo<sup>(20,21)</sup>.

Además de las pruebas que indican que las estatinas mejoran el pronóstico CV de los pacientes con EAP de extremidades inferiores, varios estudios han descrito efectos preliminares positivos de las estatinas en la claudicación intermitente<sup>(59)</sup>. El aumento de la distancia máxima recorrida varió, de 50 a 100 m. En un metaanálisis, la estimación del efecto conjunto estuvo a favor de los agentes reductores de lípidos, con un incremento relevante en la máxima distancia recorrida de 163 m<sup>(59)</sup>.

### 2. Fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos

El metaanálisis de la Antithrombotic Trialists' Collaboration combinó la información de 42 estudios aleatorizados en 9.706 pacientes con claudicación intermitente, angioplastia o cirugía de revascularización arterial periférica. Durante el seguimiento, la incidencia de muerte vascular, infarto del miocardio no mortal y enfermedad vascular cerebral no mortal, se vieron significativamente reducidas en 23%, con el uso de fármacos antiplaquetarios<sup>(60)</sup>. El ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (75-150 mg al día) fue al menos tan eficaz como en dosis diarias más altas. La eficacia del clopidogrel comparado con el AAS se estudió en el ensayo aleatorizado CAPRIE, que incluía un subgrupo de 6.452 pacientes con EAP de extremidades inferiores<sup>(61)</sup>. A los 1,9 años de seguimiento, la incidencia anual combinada de muerte vascular, infarto de miocardio no mortal y enfermedad vascular cerebral no mortal en el grupo con EAP de extremidades inferiores era de 3,7% y 4,9%, respectivamente, en los grupos sometidos a clopido-

grel y AAS, con una reducción significativa del 23,8% con clopidogrel. Estos beneficios fueron mayores en los pacientes con EAC o ACV incluidos. Los pequeños beneficios de la terapia antiplaquetaria dual no justifican su recomendación para pacientes con EAP debido al alto riesgo de hemorragia<sup>(62,63)</sup>.

El uso de fármacos antiplaquetarios está indicado en pacientes con EAP de extremidades inferiores para mejorar la supervivencia libre de episodios. En cambio, los datos sobre los beneficios potenciales de los fármacos antiplaquetarios para mejorar los síntomas clínicos son escasos. En un reciente metaanálisis<sup>(59)</sup>, se agruparon los datos de los estudios que evaluaron cinco fármacos (ticlopidina, cloricromeno, mesoglicano, indobufeno y defibrotida), con un aumento significativo en la máxima distancia recorrida de 59 m. Los datos disponibles son demasiado dispares para llegar a una conclusión.

### 3. Fármacos antihipertensivos

Las cifras de presión arterial deben ser controladas adecuadamente según las actuales Guías de la ESC/Sociedad Europea de Hipertensión<sup>(64)</sup>. En general, se recomienda una presión arterial objetivo 140/90 mmHg, y 130/80 mmHg en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica. No obstante, el último objetivo se ha refutado recientemente<sup>(65)</sup>. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado un efecto beneficioso que va más allá de la disminución de la presión arterial en el grupo de riesgo alto. En el ensayo HOPE, el tratamiento con el IECA ramipril redujo significativamente los eventos cardiovasculares en 25%, en pacientes con EAP sintomática, sin fracción de eyección baja conocida o insuficiencia cardíaca<sup>(66)</sup>. El ensayo ONTARGET reveló que el telmisartán era equivalente al ramipril en estos pacientes<sup>(67)</sup>. Por otra parte, un metaanálisis de 11 estudios controlados, concluyó que los bloqueadores beta no afectan negativamente la capacidad de deambulación o los síntomas de claudicación intermitente en pacientes con EAP de extremidades inferiores de leve a moderada<sup>(68)</sup>. Tras 32 meses de seguimiento en 490 pacientes con EAP y antecedentes de infarto de miocardio, se vio que los bloqueadores beta causaron un importante descenso relativo de

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

casi el 53% en la aparición de nuevos episodios coronarios<sup>(43)</sup>. Según las guías de la ESC, teniendo en cuenta los efectos cardioprotectores en el entorno perioperatorio de un régimen de bloqueo beta en dosis bajas, los bloqueadores beta están recomendados para pacientes que tienen programada una cirugía vascular<sup>(69)</sup>.

En una reciente revisión, los fármacos antihipertensivos no varían unos de otros en lo que a su efecto en la claudicación intermitente se refiere<sup>(70)</sup>. Sin embargo, según un reciente metaanálisis de cuatro estudios, los beneficios del IECA en la distancia recorrida a pie son inciertos y la principal expectativa de indicar este tipo de fármaco reside en la mejora pronóstica general de estos pacientes<sup>(71)</sup>. De forma relevante, los bloqueadores beta no tienen un efecto negativo en la claudicación<sup>(72,73)</sup>.

**Tabla 4. Recomendaciones para pacientes con Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores: Tratamiento General.**

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Se debe recomendar a todos los pacientes fumadores con EAP que abandonen el hábito <sup>(45)</sup> .  | I     | B     |
| Se debe reducir el cLDL de todos los pacientes con EAP a < 2.5 mmol/l (100 mg/dl) y de forma óptima a < 1.8 mmol/l (70 mg/dl) o al menos el 50% cuando no se pueda alcanzar el nivel objetivo.  | I     | C     |
| La presión arterial de todos los pacientes con EAP debería estar controlada a ≤ 140/90 mmHg <sup>(64)</sup> .   | I     | A     |
| Los bloqueadores beta no están contraindicados en pacientes con EAP de los miembros inferiores y deberían considerarse en el caso de enfermedad concomitante de las arterias coronarias y/o insuficiencia cardíaca <sup>(69,74)</sup> . | Ila   | B     |
| La terapia antiplaquetaria está recomendada para pacientes con EAP sintomática <sup>(60)</sup> .  | I     | C     |
| La concentración de HbA1c en pacientes con EAP y Diabetes debería mantenerse en ≤ 6.5%.   | I     | C     |
| Para pacientes con EAP, se recomienda un enfoque multidisciplinario para establecer la estrategia de tratamiento.   | I     | C     |

### 4. Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III. En un análisis conjunto de nueve ensayos (1.258 pacientes) en el que se compara con placebo<sup>(75)</sup>, se observó una mejoría absoluta de +42,1 m ( $p < 0,001$ ) durante un seguimiento medio de 20 semanas. En otro metaanálisis<sup>(82)</sup>, la distancia máxima recorrida aumentó un promedio de 36 m con 50 mg/día de cilostazol y casi el doble (70 m) con la dosis de 100 mg. La mejora en la calidad de vida también se ha descrito en pacientes que claudican<sup>(76)</sup>. Debido a sus propiedades farmacológicas, no se debe administrar en caso de insuficiencia cardíaca. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, mareo y palpitaciones.

### 5. Naftidrofurilo

El naftidrofurilo está disponible en Europa desde hace varios años. Es un antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 2 que reduce la cantidad de eritrocitos y la agregación plaquetaria. Se examinó la eficacia del naftidrofurilo en un metaanálisis con cinco estudios que incluyeron 888 pacientes: la distancia recorrida a pie, sin dolor aumentó significativamente en 26% frente al placebo<sup>(77)</sup>. Un reciente análisis Cochrane<sup>(78)</sup> ha confirmado este efecto positivo en la claudicación intermitente. La calidad de vida mejoró también con el tratamiento con naftidrofurilo<sup>(79)</sup>. Leves trastornos gastrointestinales es el efecto secundario observado con más frecuencia.

### 6. Pentoxifilina

Este inhibidor de la fosfodiesterasa es uno de los primeros fármacos que demostró que mejoran la deformidad de los glóbulos blancos y rojos y, como consecuencia, disminuyen la viscosidad de la sangre. En un reciente metaanálisis<sup>(59)</sup> en el que participaron 788 pacientes, se documentó un aumento significativo de la máxima distancia recorrida (+59 m).

### 7. Carnitina y propionil-L-carnitina

Es probable que estos fármacos afecten al metabolismo del músculo isquémico. En dos ensayos multicéntricos<sup>(80,81)</sup>, el propionil L-carnitina mejoró la distancia recorrida a pie y la calidad de vida más que el placebo. Se espera que los

ensayos adicionales evalúen su eficacia en grupos amplios de pacientes.

### 8. Buflomedil

El buflomedil puede causar inhibición de la agregación plaquetaria y mejorar la deformación de los glóbulos rojos; también tiene efectos adrenolíticos 1 y 2. En un reciente estudio controlado con placebo y 2.078 pacientes<sup>(82)</sup>, se demostró mejoría sintomática significativa. No obstante, en un reciente metaanálisis<sup>(83)</sup> se ha calificado éstos resultados como «moderadamente» positivos, con cierto grado de sesgo en la publicación. La franja terapéutica de las dosis es estrecha, con riesgo de convulsiones<sup>(84)</sup>. Recientemente, algunos países europeos han retirado del mercado el buflomedil por los potenciales efectos adversos importantes y las dudas sobre sus beneficios.

### 9. Otros tratamientos

Otros agentes farmacológicos evaluados son el inositol, los proteoglicanos y las prostaglandinas. Aunque se observan resultados positivos, se precisa de confirmación ulterior. Un reciente metaanálisis no ha mostrado mejora significativa en la distancia recorrida a pie con el uso de ginkgo biloba<sup>(85)</sup>. La compresión neumática intermitente puede ser un tratamiento relevante de la EAP de extremidades inferiores sintomática. En una revisión<sup>(86)</sup>, se describieron datos concordantes en varios estudios que mostraban un aumento en el flujo (13-240%) en las arterias poplíteas o infrageniculares. El dolor en reposo y la distancia recorrida a pie también mejoraron. En un pequeño ensayo aleatorizado reciente, en el que se comparó un dispositivo portátil para compresión neumática intermitente con el mejor tratamiento médico, la distancia máxima recorrida a pie mejoró en 50% (90 m)<sup>(87)</sup>.

### Tratamiento endovascular

La revascularización endovascular para el tratamiento de pacientes con EAP de miembros inferiores ha evolucionado rápidamente durante la última década, y ahora se puede ofrecer como una opción de tratamiento menos invasiva, a un mayor número de pacientes. Cada vez son más los centros a favor de un primer abordaje endovascular en éstos pacientes, debido a la baja morbilidad y mortalidad

en comparación con la cirugía vascular, reservando ésta última en caso de fracaso. La estrategia de tratamiento óptima entre la intervención endovascular y la quirúrgica se debate con frecuencia debido a la falta de estudios controlados, con poder estadístico. Asimismo, debido al rápido desarrollo, es difícil llevar a cabo una evaluación exhaustiva de las nuevas opciones de tratamiento endovascular en estudios clínicos diseñados adecuadamente. Otro problema es la falta de definiciones uniformes sobre el objetivo, lo que hace que la comparación directa entre los estudios resulte difícil<sup>(88)</sup>.

La selección de la estrategia de revascularización más adecuada debe determinarse en función de cada caso, en un centro vascular especializado, en estrecha colaboración con un especialista endovascular y un cirujano vascular. Las principales puntos que tener en cuenta son la idoneidad de las características anatómicas (**Tabla 5**), las comorbilidades, la disponibilidad, la experiencia local y las preferencias del paciente.

Aunque la revascularización está indicada en pacientes con isquemia crítica de las extremidades, las pruebas del beneficio del tratamiento endovascular, a largo plazo, sobre el ejercicio supervisado y el mejor tratamiento médico, no son concluyentes, sobre todo en pacientes con claudicación de leve a moderado<sup>(89)</sup>. No obstante, los avances en el tratamiento endovascular en EAP de las extremidades inferiores han llevado a muchos médicos a considerar indicaciones menos convencionales para la intervención percutánea. La revascularización endovascular también está indicada en pacientes con claudicación limitante del estilo de vida, cuando las características clínicas indican una probabilidad razonable de mejoría sintomática con respuesta inadecuada a la terapia conservadora, en las lesiones aortoiliacas aún sin tratamiento conservador inicial extensivo.

El principal contratiempo de las intervenciones endovasculares en comparación con la cirugía, es la menor permeabilidad del vaso a largo plazo. La permeabilidad primaria tras la angioplastia es mayor en lesiones de la arteria iliaca común y menor a nivel distal, con presencia de lesiones

**ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES.  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

múltiples y difusas, con una permeabilidad de mala calidad, con diabetes e insuficiencia renal. Actualmente no hay un método establecido, además de la implantación de stents, para mejorar al menos la permeabilidad intermedia de la angioplastia. El uso de los balones liberadores de fármacos parece prometedor; no obstante, los escasos datos actuales no justifican su recomendación.

En general, las intervenciones endovasculares no están indicadas como terapia profiláctica en

pacientes asintomáticos. Los pacientes sometidos a revascularización endovascular por claudicación o isquemia crítica de las extremidades deben inscribirse en un programa de vigilancia clínica.

Los objetivos principales de la implantación de stents son: a) mejorar un resultado primario insuficiente (estenosis residual, retroceso elástico, disección que limite el flujo), y b) mejorar la permeabilidad a largo plazo. La implantación de stents generalmente debe evitarse en zonas de pliegues (articulaciones de rodillas y caderas), aunque recientemente se han desarrollado stents especiales. La implantación de stents debe evitarse en un segmento apto como posible zona de implantación de un bypass.

Tabla 5. Clasificación de la lesión según el *TransAtlantic Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) (Norgren et al)*.

| Tipo de Lesión | Descripción  |
|----------------|--|
| <b>Tipo A</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis unilateral o bilateral de AIC (Arteria Iliaca Común).</li> <li>• Estenosis de la AIE (Arteria Iliaca Externa) unilateral o bilateral pequeña y corta (<math>\leq 3</math> cm).</li> </ul>   |
| <b>Tipo B</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis corta (<math>\leq 3</math> cm) de la aorta infrarrenal</li> <li>• Oclusión de la AIC unilat.</li> <li>• Estenosis simple o múltiple de 3-10 cm que afecta a AIE pero no se extiende a la AFC (Arteria Femoral Común).</li> <li>• Oclusión de la AIE unilateral que no afecta a los orígenes de la Iliaca interna o la AFC.</li> </ul>   |
| <b>Tipo C</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión de la AIC bilateral.</li> <li>• Estenosis de la EIA bilateral de 3-10 cm que no se extiende a AFC.</li> <li>• Estenosis de la EIA unilateral que se extiende a la AFC.</li> <li>• Oclusión de la EIA unilateral que afecta al origen de la iliaca interna y de la AFC.</li> <li>• Oclusión de la EIA unilateral calcificada con o sin afeción de los orígenes de a AI interna o la AFC.</li> </ul>   |
| <b>Tipo D</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión infrarrenal aortoiliaca.</li> <li>• Enfermedad difusa que afecta a Ao y ambas arterias ilíacas y requiere tratamiento.</li> <li>• Estenosis múltiple difusa que afecta a la AIE, AFC y AIC, unilateral.</li> <li>• Oclusiones unilaterales tanto d AIC como de AI.</li> <li>• Oclusiones bilaterales de la AIE.</li> <li>• Estenosis iliaca en pacientes con AAA (Aneurisma Aorta Abdominal) que requieren tratamiento no aptos para endoinjerto.</li> <li>• Otras lesiones que requieran cirugía abierta aórtica o iliaca.</li> </ul> |

| Lesiones poplíteas-femorales |  |
|------------------------------|--|
| Tipo de Lesión               | Descripción  |
| <b>Tipo A</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis simple <math>\leq 10</math> cm de longitud.</li> <li>• Oclusión simple <math>\leq 5</math> cm de longitud.</li> </ul>   |
| <b>Tipo B</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones múltiples (estenosis u oclusiones), cada una <math>\leq 5</math> cm.</li> <li>• Estenosis simple u oclusión <math>\leq 15</math> cm que no afecta a la arteria poplítea infrageniculada.</li> <li>• Lesiones simples o múltiples en ausencia de vasos tibiales continuos para mejorar el tracto de entrada de un bypass distal.</li> <li>• Oclusión muy calcificada <math>\leq 5</math> cm de longitud</li> <li>• Estenosis poplíteas simple.</li> </ul> |
| <b>Tipo C</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis múltiple u oclusiones <math>&gt; 15</math> cm con o sin mucha calcificación.</li> <li>• Estenosis u oclusiones recurrentes que necesitan tratamiento de dos intervenciones endovasculares.</li> </ul>   |
| <b>Tipo D</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión total crónica de AFC o AFS (Arteria Femoral Superficial) (<math>&gt; 20</math> cm y que afecte a la arteria poplíteas).</li> <li>• Oclusión total crónica de la arteria poplíteas y los vasos próximos de trifurcación.</li> </ul>   |

**1. Segmento Aortoiliaco**

La enfermedad arteriosclerótica obstructiva de la aorta distal y las arterias ilíacas se trata preferiblemente con técnicas endovasculares y se puede recomendar como primera opción para todas las lesiones aortoiliaco de la clasificación TASC tipo A-C.

**Tabla 6. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones aortoiliacas**

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Cuando la revascularización está indicada, se recomienda una estrategia endovascular como primera opción en todas las lesiones aortoiliacas TASC tipo A-C.                    | I     | C     |
| En manos de un equipo con experiencia, se puede considerar un abordaje endovascular primario en las lesiones aortoiliacas TASC tipo D en pacientes con comorbilidades graves. | IIb   | C     |
| Se puede considerar la implantación primaria de stents en vez de implantación de stents condicionales para las lesiones aortoiliacas.   | IIb   | C     |

La baja morbilidad y mortalidad, así como la tasa de éxito de la técnica > 90%, justifican el abordaje endovascular como primera opción. En centros con experiencia, las lesiones TASC tipo D también se tratan primariamente por vía percutánea. La principal limitación para recomendar la estrategia endovascular como primera opción, es la escasa información científica disponible.

El único ensayo aleatorizado que compara la implantación primaria de stents, con la implantación de stent condicional en caso de gradiente de presión persistente tras angioplastia sola, no demostró ningún beneficio de la implantación primaria de stents<sup>(90)</sup>. Según se desprende de anteriores metaanálisis, la implantación de stents puede estar recomendada como terapia primaria para oclusiones y estenosis ilíacas comunes y externas<sup>(103)</sup>. Los índices de permeabilidad con la implantación de stents en las arterias ilíacas se comparan favorablemente con los de la revascularización quirúrgica<sup>(91)</sup>.

La opción de escoger stents expansibles por balón frente a stents autoexpansibles principalmente se determina por la preferencia del operador. Las principales ventajas de los stents expansibles por balón son la mayor fuerza radial y la implantación

más precisa, que es especialmente importante en las lesiones en bifurcación<sup>(92)</sup>. En la arteria ilíaca externa (AIE), se prefiere una estrategia de implantación de stents primaria utilizando los autoexpansibles en lugar de stents condicionales, debido al menor riesgo de disección y retroceso elástico. En caso de duda sobre la importancia hemodinámica de las lesiones ilíacas limítrofes en su morfología, se debería medir los gradientes de presión en reposo y con hiperemia inducida<sup>(93)</sup>.

## 2. Segmento Femoropoplíteo

Uno de los principales problemas que hay con el tratamiento endovascular en este segmento es la elevada prevalencia de enfermedad difusa. Además, distintas fuerzas mecánicas actúan sobre la arteria femoral superficial. Esta arteria se deforma repetidamente en múltiples direcciones por los movimientos de la pierna. Sin embargo, la elevada tasa de éxito de la técnica debida a los desarrollos técnicos y a la gran experiencia del operador, en combinación con el bajo riesgo, hacen del tratamiento endovascular la opción preferida incluso en lesiones femoropoplíteas largas y complejas.

El panorama del tratamiento endovascular de la enfermedad femoropoplíteo ha cambiado por completo con el desarrollo de stents autoexpansibles de nitinol. La estrategia anterior consistía en utilizar stents como opción de tratamiento sólo en caso de fracaso inicial con angioplastia transluminal percutánea (ATP) o recurrencia tardía. No obstante, según un elevado número de estudios aleatorizados, la implantación primaria de stents de nitinol puede recomendarse como la primera línea de tratamiento de las lesiones de la arteria femoral superficial de longitud intermedia debido a la mejoría de la permeabilidad intermedia<sup>(94,95)</sup>. La tasa de reestenosis después de 1-2 años es 20-30% más baja tras la implantación de stents primarios en comparación con la angioplastia.

La decisión de colocar un stent en la arteria femoral superficial se basa principalmente en la indicación clínica de revascularización, la longitud y complejidad de la lesión. En caso de isquemia crítica de las extremidades, la implantación de stents puede aplicarse más liberalmente para salvar

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

la extremidad y curar la úlcera. En el pasado, había gran preocupación por las fracturas del stent. Se han identificado varios factores de riesgo de fractura del stent como: cantidad y longitud de los stents implantados, stents solapados, cantidad de calcificación y técnica de despliegue<sup>(96)</sup>. La mayor resistencia a las fracturas de los stents de última generación en combinación con la producción de stents de nitinol largos (hasta 20 cm de longitud), amplía las posibilidades de tratamientos endovasculares seguros en caso de lesiones más difíciles y complejas.

La reestenosis del stent es el principal contratiempo de la implantación de stents. Hasta la fecha no hay pruebas que confirmen que el diseño del stent influya en la tasa de reestenosis. Una angioplastia aislada con balón de las lesiones por reestenosis tiene un índice de fracaso muy elevado. Se han estudiado otras modalidades de tratamiento, pero no hay ningún ensayo aleatorizado en pacientes con reestenosis del stent que confirme que una técnica es mejor que otra. Algunos estudios han investigado los stents liberadores de fármacos en la arteria femoral superficial, y hasta la fecha no se ha observado ninguna ventaja en comparación con stents de nitinol de metal sin recubrir<sup>(97)</sup>. Los primeros estudios con balones liberadores de fármacos en las arterias femoropoplíteas demostraron una mejora en los índices de permeabilidad a corto plazo en comparación con la simple angioplastia con balón<sup>(98)</sup>. Los stents recubiertos (injertos con stent) son una opción posible para el tratamiento de las lesiones complejas de la arteria femoral superficial, con resultados comparables a los de la cirugía de revascularización femoropoplítea protésica por encima de la rodilla<sup>(99)</sup>.

### 3. Arterias Infrapoplíteas

La mayoría de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades tiene enfermedad multisegmental que afecta las arterias infrapoplíteas. Por lo tanto, salvar la extremidad es la indicación primaria para el tratamiento endovascular de las lesiones infrapoplíteas, aunque la angioplastia de estas arterias no suele estar indicada en pacientes con claudicación intermitente. Cada vez hay más pruebas que avalan la recomendación de hacer una angioplastia

Tabla 7. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones femoropoplítea

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Cuando la revascularización está indicada, se recomienda una estrategia endovascular como primera opción en todas las lesiones femoropoplíteas TASC tipo A-C.                       | I     | C     |
| Se debería considerar implantación primaria de stent en las lesiones femoropoplíteas TASC tipo B.   | Ila   | A     |
| Se puede considerar un abordaje endovascular primaria en las lesiones TASC tipo D si el paciente tiene comorbilidades graves y está disponible un intervencionista con experiencia. | Ilb   | C     |

a pacientes con isquemia crítica de las extremidades en quienes al menos se pueda restablecer el flujo en línea recta hasta el pie, en una arteria del tercio medio de la pierna, según el angiograma preintervencional y siempre y cuando estemos ante un caso con comorbilidades graves<sup>(100)</sup>.

La ATP primaria sigue siendo el tratamiento de elección, ya que ofrece resultados clínicos aceptables y el costo del procedimiento es bajo<sup>(101)</sup>. La tasa de extremidades salvadas es definitivamente más alta que la de permeabilidad angiográfica después de una intervención inicialmente exitosa por debajo de la rodilla. Por lo tanto, la permeabilidad a largo plazo no es obligatoria en pacientes con isquemia crítica de las extremidades con mejoría clínica persistente. La implantación de stents en los vasos infrapoplíteos suele reservarse para casos en que los resultados distan de ser óptimos tras la ATP. El uso de stents liberadores de fármacos está asociado a tasas de reestenosis favorables<sup>(294)</sup>; el stent liberador de sirolimus expansible por balón está aprobado en Europa para esta indicación.

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía vascular ofrece distintas técnicas de revascularización para la isquemia de las extremidades inferiores. La cirugía de revascularización ofrece el abordaje quirúrgico más común para la

Tabla 8. Recomendaciones para la revascularización de pacientes con lesiones Infrapoplíteas

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Cuando se indica revascularización en el segmento infrapoplíteo se debería considerar la estrategia endovascular como primera opción            | IIa   | C     |
| En las lesiones infrapoplíteas, la angioplastia es la técnica preferida y la implantación debería considerarse solo en caso de ATP insuficiente | IIa   | C     |

enfermedad oclusiva difusa y crea nuevos conductos siguiendo las rutas anatómicas o extraanatómicas. En algunos casos, la endarterectomía local con o sin implantación de parches, puede restaurar la perfusión sanguínea. Se pueden utilizar distintos materiales de injerto. Los injertos autólogos en la vena o la arteria son las mejores opciones, pero no siempre están disponibles o no son aplicables. En estos casos, se consideran los injertos protésicos. Los homoinjertos representan la tercera opción para la sustitución vascular, especialmente en caso de complicaciones infecciosas. Los pacientes con necrosis extensa o gangrena infecciosa, así como los no ambulatorios, pueden verse favorecidos de la amputación primaria. La amputación es el último paso quirúrgico para resolver la isquemia irreversible de las extremidades, y permite que el paciente se recupere con rehabilitación y prótesis. En pacientes críticos, la analgesia adecuada y otras medidas de apoyo pueden ser también la mejor opción. Se pueden considerar otras opciones quirúrgicas adyuvantes. La reconstrucción de la piel es útil para cubrir extensas zonas de tejido perdido. El uso de la simpatectomía lumbar es polémico y no está respaldado por pruebas.

### 1.- Enfermedad aortoiliaca

El bypass aortoiliaco o bifemoral suele recomendarse para la enfermedad aortoiliaca difusa. En algunos casos, cuando el abordaje abdominal es arriesgado, puede considerarse el retroperitoneal modificado o el bypass unilateral con cruce femorofemoral. Otras alternativas quirúrgicas extra anatómicas son los bypass axilo(bi)femorales o torácico(bi)femorales. La estrategia quirúrgica depende del sitio de la lesión y de las posibilidades técnicas. En comparación con el bypass aortofemoral, los bypass extraanatómicos presentan peores índices de permeabilidad y más riesgo de complicaciones.

Los índices primarios de permeabilidad de un bypass aortobifemoral, a los 10 años, está entre 80 y 90%<sup>(102)</sup>.

### 2.- Enfermedad infrainguinal

Cuando la enfermedad infrainguinal es la causa de la claudicación, la conveniencia de la intervención se debate más que con la enfermedad aortoiliaca, en función del nivel de los síntomas, la calidad de la arteria femoral profunda y sus colaterales, así como el estado hemodinámico local. En caso de isquemia crítica de las extremidades, cualquier vaso permeable próximo, como las arterias femorales comunes, ilíacas o las superficiales, las arterias femorales profundas y arterias poplíteas, pueden servir como vaso de entrada para la reconstrucción arterial distal. Los injertos autólogos de vena (injerto de vena reverso o in situ o la vena safena contralateral), ofrecen los mejores resultados en cuanto a permeabilidad<sup>(103)</sup>. Los injertos protésicos pueden utilizarse si la vena autóloga no está disponible. Se describen resultados contradictorios sobre la utilidad de los manguitos de las venas para mejorar la permeabilidad del injerto<sup>(104,105)</sup>. En un reciente metaanálisis<sup>(106)</sup> que contó con datos de siete ensayos contemporáneos (1.521 pacientes), comparó el dacrón con los bypass femoropoplíteos de politetrafluoroetileno, los índices primarios de permeabilidad acumulados fueron similares a los 3 años (60,2% y 53,8%, respectivamente) y a los 5 años (49,2% frente a 38,4%). Agrupando los tres estudios que incluyeron exclusivamente bypass femoropoplíteo por encima de la rodilla, se vio un menor riesgo de oclusión primaria con los injertos de dacrón (HR = 0,71 frente a politetrafluoroetileno; p = 0,003), aunque todavía es pronto y hay que esperar resultados a largo plazo. Los datos conjuntos y ponderados para los índices primarios de permeabilidad a 1, 3 y 5 años para bypass fémoro distal

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

(tibial o pedio) son, respectivamente, 85%, 80% y 70% para el bypass venoso y del 70%, 35% y 25% con el injerto protésico. En un ensayo con injertos por encima de la rodilla, los índices primarios de permeabilidad secundarios a los 4 años fueron significativamente mejores con el uso de la vena safena (73% y 90%, respectivamente) en comparación con el politetrafluoroetileno (ambos 47%;  $p < 0,05$ ) y dacrón (54% y 60%; ambos,  $p < 0,01$ ). Dos ensayos que compararon los injertos inversos o in situ de vena safena en la arteria poplítea por encima y por debajo de la rodilla no fueron, en lo que a permeabilidad primaria y secundaria y supervivencia se refiere, muy distintos de los de un miembro intacto. Tres ensayos que compararon el politetrafluoroetileno con la vena umbilical humana obtuvieron índices de permeabilidad secundarios significativamente más elevados con esta<sup>(107)</sup>. Al comparar los injertos de politetrafluoroetileno con y sin un manguito de la vena, no se observó ninguna diferencia en los injertos por encima de la rodilla. No obstante, la permeabilidad primaria para el bypass por debajo de la rodilla fue mayor con una prótesis de politetrafluoroetileno con bypass en el manguito venoso al cabo de 2 años<sup>(103,108)</sup>. Sólo un ensayo aleatorizado ha comparado la angioplastia con el bypass infrainguinal. En el ensayo BASIL (Bypass frente a Angioplastia contra isquemia grave de la pierna), en 452 pacientes con isquemia grave de las extremidades debido a enfermedad infrainguinal, sometidos a angioplastia o bypass infrainguinal. El objetivo primario fue la supervivencia sin amputación. Los puntos finales secundarios incluían mortalidad por todas las causas, morbilidad, reintervención, calidad de vida y gastos de hospital<sup>(109)</sup>. La mortalidad al cabo de 30 días fue similar en ambos grupos (5% para cirugía y 3% para angioplastia). No obstante, la cirugía se asoció a mayor morbilidad (57% frente a 41%), principalmente debido a infarto de miocardio e infección de la herida. Además, la cirugía era más costosa durante el primer año, debido a la estancia más larga en el hospital. La supervivencia sin amputaciones a los 6 meses fue similar con ambas estrategias. Los pacientes a los que se practicó angioplastia presentaron mayor índice de fracasos (20% vs 3% al primer año), lo que resultó en mayores índices de reintervención (27% frente a 17%). Estos resultados

indican que la revascularización quirúrgica es superior a la angioplastia en pacientes con venas de buena calidad para un bypass. Publicaciones recientes, con periodos de seguimiento más largo (3 años)<sup>(92)</sup>, indican que no hubo diferencia significativa en la supervivencia sin amputaciones o general entre las dos estrategias. No obstante, para los pacientes que sobrevivieron durante al menos 2 años, la estrategia de revascularización con cirugía como primera opción, se asoció a aumento significativo en la supervivencia total posterior con tendencia a la mejora en la supervivencia sin amputación. Un ensayo que compara la implantación de stents con bypass protésico femoral por encima de la rodilla, no encontró ninguna diferencia en los índices primarios y secundarios de permeabilidad a los 12 meses<sup>(99)</sup>. Se necesitan más ensayos que comparen la implantación de stents infrainguinales con la cirugía.

Otra reconstrucción quirúrgica infrainguinal es la profundoplastia, la corrección de la estenosis en el origen de la arteria femoral profunda. Puede considerarse como un procedimiento de tracto de entrada, en vez de un bypass distal, en presencia de una entrada proximal excelente, estenosis  $> 50\%$  en el tercio proximal de la arteria femoral profunda y flujo colateral excelente en los vasos tibiales. La amputación secundaria debe realizarse cuando la revascularización ha fracasado y la reintervención ya no es posible o cuando la extremidad sigue deteriorándose por infección o necrosis, a pesar de un injerto permeable. Los objetivos de la amputación secundaria son: alivio del dolor isquémico, eliminación completa de los tejidos infectados, enfermos o necróticos y fabricación de un muñón adecuado para la deambulación con prótesis.

**Tabla 9. Recomendaciones para la revascularización quirúrgica de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores**

| Recomendaciones  | Clase | Nivel |
|--|-------|-------|
| Cuando se considera la cirugía para revascularizar lesiones infrailíacas, la vena safena autóloga es el injerto de elección <sup>(103,110)</sup> . | I     | A     |

### 3. Vigilancia

Tras cualquier procedimiento de revascularización debe llevarse a cabo la vigilancia clínica que incluye: evaluación clínica y seguimiento de la presión del tobillo. Aunque no existe un protocolo de vigilancia consensuado, la monitorización regular de la extremidad revascularizada puede permitir una pronta intervención profiláctica (p. ej., reparación de un bypass arterial con alto riesgo de oclusión según ecografía dúplex) y mejorar la permeabilidad a largo plazo<sup>(111)</sup>. No obstante, en un ensayo multicéntrico en 594 pacientes con injerto de vena, un programa de vigilancia sistemática con dúplex no demostró beneficios en términos de permeabilidad del injerto y tasa de supervivencia de la extremidad y fue menos económico que la vigilancia clínica<sup>(112)</sup>. La ecografía dúplex puede ser útil para elegir injertos protésicos de alto riesgo, que pueden necesitar anticoagulantes a largo plazo para disminuir el riesgo de trombosis del injerto<sup>(113)</sup>, pero estos datos se basan en series observacionales y requieren ensayos que los confirmen.

### 4. Terapia antiplaquetaria y anticoagulante tras la revascularización

Además de los beneficios potenciales de los agentes antiplaquetarios para disminuir los episodios de ECV mortales o no mortales en pacientes con EAP de extremidades inferiores, también se proponen estos fármacos tras la revascularización para mejorar los índices de permeabilidad. En un metaanálisis de 16 estudios, el efecto de la terapia antiplaquetaria administrada posterior a la cirugía se evaluó en pacientes con bypass infrainguinal<sup>(113)</sup>. El tratamiento antiplaquetario con AAS o una combinación de AAS y dipiridamol, tuvo un efecto general positivo en la permeabilidad primaria 12 meses después del procedimiento (OR = 0,59; IC95%, 0,45- 0,79). El análisis de un subgrupo indicó que era más probable que los pacientes con injerto protésico se beneficiasen de la administración de los inhibidores de plaquetas que los tratados con injertos venosos<sup>(113)</sup>. El ensayo multicéntrico y prospectivo holandés BOA<sup>(114)</sup> distribuyó a 2.690 pacientes con bypass en las extremidades inferiores en dos grupos: anticoagulante (con razón internacional normalizada [INR] objetivo en 3-4,5) frente a terapia antiplaquetaria (AAS 80 mg/día).

Las tasas totales de permeabilidad no difirieron, pero los resultados en un análisis de subgrupo indicó que el anticoagulante oral mejoraba la permeabilidad del injerto de vena en comparación con AAS. Por otra parte, el AAS mejoró la permeabilidad del injerto protésico frente al anticoagulante. En particular, el riesgo de hemorragia importante se encuentra 2 veces por encima en el grupo anticoagulante. En otro ensayo<sup>(115)</sup>, en 665 pacientes sometidos a bypass femoropoplíteo, se indicó AAS (325 mg/día) más warfarina (INR objetivo, 1,4-2,8) o sólo AAS (325 mg/día). Este ensayo no demostró ninguna mejora en términos de permeabilidad del injerto con la terapia dual. No obstante, los resultados favorecen la terapia combinada en pacientes con bypass protésico, aún cuando el riesgo hemorrágico se duplicó. En otro estudio, se comparó warfarina (INR, 2-3) + AAS (325 mg/día) con AAS sola (325 mg/día) en 56 pacientes con injertos venosos de alto riesgo (definidos como un conducto venoso subóptimo con mala permeabilidad arterial y reintervenidos). A los 3 años, las tasas de permeabilidad y extremidad salvada fue significativamente mayor en quienes recibían warfarina y AAS, aún cuando la tasa de hemorragia fue más elevada. Recientemente, el ensayo, doble ciego CASPAR evaluó la eficacia del AAS más clopidogrel frente a AAS sola, para aumentar la permeabilidad primaria, las extremidades salvadas y la supervivencia en pacientes que recibían revascularización con injerto por debajo de la rodilla<sup>(116)</sup>. Entre los 851 pacientes incluidos, casi el 70% tenía un injerto venoso y 30% un injerto protésico. Después de un seguimiento medio de 1 año, en general no se observó diferencia entre los dos grupos en cuanto al resultado primario combinado. El análisis de subgrupo estaba a favor de un efecto beneficioso de clopidogrel + AAS en injertos protésicos. El número necesario para tratar (NNT) con la terapia antiplaquetaria dual para salvar una de las extremidades tras la cirugía por debajo de la rodilla, fue muy bajo, estimado en 10,2 pacientes. Se ha evaluado el papel del anticoagulante después de la ATP con balón infrainguinal e implantación de stents en tres ensayos prospectivos aleatorizados<sup>(117)</sup>. Ninguno de estos ensayos demostró una mejora significativa en la permeabilidad arterial con el uso de la terapia anticoagulante, a la vez que

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

las complicaciones hemorrágicas aumentaron<sup>(117)</sup>. Aún no se puede recomendar la terapia anticoagulante sistemática tras la ATP de las extremidades inferiores o la implantación de stents.

**Tabla 10. Recomendaciones para la terapia antiplaquetaria y anticoagulante tras la revascularización**

| Recomendaciones  | Clase | Nivel |
|--|-------|-------|
| La terapia antiplaquetaria con AAS está recomendada ante EAP de miembros inferiores en todos los pacientes con angioplastia para reducir el riesgo de episodios vasculares isquémicos. | I     | C     |
| La terapia antiplaquetaria dual AAS y una tienopiridina durante al menos 1 mes está recomendada tras la implantación infrainguinal de stents de metal sin recubrir.                    | I     | C     |
| El tratamiento antiplaquetario con AAS o una combinación de AAS y dipiridamol está recomendado tras la cirugía de bypass infrainguinal <sup>(113)</sup> .                              | I     | A     |
| El tratamiento antitrombótico con antagonistas de la Vitamina K puede considerarse después de trasplante autólogo para bypass venoso infrainguinal <sup>(114)</sup> .                  | IIb   | B     |
| La terapia antiplaquetaria dual de AAS y clopidogrel puede considerarse en caso de bypass con injerto protésico por debajo de la rodilla <sup>(116)</sup> .                            | IIb   | B     |

### 5. Terapia de células madre y génica para la revascularización

El desarrollo de nuevas terapias para estimular la neovascularización, conocida como angiogénesis terapéutica, se basa en el uso de factores angiogénicos o células madre para promover la revascularización y remodelación de colaterales con el objetivo de mejorar los síntomas y evitar la amputación. Aunque varios ensayos han descrito un alivio de los síntomas isquémicos, mejoría funcional y prevención de amputaciones<sup>(118,119)</sup>, otros no han conseguido confirmar esta temprana promesa de eficacia<sup>(120,121)</sup>.

En el trasplante autólogo de células en humanos, la médula ósea y la sangre periférica son ricas fuentes de células madre y progenitoras. Actualmente la médula ósea es la fuente de células madres más frecuentemente utilizada en los ensayos de reparación clínica, porque es fácil de conse-

guir y no se necesitan complejos pasos de purificación. Otra ventaja es que contiene una variedad de células madre y progenitoras con supuesta superioridad sobre un solo tipo seleccionado de célula progenitora. Con los distintos tipos de células que se puede utilizar para la terapia de células madre, aún no está claro cuáles son las más prometedoras<sup>(122)</sup>. En un reciente metaanálisis de 37 ensayos, la terapia celular autóloga fue eficaz en mejorar los índices indirectos de isquemia, los síntomas subjetivos y los puntos finales duros (curación de la úlcera y amputación); los pacientes con Tromboangieitis Obliterante mostraron mayores beneficios que los pacientes con enfermedad arteriosclerótica de las extremidades inferiores<sup>(122)</sup>.

El estudio TAMARIS es el mayor ensayo, controlado con placebo, de terapia génica en isquemia crítica de las extremidades, que incluyó más de 520 pacientes, de 30 países, con isquemia crítica de las extremidades y lesiones en la piel, no elegibles para revascularización estándar. Este estudio no encontró ninguna diferencia estadística entre los dos grupos en cuanto al objetivo de eficacia primaria sobre

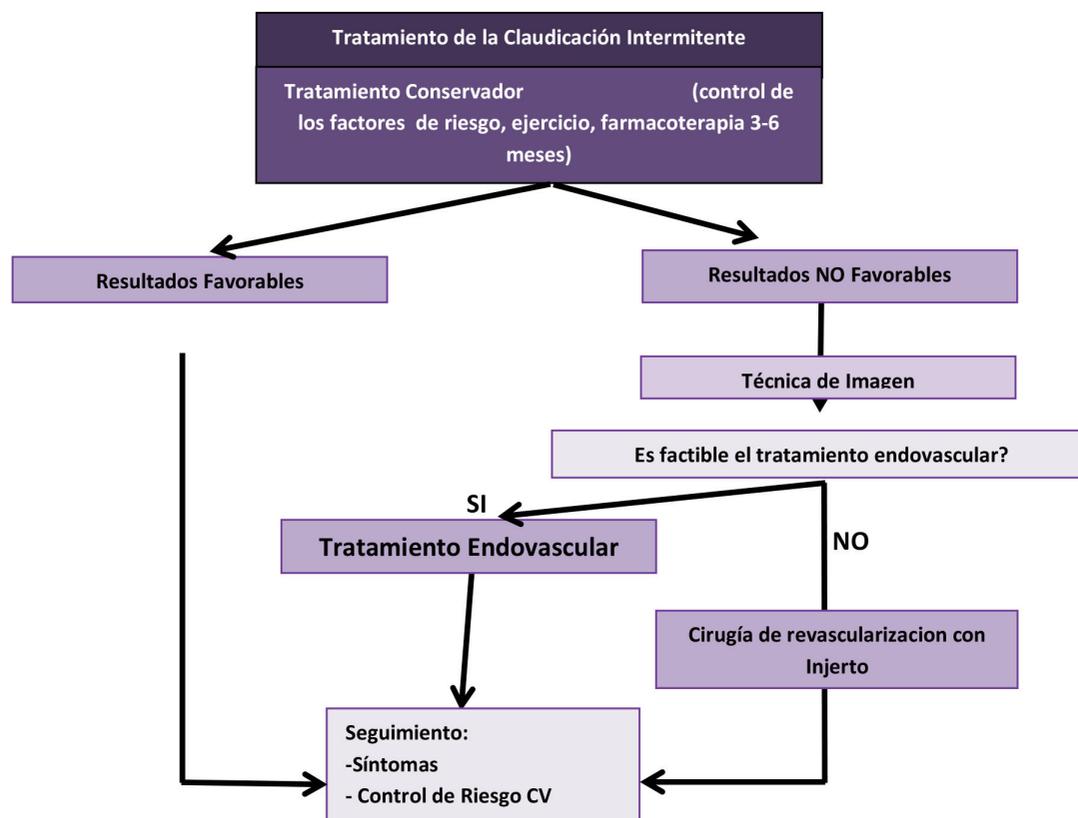
**Tabla 11. Recomendaciones para los pacientes con claudicación intermitente**

| Recomendaciones   | Clase | Nivel |
|---|-------|-------|
| Está indicada la terapia de ejercicio supervisado <sup>(47)</sup> .   | I     | A     |
| Está indicada la terapia de ejercicio no supervisado cuando la terapia de ejercicio supervisado no es factible o no está disponible.  | I     | C     |
| Para los pacientes con claudicación intermitente y síntomas que afectan las actividades cotidianas se puede considerar el tratamiento farmacológico <sup>(87,91,95)</sup> .   | IIIb  | A     |
| En caso de claudicación intermitente con escasa mejoría tras la terapia conservadora, se debería considerar revascularización.  | IIa   | C     |
| Para los pacientes con claudicación intermitente discapacitante que afecta sus actividades cotidianas y lesiones causales en aorta-ílfacas, la revascularización (endovascular o quirúrgica) debería considerarse como primera opción terapéutica junto con el tratamiento del factor riesgo. | IIa   | C     |
| La terapia con células madre/génica no está indicada.   | III   | C     |

muerte o primera amputación importante en la pierna tratada ( 37% frente a 33,2%;  $p = 0,48$ )<sup>(123)</sup>. Actualmente, la terapia génica angiogénica y la

terapia de células madre siguen en investigación y es demasiado pronto para hacer recomendaciones firmes.

Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la claudicación intermitente (Rev Esp Cardiol 2012; 65 (2) ;172).



**Referencias**

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg J, McDermott M, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013. 382(9901):1329-40.
2. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST, Ethnic differences in peripheralarterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 2003;8(4):237-42.
3. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.
4. Wahlgren CM, Magnusson PK, Genetic influences on peripheral arterial disease in a twin population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:678-82.
5. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297(11):1197-206.
6. Khawaja FJ, Kulli IJ, Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2009;14(4):381-92
7. Chen Q, Smith CY, Bailey KR, Wennberg PW, Kullo IJ. Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2(5)
8. Arain FA, Ye Z, Bailey KR, et al. Survival in patients with poorly compressible leg arteries. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(4):400-7.
9. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med* 1996;1(1):60-4.
10. Lijmer JG, Hunink MG, Van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:391-8.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1):S1-75
12. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135:331-40.
13. Criqui MH. Peripheral arterial disease —epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6:3-7.
14. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1237-43
15. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6
16. Murabito JM, Evans JC, D’Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

- WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol.* 2005;162:430-7.
17. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996;25:282-90.
  18. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-5
  19. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1729-37.
  20. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein HH, Ringleb PA, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008;50:1049-53.
  21. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660-71.
  22. Ricotta JJ, Wall LP, Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study. *J Vasc Surg.* 2005;41:397-401.
  23. Cywinski JB, Koch CG, Krajewski LP, Smedira N, Li L, Starr NJ. Increased risk associated with combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft surgery: a propensity-matched comparison with isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:796-802.
  24. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1401-5.
  25. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery.* 1981;89:134-7.
  26. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44:531-6.
  27. Koelemay MJ, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg.* 1996;83:404-9.
  28. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11:iii-iv, xi-xiii, 1-184.
  29. Winter-Warnars HA, Van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med.* 1996;15:421-8.
  30. Koelemay MJ, Legemate DA, Van Gorp JA, De Vos H, Balm R, Jacobs MJ. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21:160-4.
  31. Bandyk DE, Chauvapun JP. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007;19:354-9.
  32. Ferris BL, Mills JL Sr, Hughes JD, Durrani T, Knox R. Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *J Vasc Surg.* 2003;37:495-500.
  33. Ouwendijk R, De Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, Van Sambeek MR, Buth J, et al. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1349-57.
  34. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg.* 2007;20:15-28.
  35. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:415-24.
  36. Poon E, Yucel EK, Pagan-Marín H, Kayne H. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:1139-44
  37. Clement DL, Van Maele GO, De Pue NY. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *Int Angiol.* 1985;4:69-74.
  38. Ho KY, De Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, Van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: detection with subtracted and nonsubtracted MR angiography. *Radiology.* 1998;206:673-81.
  39. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185-92.
  40. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, Van der Worp HB, De Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:985-97.
  41. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363:11-23.
  42. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, Torsello G, Cao P, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol.* 2010;9:339-41.
  43. SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke.* 2004;35:1388-92.
  44. Jenkins JS, Patel SN, White CJ, Collins TJ, Reilly JP, McMullan PW, et al. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:538-42.
  45. Hill MD, Shrive FM, Kennedy J, Feasby TE, Ghali WA. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in Canada. *Neurology.* 2005;64:1435-7.
  46. Brown KR, Kresowik TF, Chin MH, Kresowik RA, Grund SL, Hendel ME. Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg.* 2003;37:32-9.
  47. Dubinsky RM, Lai SM. Mortality from combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass surgery in the US. *Neurology.* 2007;68:195-7.
  48. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension.* 1998;31:823-9.
  49. Van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:282-6.
  50. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens.* 1998;12:329-35.
  51. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derck FH, Deinum J, Postma CT, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med.* 2000;342:1007-14.
  52. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-62.

53. Schwarzwald U, Hauk M, Zeller T. RADAR—a randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials*. 2009;10:60.
54. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840-8, W150-W151.
55. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg*. 2009;49:667-74.
56. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:230-41.
57. Kolh PH, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Kerzmann A, Mauer M, et al. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart J*. 2006;27:49-56.
58. Byrne J, Darling RC 3rd, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB, et al. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenoses: an analysis of 758 procedures. *J Vasc Surg*. 2006;44:67-72.
59. Kougiyas P, Kappa JR, Sewell DH, Feit RA, Michalik RE, Imam M, et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: results in specific patient groups. *Ann Vasc Surg*. 2007;21:408-14.
60. Char D, Cuadra S, Ricotta J, Bilfinger T, Giron F, McLarty A, et al. Combined coronary artery bypass and carotid endarterectomy: long-term results. *Cardiovasc Surg*. 2002;10:111-5.
61. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1101-9.
62. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286:1599-606.
63. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11:29-33.
64. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197-203.
65. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med*. 2005;10:207-13.
66. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982;91:686-93.
67. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31:S1-296.
68. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med*. 1997;2:147-55.
69. Koelemay MJ, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg*. 1996;83:404-9.
70. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*. 2000;216:67-77.
71. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology*. 1998;206:693-701.
72. Nelemans PJ, Leiner T, De Vet HC, Van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217:105-14.
73. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a metaanalysis. *JAMA*. 2001;285:1338-45.
74. Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation*. 1991;83:I20-7.
75. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD000990.
76. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274:975-80.
77. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005263.
78. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. 1994;90:1866-74.
79. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, Brodie DA. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28:32-7.
80. Claeys R, Bogaert M, Clement D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde*. 1982;38:585-8.
81. Treat-Jacobson D, Bronas UG, Leon AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med*. 2009;14:203-13.
82. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2010;15:181-8.
83. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:463-74.
84. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009;49:1226-34.
85. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S48-52.
86. Backer T, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*. 2009;338:b603.
87. Spengel F, Clement D, Boccalon H, Liard F, Brown T, Leher P. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*. 2002;21:20-7.
88. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1618-24.
89. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*. 2001;110:616-22.
90. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebocontrolled, 4-year study. *Circulation*. 2008;117:816-22.
91. De Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

- intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000988. 270. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf.* 2009;32:283-91.
92. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50:238-63.
93. Shahin Y, Mazari F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg.* 2011;9:209-13.
94. Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J.* 1983;4:203-4.
95. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:66-70.
96. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006888.
97. Labropoulos N, Wierks C, Suffoletto B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med.* 2002;7:141-8.
98. De Haro J, Acin F, Florez A, Bleda S, Fernandez JL. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2010;51:857-62.
99. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do DD, Minar E, Schmidli J, et al. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J.* 2007;28:798-805.
100. Spronk S, Bosch JL, Den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training—randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250:586-95.
101. Klein WM, Van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology.* 2004;232:491-8.
102. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology.* 1997;204:87-96.
103. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, Sarac TP, O'Hara PJ, Lyden SP, et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg.* 2008;48:1451-7.
104. Grenacher L, Rohde S, Ganger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:249-54.
105. Tetteroo E, Van der Graaf Y, Bosch JL, Van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet.* 1998;351:1153-9.
106. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation.* 2007;115:2745-9.
107. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:1090-5.
108. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorowski C, Braunlich S, Ulrich M, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:312-5.
109. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006;13:701-10.
110. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwalder U, Beregi JP, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358:689-99.
111. Kedora J, Hohmann S, Garrett W, Munschaur C, Theune B, Gable D. Randomized comparison of percutaneous Viabahn stent grafts vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2007;45:10-6.
112. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al; RESILIENT investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelvemonth results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:267-76.
113. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Longterm outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:336-42.
114. Conrad MF, Kang J, Cambria RP, Brewster DC, Watkins MT, Kwolek CJ, et al. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;50:799-805.
115. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Spiliopoulos S, Kagadis GC, et al. Infrapopliteal application of sirolimus-eluting versus bare metal stents for critical limb ischemia: analysis of long-term angiographic and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:1141-50.
116. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:460-71.
117. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD001487.
118. Griffiths GD, Nagy J, Black D, Stonebridge PA. Randomized clinical trial of distal anastomotic interposition vein cuff in infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting. *Br J Surg.* 2004;91:560-2.
119. SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:747-54.
120. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary metaanalysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg.* 2010;52:232-6.
121. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal aboveknee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32:268-77.
122. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al; BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: an intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51:S5-17.
123. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925-34. Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 29/07/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. *Artículo especial / Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):172.e1-e57 49.