



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Artículo especial

El impacto de la enfermedad arterial periférica: propuesta de una nueva clasificación


Fernando Vaquero Morillo

Hospital Nuestra Señora de Regla, León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2015

Aceptado el 8 de febrero de 2016

On-line el 16 de marzo de 2016

Palabras clave:

Enfermedad arterial periférica

Fenómeno isquemia/reperfusión

Riesgo cardiovascular

RESUMEN

La claudicación intermitente, estación evolutiva intermedia de la enfermedad arterial periférica, se ha considerado tradicionalmente como un estadio benigno, atendiendo al hecho exclusivo de la clínica de dolor que se produce durante la marcha.

En este artículo pretendemos llamar la atención sobre las posibles consecuencias asociadas al dolor isquémico y el consiguiente estrés oxidativo desencadenado por su «sombra», el fenómeno isquemia/reperfusión. Durante el mismo se produce deficiente manejo del calcio y aparición incontrolada de radicales libres de oxígeno, con daño mitocondrial y aumento del fenómeno inflamatorio que podría estar asociado a una progresión acelerada de la arteriosclerosis sistémica con aumento del riesgo cardiovascular, directamente proporcional a la disminución del índice tobillo/brazo.

Ante estos acontecimientos, proponemos una nueva clasificación integradora de las actuales de Fontaine y Rutherford, que considera las posibles consecuencias sistémicas expuestas y sirva para modificar nuestro manejo tradicional de la enfermedad arterial periférica.

© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The impact of peripheral arterial disease: A proposal for a new classification

ABSTRACT

Classically, intermittent claudication, an intermediate stage in peripheral arterial disease, has been considered as a benign condition when considering only the muscular pain on walking.

In this paper our aim is to attract attention about the effects linked to ischemic pain and the oxidative injury resulting from episodes of ischemia/reperfusion. Throughout this process alterations in calcium homeostasis as well as uncontrolled generation of reactive oxygen species, in association with the mitochondrial dysfunction and inflammatory phenomena, could lead to accelerate atherosclerosis, with an increased cardiovascular risk stated by means of a reduced ankle-brachial index.

Keywords:

Peripheral arterial disease

Ischemia-reperfusion injury

Cardiovascular risk

 Correo electrónico: fernandovaquero@ono.com
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.02.007>

0009-739X/© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Taking this idea into account we propose a possible new classification for the management of the peripheral arterial disease, combining the Fontaine and Rutherford classifications and thinking about the described systemic effects in order to change the traditional management of peripheral arterial disease.

© 2016 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Son bien conocidas las clasificaciones de R. Fontaine (4 grados) y R.B. Rutherford (6 grados)^{1,2} acerca de la enfermedad arterial periférica (EAP). La claudicación intermitente es el estadio o grado II (a y b), de la primera y los grados 2, 3 y 4 de la segunda, según sea la distancia de claudicación recorrida leve, moderada o grave, y en estas graduaciones nos seguimos basando todos los profesionales para estadificar la gravedad del proceso.

Pero esta visión de la enfermedad, poniendo únicamente el foco de atención en la distancia recorrida libre de dolor por el paciente claudicante, es acorde con la antigua concepción segmentaria y evolutiva de la arteriosclerosis en general y de la EAP en particular, pero puede que se esté quedando obsoleta, al considerar exclusivamente el síntoma dolor, sin reparar en su causa, ni en el fenómeno isquemia/reperfusión (F I/R), con el que siempre va asociado.

Pudiera suceder que nos estemos fijando en algo poco trascendente, aunque sea muy limitante para la vida activa de quien lo padece, cual es el dolor isquémico y la distancia de claudicación asociada y no le demos la importancia necesaria a las posibles consecuencias asociadas al estrés oxidativo desencadenado por su «sombra», el F I/R, por el deficiente manejo del ión calcio (Ca^{2+}), y la producción de radicales libres de oxígeno (RLO), con daño de las membranas mitocondriales

y celulares, y la consiguiente respuesta inflamatoria local y sistémica, ligada a la activación de los neutrófilos y a la disfunción (daño) endotelial³⁻⁵ (fig. 1).

Claudicación, fenómeno isquemia/reperfusión, cambios hemodinámicos

El F I/R se presenta cada vez que el claudicante debe aflojar, por dolor, el ritmo de la marcha y/o detenerse; son muchas veces cada día y miles cada año. No es razonable pensar que el riesgo cardiovascular, que está fuera de toda duda aumentado en el claudicante, sin enfermedad arteriosclerosa asociada, coronaria o cerebrovascular, sea debido al dolor muscular en la pantorrilla afectada, por ejemplo, o a una casualidad, parece al menos tan plausible pensar que puede haber otros fenómenos asociados a la fisiopatología del dolor que pudieran explicarlo.

El F I/R que se produce en las masas musculares, transitoriamente isquémicas del claudicante, podría poner en marcha el proceso de estrés oxidativo, de modo semejante a lo originalmente descrito de forma experimental en el miocardio por Jennings et al.⁶

La existencia de daño celular masivo a consecuencia del F I/R en el miocardio, fue descrita como la paradoja del calcio por Zimmerman et al.⁷, observando el daño de membrana con necrosis masiva en los cardiomiocitos de rata, tras la administración de solución cardiopléjica sin Ca^{2+} , seguido

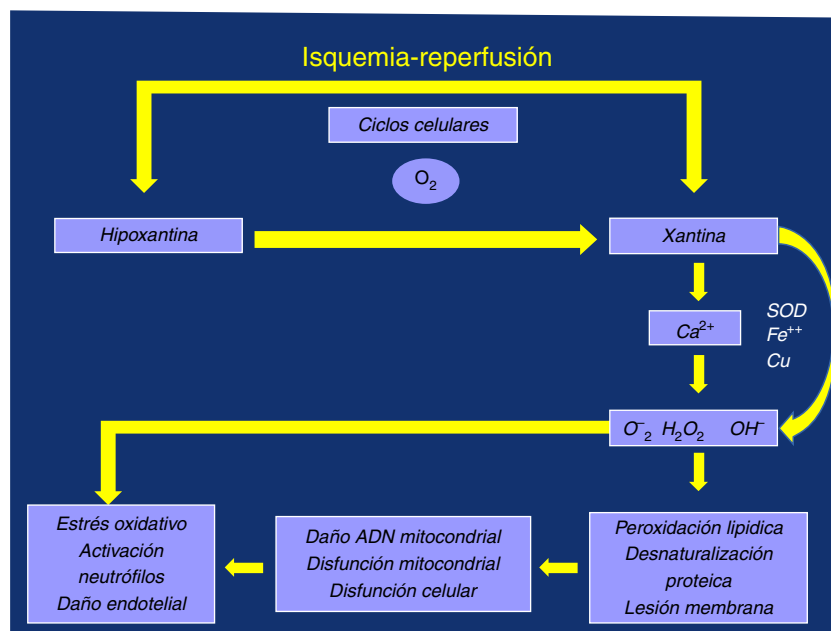


Figura 1 – Fenómeno isquemia/reperfusión (F I/R); producción de radicales libres y daños que ocasionan.

de perfusión con solución salina con calcio en concentración fisiológica.

El conocimiento de los complejos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la arteriosclerosis y a su manifestación como claudicación intermitente en la EAP es esencial para tener una visión de conjunto del proceso y en su caso plantear nuevas estrategias de prevención y tratamiento⁸.

El flujo arterial dependiente de la presión sistémica y de la resistencia vascular es capaz de adaptarse a las necesidades del ejercicio muscular por disminución de las resistencias periféricas, en ausencia de estenosis. Cuando aparecen estenosis en el circuito, la ley de Poiseuille nos recuerda que intervienen entre otros factores el radio (a la cuarta potencia), la longitud de la misma y la viscosidad sanguínea. El radio es el factor primordial para determinar la reducción de la presión, ya que una estenosis transversal del 50% multiplica por 16 la resistencia. La longitud de la lesión tiene escaso significado, en cambio 2 estenosis no críticas una a continuación de otra sí tienen efecto sobre el flujo^{9,10}.

Se conoce como estenosis arterial crítica aquella en la que disminuye el flujo distal, pero este concepto relaciona la estenosis con la velocidad del paso y la caída del flujo distal a la misma. Esto significa que una estenosis arterial puede no ser crítica en reposo y serlo durante el ejercicio. En reposo la velocidad de flujo en la arteria femoral se cifra entre 10 y 20 cm/seg¹¹. Sin embargo al caminar, la velocidad de flujo aumenta fácilmente hasta los 150 cm/seg.

La claudicación y las variaciones de flujo en la enfermedad arterial periférica

En el estadio de claudicación intermitente no aparece ningún síntoma de isquemia en reposo, ello es debido a que la perfusión tisular distal a la lesión es suficiente para subvenir a las necesidades metabólicas; pero con el ejercicio, por las necesidades de incrementar el flujo por caída de las resistencias periféricas, se produce linealmente hasta alcanzar un flujo mantenido en meseta, durante el cual se origina un consumo de oxígeno que se va retrasando a pesar de todas las posibles compensaciones metabólicas puestas en marcha, como serían aquellos incrementos de la extracción muscular de oxígeno (aumento de enzimas oxidativas, aumento de acilcarnitina de cadena corta, hasta la producción no oxidativa [anaeróbica] de trifosfato de adenosina); asimismo, al interrumpir el ejercicio, la fase hiperhémica es más prolongada en estos pacientes que en los sanos^{8,12-15}. Aunque la situación hemodinámica es determinante en el estado circulatorio del claudicante, no hay una correlación lineal entre el descenso del índice tobillo/brazo (I T/B) y la distancia recorrida libre de claudicación, o al menos la relación es inconstante¹⁶, por lo que es probable que puedan estar involucrados otros factores. Otros autores valoran los I T/B durante el reposo y después del ejercicio, anotando cuidadosamente la distancia inicial libre de dolor y la distancia de claudicación hasta que el mismo obliga a detenerse, observando que los datos no siempre se correlacionan con los I T/B, por lo que describen un modelo de regresión que incluye otros parámetros¹⁷.

Por otra parte, en otro estudio aleatorizado¹⁸ se constató que a pesar de aumentar al triple la distancia de claudicación

en el grupo de entrenamiento sobre el grupo control, el flujo muscular medido con xenón 133 en ambos grupos no mostró ninguna mejoría, lo que demuestra que el flujo no es el único determinante de la función muscular en este tipo de pacientes.

Fenómeno isquemia/reperfusión, fallo metabólico: Ca^{2+} y radicales libres de oxígeno

La isquemia muscular que ocurre durante la marcha del claudicante y la posterior reperfusión que aparece durante el descanso transitorio obligado por el dolor (I/R), posiblemente debe producir sobre el sarcolema afectado unas consecuencias similares a las que ocurren a nivel del miocardio⁶.

La perfusión inadecuada disminuye el metabolismo aerobio llevando a una depleción inicial de las reservas energéticas (fosfocreatina), con eventual disminución en la producción de trifosfato de adenosina. Estas pérdidas se intentan compensar a través del metabolismo anaerobio, con producción de ácido láctico y RLO, con el consiguiente estrés oxidativo y daño celular. Daños que continúan en la fase de reperfusión, durante el reposo, cuando se restaura el suministro de oxígeno y nutrientes¹⁹.

Como el rendimiento anaerobio es menor, la disminución del conjunto adenina-nucleótidos conduce a una serie de fallos metabólicos en cadena: depleción y falta de sustrato para la producción de trifosfato de adenosina; colapso del potencial de membrana mitocondrial, con daño de la misma y apertura del poro transitorio de permeabilidad de membrana mitocondrial (mPTP), con dificultad para el manejo del Ca^{2+} ; acumulación de productos intermedios del metabolismo anaerobio, incluyendo ácido láctico y RLO, lo que conlleva la inhibición de varias vías metabólicas, acumulación y sobrecarga de este ión con todas sus dañinas consecuencias¹⁹.

El papel del mPTP es clave porque puede permitir una lesión por reperfusión letal. La membrana interna de la mitocondria es relativamente impermeable en condiciones normales, el poro permanece cerrado durante la fase de isquemia, mientras se pueda mantener el potencial de membrana, sin embargo se puede producir su apertura durante la reperfusión, por incapacidad metabólica para mantener dicho potencial, con intoxicación por Ca^{2+} y explosión de RLO, lo que lleva al daño mitocondrial y celular^{19,20}.

La regulación endotelial principalmente mediada por el óxido nítrico es uno de esos factores, que puede verse gravemente alterado por la aparición y efectos indeseables del anión superóxido y otros radicales libres que aparecen durante el F I/R de la marcha del claudicante, con el consiguiente estrés oxidativo²¹, y como consecuencia de su funcionamiento alterado favorecer la aparición de la respuesta inflamatoria sistémica a través de los mediadores inflamatorios, la activación de las plaquetas y la migración de linfocitos y monocitos.

Las concentraciones plasmáticas de malondialdehído, que es un marcador de formación de RLO, son altas en reposo en la EAP y aumentan todavía más con el ejercicio²². Intentando estudiar mejor los efectos de este estrés oxidativo, se han analizado los efectos de la marcha forzada en un grupo de claudicantes estudiando la oxidación de la antipirina por los

RLO, a través de la aparición de sus metabolitos. Tanto durante la marcha como durante la posterior reperusión, los 2 productos derivados de la antipirina, consecuencia de la oxidación por los RLO aumentan significativamente en plasma. Estos metabolitos son más precisos para medir el efecto oxidativo que cuando se mide a través del test del malondialdehído, el cual por su inestabilidad bioquímica puede dar lugar a falsos positivos de aparición de peroxidación lipídica²³.

Cuando analizamos la oxigenación local del tejido muscular isquémico por medio de la espectroscopia infrarroja¹⁴, colocando una sonda sobre el músculo gemelo y con pacientes isquémicos y sanos, sobre cinta rodante de máximo esfuerzo, se observa que la desaturación es más rápida en los sanos y también se recuperan mucho antes, mientras en los claudicantes es algo más lenta, pero sobre todo el tiempo de recuperación es significativamente más prolongado. Estos cambios metabólicos pueden explicarse porque la función mitocondrial en los claudicantes estaría disminuida, produciéndose una forma de miopatía que alteraría la respuesta al ejercicio.

Lesión oxidativa, disfunción y daño mitocondrial

Cuando se mide la respiración mitocondrial de manera basal y tras la estimulación del ciclo de Krebs con sustratos y ADP, podemos observar en los pacientes con EAP, en comparación con los sanos, el decrecimiento del consumo de oxígeno en las miofibrillas del músculo esquelético, apuntando a que un defecto de la cadena de transporte electrónico (CTE) sea el origen de la disfunción mitocondrial²⁴.

Analizando en los pacientes claudicantes de forma separada los complejos de la CTE para estudiar su función y así poder evaluar sus posibles defectos, tanto a través de la respirometría «in vitro», como su actividad enzimática por espectrometría, podemos observar que en los complejos CI, CIII y CIV son los lugares donde mayor cantidad de RLO se generan, midiéndose una función disminuida de la respiración mitocondrial del 17; 30 y 17%, así como una menor actividad enzimática del 22; 15 y 32%, respectivamente. Estos hallazgos son particularmente importantes para cuantificar de forma clara la disfunción mitocondrial producida por la isquemia²⁵ y muestran la conexión lógica entre los defectos de la CTE, el compromiso de la respiración mitocondrial, la disminución de producción de energía oxidativa en el músculo esquelético y el bajo rendimiento para el ejercicio en los pacientes con EAP²⁶.

Pero también el papel de los RLO sigue en permanente discusión, porque las sustancias antioxidantes que los deberían neutralizar no han conseguido validar sus propiedades en diferentes ensayos clínicos que se han realizado para evitar sus efectos a nivel clínico en cuanto a protección sobre el estrés oxidativo y la progresión de la arteriosclerosis sistémica. Hasta ahora no se ha publicado ningún ensayo consistente en el que se demuestren beneficios con las distintas terapias antioxidantes²⁷.

No obstante, si contemplamos en conjunto la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, la aparición del poro (mPTP), la incapacidad para mantener los niveles adecuados

de Ca^{2+} intracelular, que es el resultado de la acción coordinada de una serie de diferentes sistemas de transporte localizadas en las membranas plasmáticas y membranas de diferentes organelas celulares, así como de su unión a diversas proteínas citosólicas²⁸, unido al escape de RLO no tamponados en los complejos CI, CIII y CIV de la CTE, es lógico pensar que el primer lugar donde se pueden producir alteraciones es en la propia cadena de transporte, empeorando progresivamente su función, así como en los propios contenidos de la mitocondria^{28,29}. Curiosamente el CII no resulta afectado en estos estudios separados, posiblemente porque este complejo se codifica íntegramente a través del ADN del núcleo celular, mientras que el ADNmt controla parcialmente el resto de los complejos, a través de la codificación de 13 de sus proteínas³⁰.

Este daño en el ADNmt puede ser el mecanismo responsable de los defectos específicos encontrados en esos complejos, por ser este ADN particularmente vulnerable al daño oxidativo, con un promedio de mutación 10 veces mayor que el producido en el genoma de la célula muscular³¹. Esta hipótesis ha cobrado fuerza desde que otros trabajos han demostrado un daño 17 veces mayor en el ADNmt mediado por el sustrato específico de la delección 4977-bp, respecto del grupo control³².

De esta manera, al replicarse defectuosamente los complejos de la CTE se cerraría el círculo vicioso del daño isquemia/reperusión, perpetuándose el fallo y dando paso a la presencia de la miopatía mitocondrial isquémica propia del claudicante, en la que la pérdida del potencial de membrana y los problemas en el manejo del Ca^{2+} por el menor rendimiento energético sería el desencadenante, poniéndose en marcha el estrés oxidativo, disfunción endotelial y respuesta inflamatoria global, con progresión de la arteriosclerosis generalizada a nivel sistémico y aumento del riesgo cardiovascular^{5,19,26,28,32} (fig. 2).

Alteraciones de la estructura y función muscular en la enfermedad arterial periférica

Los pacientes con EAP presentan anomalías histológicas en sus músculos esqueléticos.

En las biopsias musculares se observan cambios profundos tanto en la morfología como en el número de reclutamiento de las distintas miofibrillas de contracción lenta de tipo I, así como en las de los 2 subtipos a y b de las de tipo II, que son de actividad más enérgica y rápida. Estas últimas, que en condiciones normales contienen menos mitocondrias y se fatigan antes, estarían disminuidas, asociándose a debilidad muscular; también se constata por electrofisiología presencia de axonopatía distal, que afecta a las fibras nerviosas de todos los tamaños^{33,34}.

En los pacientes claudicantes, como consecuencia de la limitación de su actividad al caminar, ocurre un mayor sedentarismo, por lo que el número y actividad mitocondrial deberían estar disminuidas, pero, por el contrario, varios estudios muestran un aumento del número de mitocondrias^{26,35}; este aumento de la expresión mitocondrial puede ser consecuencia directa y proporcional al grado de isquemia de la extremidad, lo que podría reflejar en cierto modo la gravedad e intensidad de la isquemia.

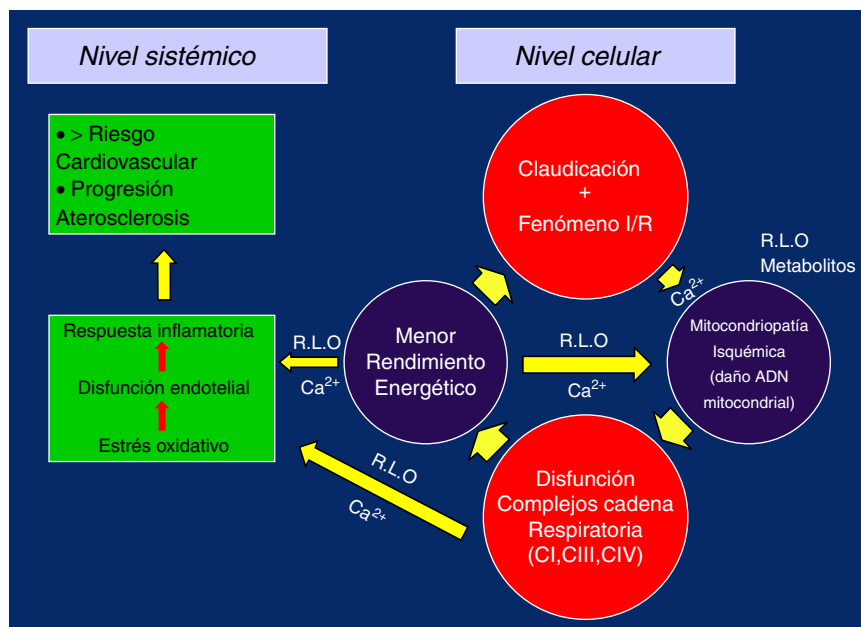


Figura 2 – Perpetuación del círculo vicioso disfuncional del fenómeno I/R a nivel celular y repercusión a nivel sistémico.

Es cierto que un aumento de la masa mitocondrial puede mejorar la extracción de oxígeno para cumplir sus funciones metabólicas en presencia de isquemia y establecerse como mecanismo compensador. Pero de manera interesante el aumento de la expresión mitocondrial está asociado también a enfermedades degenerativas de la CTE y esto permite establecer un vínculo mecanicista y funcional con la miopatía mitocondrial isquémica ya descrita^{24,35}.

Alteraciones sistémicas

La claudicación intermitente se asocia a alteraciones hemorreológicas de la sangre con mayor viscosidad, por un aumento de la concentración plasmática del fibrinógeno, del recambio de fibrina, del factor von Willebrand y del inhibidor del activador del plasminógeno; asimismo la deformabilidad de los eritrocitos es menor, por lo que el paso a través de la microcirculación se ve dificultada³⁶.

También se ha demostrado que el ejercicio en los claudicantes está asociado a una excesiva producción de trombina, tanto en el grupo de fumadores, como no fumadores, respecto al grupo control³⁷.

Los efectos ocultos que se producen en el organismo como consecuencia del estrés oxidativo durante la marcha de los claudicantes son todavía más numerosos, pudiendo demostrarse la presencia de microalbuminuria, indicador de aumento de la permeabilidad del glomérulo renal, un fenómeno encuadrado en el contexto de un incremento generalizado de la permeabilidad vascular³⁸. De todas maneras la microalbuminuria en otras ocasiones no aparece durante la marcha, pero sí aparece la enzima NAG en proporciones estadísticamente significativas, con perfil de marcador más grave, en estados más avanzados de isquemia crítica, con grave riesgo de provocar disfunción renal³⁹.

Otro efecto a distancia que merece ser señalado es el aumento de la permeabilidad intestinal durante la marcha de los pacientes claudicantes (caminando en cinta rodante 200 m al 12% de pendiente), hecho que se demuestra por el test de lactulosa-manitol. Este incremento en la permeabilidad intestinal era conocido como consecuencia del F I/R, tras el pinzamiento aórtico, tanto en modelos animales como en clínica humana, pero tras este estudio queda demostrado que como consecuencia del F I/R, la permeabilidad intestinal aumenta significativamente durante la marcha y disminuye, hasta casi desaparecer, tras la revascularización exitosa de estos pacientes⁴⁰.

Claudicación intermitente, índice tobillo/brazo y riesgo cardiovascular

Es bien conocida la aparente benignidad de la claudicación, atendiendo a su evolución dentro de las clasificaciones actuales de la EAP. En los miembros inferiores, solo un 25% tiende a empeorar a un ritmo del 7-9% anual y posteriormente al 2-3% anual.

El riesgo de pérdida de miembro se estima en el estudio Framingham en un 2%, pero estudios más recientes sobre un horizonte de 5 años lo cifran entre un 1-3%, por lo que es lógico en este aspecto considerarla como una enfermedad benigna.

Sin embargo, esta misma claudicación podemos considerarla como una enfermedad de muy mal pronóstico a la luz de sus complicaciones sistémicas. La supervivencia de los claudicantes es mucho menor que la de la población general, su mortalidad a los 5, 10 y 15 años es del 30, 50 y 70%, respectivamente. El riesgo de mortalidad es 2,5 veces mayor respecto a los grupos control, siendo todavía mucho peor el subgrupo más avanzado de isquemia crítica (3-4 veces mayor), con cifras de mortalidad del 20% para el primer año, del 50% a

los 5 años y del 90% a los 10 años⁴¹. Podemos establecer una clara estratificación entre los estadios de la EAP y el I T/B; correspondiendo el estadio I (asintomático) a índices $\geq 0,9$; el estadio II (claudicación intermitente), se mueve entre un I T/B de 0,9-0,5; siendo más corta la distancia de claudicación cuanto más desciende el índice, aunque no existe una correlación lineal entre distancia de claudicación medida sobre cinta rodante e I T/B¹⁶.

Por otra parte el I T/B se ha revelado como el marcador más potente de riesgo cardiovascular. En las mujeres mayores, un I T/B $< 0,9$ aumenta entre 3 y 8 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular y entre 2 y 5 veces el riesgo de fallecimiento por todas las causas cuando se compara con un I T/B $> 0,9$ ⁴². Los pacientes con enfermedad coronaria más extensa y con mayor prevalencia de enfermedad multivaso son aquellos con un I T/B más patológico⁴³.

Estos hallazgos se han confirmado en múltiples estudios, de manera que un I T/B $< 0,9$ se asocia con aproximadamente el doble de mortalidad total a los 10 años por causas cardiovasculares, siendo mucho más grave el pronóstico vital por aumento del riesgo cardiovascular cuanto más desciende el I T/B⁴⁴. Podemos poner el ejemplo del principio de Pascal aplicado a la prensa hidráulica, para recordar esta asociación (fig. 3).

Hacia una nueva orientación y clasificación de la enfermedad arterial periférica

Con la visión tradicional de la claudicación, obviando la fisiopatología, se ignora por completo las posibles consecuencias del F I/R, únicamente atiende a la distancia recorrida, expresada subjetivamente por la distancia de claudicación libre de dolor; con esta nueva visión, además de la distancia, se atiende al F I/R y su posible relación con el aumento del riesgo cardiovascular del claudicante. Cuanto más intenso sea este, más riesgo (fig. 3).

A la luz de estos acontecimientos, planteamos la conveniencia de acordar una nueva clasificación de la EAP, que integrando las actuales de Fontaine y Rutherford^{1,2} contemple no solo la clínica de claudicación, que es subjetiva y variable incluso en el mismo día, sino las posibles consecuencias metabólicas del F I/R, expresado tanto por las masas musculares que entran en isquemia en los sectores topográficos afectados, por las lesiones estenosantes u obstructivas recogidas por la clasificación TASC II⁴¹, como por la intensidad de la misma expresada por el I T/B^{44,45} (fig. 4).

No deben tener la misma repercusión metabólica a largo plazo por la magnitud del F I/R que generan, una lesión obstructiva del tronco tibioperoneo que un síndrome de Leriche. Las 2 lesiones pueden tener una expresión clínica de claudicación moderada a 150 m, encuadrándose ambas como G.IIb de Fontaine y 2 de Rutherford; pero debemos convenir que las posibles repercusiones ligadas al daño isquemia/reperfusión, como son: $>$ el estrés oxidativo, $>$ la disfunción endotelial y $>$ de la respuesta inflamatoria sistémica, no deben ser comparables.

Nuestra propuesta mantiene 6 grados (grado 0 asintomático), que integran 3 apartados que deben combinarse (tabla 1):

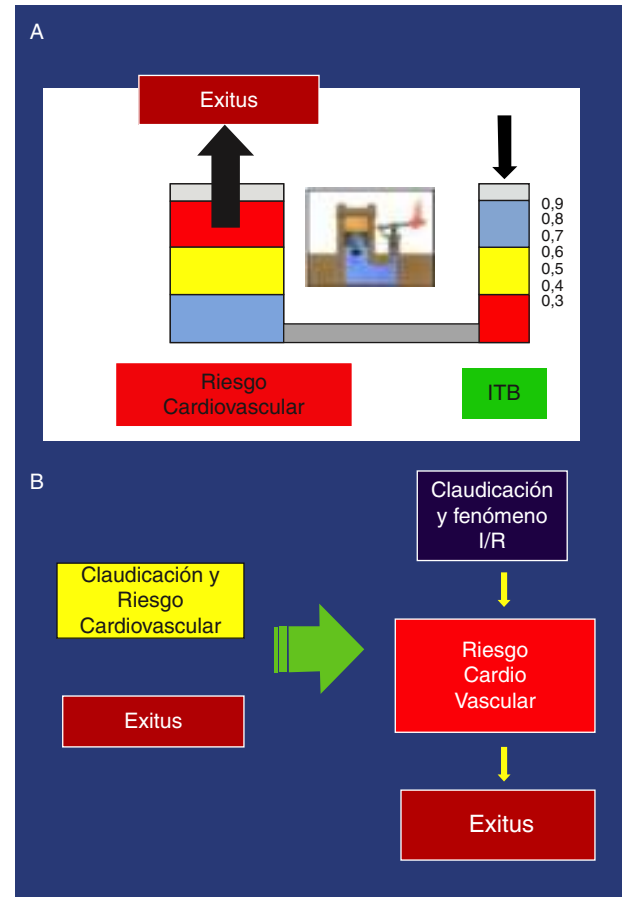


Figura 3 – A: Ejemplo del principio de Pascal, aplicado a la asociación Índice tobillo/brazo y aumento del riesgo cardiovascular. B: Nueva orientación de la claudicación: Izquierda: visión tradicional, relación no causal del $>$ de riesgo cardiovascular. Derecha: nueva orientación: relación causal.

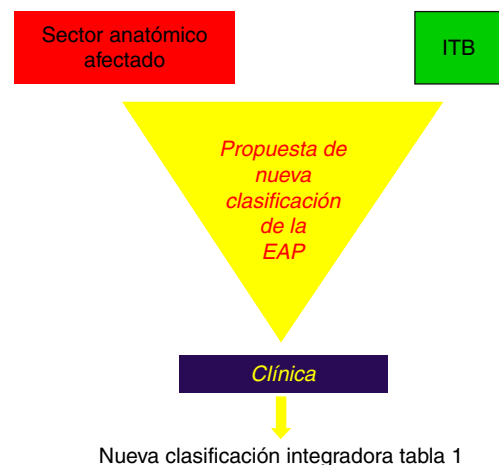


Figura 4 – Propuesta de nueva clasificación para la EAP que integra la extensión topográfica lesional (clasificación TASC III); la intensidad hemodinámica de la isquemia (I T/B) y la clínica del paciente.

Tabla 1 – Nueva clasificación integradora

Grado 0	Asintomático: Lesiones estenosantes de cualquier sector	I T/B > 0,9
Grado 1	Lesiones TASC A y B (sector aorto-iliaco)	I T/B: > 0,7
Grado 2	Lesiones TASC C (sector aorto-iliaco)	I T/B: 0,7-0,5
Grado 3	Lesiones TASC D (sector aorto-iliaco)	I T/B: < 0,5
Grado 4	Lesiones TASC A y B (sector fémoro-poplíteo)	I T/B: > 0,7
Grado 5	Lesiones TASC C	I T/B: 0,7-0,5
Grado 6	Lesiones TASC D	I T/B: < 0,5
Clínica: a.- Claudicación leve: > 300 m; b.- claudicación moderada: 100-300 m; c.- claudicación severa: < 100 m; d: parestesias-dolor de reposo; e: lesión tisular. Nota: La nueva clasificación asocia un grado numérico y una letra del apartado clínica: p. ej.: Grado 3d; Grado 5b.		

- la extensión lesional del sector anatómico afectado (clasificación TASC II).
- la expresión hemodinámica (I T/B).
- la clínica del paciente (Fontaine y Rutherford modificadas), en 5 estadios.

De esta manera un grado 5b, p. ej., es un paciente con lesiones estenosantes u obstructivas de más de 15 cm del sector fémoro-poplíteo de un miembro (TASC C); I T/B entre 0,7, y 0,5; y una distancia de claudicación moderada a 200 m.

La consideración en la nueva clasificación de las posibles consecuencias provocadas por el F I/R, sobre las masas musculares isquémicas (miopatía mitocondrial isquémica), que ponen en marcha el estrés oxidativo, disfunción endotelial y respuesta inflamatoria sistémica, con posible progresión generalizada de la arteriosclerosis y aumento del riesgo cardiovascular^{5,19,26,28}, sería clave para orientar de manera integral las recomendaciones de tratamiento a estos pacientes y así, posiblemente, poder disminuir a medio plazo el riesgo cardiovascular tan elevado que actualmente presentan⁴¹⁻⁴⁵.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Fontaine R, Kim M, Kiény R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungsstörungen. *Helvetia Chirurgica Acta*. 1954;5:199-233.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
- Condorelli M, Brevetti G. Intermittent claudication: A historic review. *Eur Heart J (Suppl)*. 2002;4:2-8.
- Vaquero F, Fdez-Moran MC, Gonzalez MJ. El daño isquemia-reperusión y el síndrome de revascularización. En: Vaquero F, editor. *SEACV Vol. 1 Tratado de las enfermedades vasculares*. Barcelona: Viguera Ed; 2006. p. 493-508.
- Vaquero F, Ballesteros M, Fernández MAC. La miopatía isquémica en la enfermedad arterial periférica. *Angiología*. 2010;62:20-5.
- Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960;70:68-78.
- Zimmerman AN, Hulsman WC. Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature*. 1966;211:646-7.
- Hiatt WR, Brass EP. Fisiopatología de la enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente e isquemia crítica de la extremidad. Cap. 17. En: Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J, editores. *Medicina vascular*. 2.ª ed. Barcelona-España: Elsevier España SL; 2014. p. 223-30.
- Flanigan DP, Tullis JP, Streeter VL, Whitehouse WM Jr, Fry WJ, Stanley JC. Multiple subcritical arterial stenoses: Effect on poststenotic pressure and flow. *Ann Surg*. 1977;186:663-8.
- Karayannacos PE, Talukder N, Nerem RM, Roshon S, Vasko JS. The role of multiple noncritical arterial stenoses in the pathogenesis of ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73:458-69.
- Lewis P, Psaila JV, Morgan RH, Davies WT, Woodcock JP. Common femoral artery volume flow in peripheral vascular disease. *B J Surg*. 1990;77:183-7.
- Pentecost BL. The effect of exercise on the external iliac vein blood flow and local oxygen consumption in normal subjects, and in those with occlusive arterial disease. *Clin Sci*. 1964;27:437-45.
- Hillestad LK. The peripheral blood flow in intermittent claudication IV. The significance of the claudication distance. *Acta Med Scand*. 1963;173:467-78.
- Bauer TA, Brass EP, Hiatt WR. Impaired muscle oxygen use and onset of exercise in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40:488-93.
- Maass U, Alexander K. Effect of treadmill exercise on blood gases and acid-base balance in patients with intermittent claudication. *Z Kardiol*. 1983;72:537-42.
- Szuba A, Oka RK, Harada R, Cooke JP. Limb hemodynamics are not predictive of functional capacity in patients with PAD. *Vasc Med*. 2006;11:155-63.
- Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Prediction of claudication pain from clinical measurements obtained at rest. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;4:163-70.
- Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet*. 1966;2:1093-6.
- Newton DJ, Khan F, Kennedy G, Belch JJ. Improvement in systemic endothelial condition following amputation in patients with critical limb ischemia. *Int Angiol*. 2008;27:408-12.
- Bautista-Hernandez V, Karamanlidis G, McCully JD, del Nido PJ. Cellular and molecular mechanisms of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14:5-13.
- Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: The Holy grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2010;105:151-4.
- Ciuffetti G, Mercuri M, Mannarino E, Ott C, Lombardini R, Pasqualini L, et al. Free radical production in peripheral vascular disease. A risk for critical ischaemia? In *Angiol*. 1991;10:81-7.
- Coolen SA, Wijnen MH, Reijnga JC, Vader HL, Roumen RM, Huf FA. A new method for measuring oxidative stress in claudicants during strenuous exercise using free radical derivatives of antipyrine as indicators: A pilot study. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32:181-7.
- Makris KI, Nella AA, Zhu Z, Swanson SA, Casale GP, Gutti TL, et al. Mitochondriopathy of peripheral arterial disease. *Vascular*. 2007;15:336-43.

25. Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, Selsby JT, Swanson SA, Johanning JM, et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:262-9.
26. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The miopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part 1. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovasc Surg.* 2008;41:481-9.
27. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in cardiovascular therapy: Panacea or false hope? *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:29.
28. Mosca MS. Pre y post acondicionamiento isquémicos: papel del poro de permeabilidad transitoria de la mitocondria. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2011;40:115-20.
29. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005;120:483-95.
30. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem.* 1992;61:175-212.
31. Miquel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-DNA mutación in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991;12:99-107.
32. Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP. Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Circulation.* 1999;99:807-12.
33. Steinacker JM, Optitz-Gress A, Baur S, Lormes W, Bolkart K, Sunder-Plassmann L, et al. Expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2000;31:443-9.
34. Mitchell RG, Duscha BD, Robbins JL, Redfern SI, Chung J, Bensimhon DR, et al. Increased levels of apoptosis in gastrocnemius skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2007;12:285-90.
35. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol.* 1996;81:780-8.
36. Woodburn KR, Lowe GD, Rumley A, Love J, Pollock JG. Relation of haemostatic fibrinolytic, and rheological variables to the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Int Angiol.* 1995;14:346-52.
37. Burns P, Wilmink T, Fegan C, Bradbury AW. Exercise in claudicants, is accompanied by excessive thrombin generation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:150-5.
38. Sherman CP, Gosling P, Gwynn BR. Systemic effects associated with intermittent claudication: A model to study biochemical aspects of vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;19:401-4.
39. Morse H, Aslam M, Standfield N. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction. *Am J Surg.* 2003;185:360-3.
40. Iwata H, Matsushita M, Nishikimi N, Sakuray T, Nimura Y. Intestinal permeability is increased in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2000;31:1003-7.
41. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of PAD (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:S1.
42. Voght MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;311:1144-7.
43. Núñez D, Morillas P, Quiles J, Cordero A, Guindo J, Soria F, et al. Utilidad de un índice tobillo-brazo patológico en la identificación de la enfermedad coronaria multivaso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:54-9.
44. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
45. Vaquero F, Ballesteros M, Fdez-Morán MC. ¿Debemos ser más agresivos en el tratamiento revascularizador del paciente claudicante? *Angiología.* 2010;62 Suppl Vol Esp:72-82.