

Tratamiento conservador y tratamientos alternativos en la patología aterosclerótica oclusiva del sector femoropoplíteo distal

Tratamiento conservador de la claudicación intermitente

A. Orgaz Pérez-Grueso, M. Doblas-Domínguez,
P. López-Beret, J.M. Fontcuberta-García, A. Flores-Herrero

CONSERVATIVE TREATMENT OF INTERMITTENT CLAUDICATION

Summary. Introduction. *Intermittent claudication (IC) is the most frequent symptom of Peripheral Arterial Disease (PAD) and affects up to 5% of adult population (55-75 years). Although the prognosis for the limb is benign, the claudicants suffer a high cardiovascular (CV) event rate and mortality. Cardiovascular mortality correlates inversely with the ankle/brachial index. Development. Current treatment strategies include: (1) aggressive modification of CV risk factors: smoking cessation, cholesterol reduction, diagnosis and treatment of hypertension and diabetes and antiplatelet agent use (2) specific medical treatment for IC. Therapeutic strategies for IC focus on improving the patient's quality of life and reduce the walking impairment. This medical treatment includes exercise training and pharmacotherapy (pentoxifylline, cilostazol and others). To evaluate the efficacy of treatment on symptoms and quality of life, require that appropriate outcome measures be used. Treadmill exercise test and questionnaires are very helpful. The magnitude of benefit associated with supervised exercise programs is greater than that reported for pharmacotherapy. Although many therapies have been thoroughly investigated, research on new treatments, like therapeutic angiogenesis, continues. Randomized controlled trials will help define the role of infrainguinal percutaneous balloon angioplasty (PBA) in intermittent claudication. Conclusion. CV risk factors modification and exercise and pharmacologic therapy can improve, with low risk, the functional status, quality of life and prognosis of IC patient.* [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S79-99]

Key words. *Cardiovascular disease. Cilostazol. Exercise test. Exercise therapy. Intermittent claudication. Pentoxifylline. Peripheral vascular disease. Risk factors.*

Unidad de Cirugía Vascular. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España.

Correspondencia:

Dr. Antonio Orgaz Pérez-Grueso. Unidad de Cirugía Vascular. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. E-45004 Toledo. E-mail: aorgaz@cht.insalud.es

© 2003, ANGIOLOGÍA

Introducción

La claudicación intermitente (CI) es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad aterotrombótica (EAT) de los miembros inferiores (MMII), habitualmente denominada enfermedad arterial periférica (EAP) en la literatura médica de len-

gua inglesa. Afecta a un 5% de la población adulta (55-75 años), con igual prevalencia para hombres y mujeres [1]. Su curso clínico tiende a la estabilización o progresión lenta de los síntomas, con un riesgo de amputación inferior a un 1% anual [2]. Aunque el pronóstico para la extremidad es benigno, estos pacientes sufren una

alta incidencia de eventos cardiovasculares que se aproxima al 50% a los 5 años [3,4] y una mortalidad del 30%, que es de dos a tres veces superior a la de una población de similar edad y sexo, pero sin CI [5].

La CI es un marcador de riesgo grave para morbimortalidad cardiovascular, y como tal se reconoce a efectos de prevención secundaria [6]. Esta asociación entre la EAP y la morbilidad cardiovascular es independiente de la historia cardiovascular previa y de los factores de riesgo (FR) conocidos. Los pacientes con EAP tienen un riesgo cardiovascular similar al de aquellos pacientes que ya han presentado episodios isquémicos y que entran en el grupo denominado 'equivalentes de riesgo' [6]. Algunos estudios han demostrado que, a mayor gravedad de la EAP –indicated por un índice tobillo/brazo (ITB) más bajo–, se asocia un mayor riesgo de morbimortalidad [7].

El cuidado del paciente comienza con la educación acerca del proceso de su enfermedad, así como las diversas opciones terapéuticas, unas dirigidas a mejorar la EAT y sus manifestaciones clínicas –sobre todo las más serias, cardiovasculares y cerebrovasculares– y otras a los síntomas de CI. La finalidad última de la educación del paciente es conseguir su comprensión de la relación causal que existe entre FR, progresión de la enfermedad y mala calidad de vida (CDV).

El paciente debe entender también que los tratamientos intervencionistas, quirúrgicos o endovasculares, no curan su enfermedad. Aunque éstos están plenamente admitidos en las formas más graves e incapacitantes de la CI [8], el tratamiento conservador es el primer y fundamental

escalón en la terapia de esta condición patológica [9].

El documento TASC, una publicación internacional y multidisciplinar de consenso, ha aportado las guías fundamentales de diagnóstico y tratamiento de la EAP las ha aportado recientemente [9]. Según este documento, las preguntas fundamentales en relación a un tratamiento en el área que revisamos, son:

1. ¿Mejora de forma significativa la distancia de claudicación?
2. ¿Disminuye la elevada morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con CI?
3. ¿Mejora de forma significativa la CDV?
4. ¿Es seguro y carece de efectos secundarios graves?

El tratamiento conservador de la CI incluye:

1. Modificación de los FR y tratamiento farmacológico de la EAT.
2. Tratamiento específico de la CI: ejercicio y tratamiento farmacológico.

Modificación de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico de la EAT

El tratamiento de la CI comienza con la modificación de los FR, y lo hace por aquellos con mayor beneficio potencial. En la EAP, a diferencia de la cardiopatía isquémica sintomática, las recomendaciones se hacen principalmente en base a consensos, dado que existen muy pocos estudios prospectivos que avalen la importancia de la modificación de los FR.

En el tratamiento de la EAP es clara la ausencia, tanto de una base de evidencia médica, como de una alerta ante los ries-

Tabla I. Evidencia de los beneficios del tratamiento de la CI.

| | Sistémico | Progresión de la EAP | Sintomatología CI |
|--|----------------|----------------------|-------------------|
| Eliminación del tabaco | Sí | Sí | Dudoso |
| Hipolipemiantes: colesterol-LDL <100 mg/dL | Sí | Sí | Sí |
| Diabetes (Hb A _{1c} < 7) | Sí | No establecido | No establecido |
| HTA <130/85 mmHg | Sí | No establecido | Puede empeorar |
| Antiagregantes plaquetarios | Sí | Sí | No establecido |
| IECA | Sí | No establecido | No establecido |
| Hiperhomocisteinemia | No establecido | No establecido | No establecido |
| Ejercicio | Posible | No establecido | Sí (150%) |
| Cilostazol | No establecido | No establecido | Sí (0-25%) |
| Pentoxifilina | — | — | Sí (40-60%) |

gos retardados afrontados por estos pacientes, que se da no sólo en la atención primaria [10], sino también en la especializada [11,12]. No en vano, la EAP se ha considerado la cenicienta de las enfermedades cardiovasculares [13]. El alto riesgo de morbilidad en otros territorios ha llevado a la recomendación del tratamiento intensivo de los FR ateroscleróticos.

La existencia de un capítulo de esta monografía dedicado al tratamiento de los FR en la EAP nos lleva a tratar sólo aquellos aspectos de especial relevancia y evidencia médica y su posible impacto en la CI.

Eliminación del tabaco

Existe sobrada evidencia de que fumar tabaco es el FR individual más importante en el desarrollo y progresión de la EAP. Un 30-40% de los claudicantes son fumadores activos. En personas de más de 45 años, el

riesgo estimado de CI es 16 veces superior en fumadores que en no fumadores [14].

Los pacientes que fuman tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad y amputación, y una clara disminución en el éxito de las intervenciones arteriales y en su supervivencia [15,16].

Aunque no existen estudios prospectivos y aleatorizados que evalúen el abandono del tabaco, los datos de observación sugieren que sus beneficios son los contrarios de los perjuicios citados. No obstante, no está claro su beneficio sobre la gravedad de la CI; pero la disminución de la morbilidad cardiovascular y de la progresión a isquemia crítica de la extremidad hacen que abandonar el tabaco sea el primer objetivo del tratamiento (Fig.1).

Diabetes

La diabetes constituye, al igual que el ta-

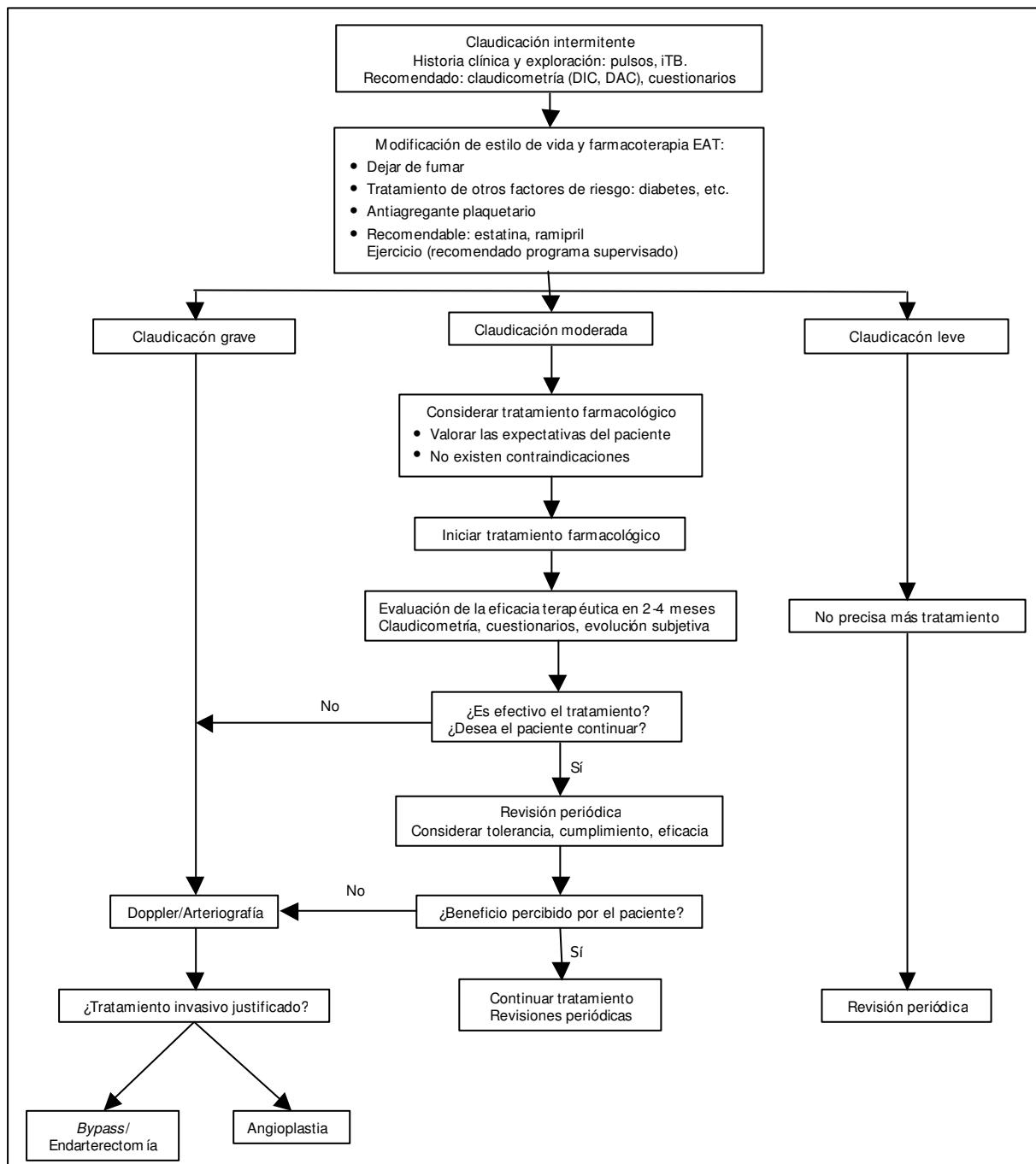


Figura 1. Algoritmo de actuación en la CI. Adaptado y modificado de Dawson et al [112].

baco, un importante FR para el desarrollo de EAP. Incrementa de dos a cuatro veces el riesgo de CI y se considera, de

forma aislada, ‘equivalente de riesgo’ cardiovascular.

No obstante, no se ha demostrado que

Tabla II. Tratamiento recomendado para la claudicación intermitente.

| |
|----------------------------|
| No fumar |
| Ejercicio |
| Aspirina/clopidogrel |
| Estatina |
| IECA (ramipril) |
| Cilostazol/¿pentoxifilina? |
| Otros factores de riesgo |

el control de la glucemia haga disminuir el progreso de la EAP y, por tanto, mejorar su sintomatología [17,18]; se recomienda en estos pacientes un control agresivo de sus cifras de glucemia y mantener la hemoglobina glicosilada (HB A_{1c}) a menos del 7,0% [9].

Dislipemias

Las dislipemias son un FR tan importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad coronaria como en la EAP, aunque el tipo de lípidos implicados puede cambiar en cada una de ellas.

El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es, actualmente, la principal diana terapéutica (concentración menor de 100 mg/dL) tanto en los pacientes con patología coronaria como con 'equivalentes de riesgo' [6]. El beneficio de aumentar el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) o disminuir los triglicéridos es menos claro [19].

Numerosos y extensos ensayos clínicos han demostrado el beneficio de la terapéutica hipcolesterolemianta en la enfermedad coronaria [20,21].

Sólo un estudio, el Heart Protection Study, ha demostrado el beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes con EAP, independientemente del colesterol de partida [22].

Otro estudio (LEADER), multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y realizado en pacientes con EAP, ha utilizado otro tipo de hipolipemiante, el bezafibrato –disminuye los niveles de lípidos y fibrinógeno–, y no ha mostrado una disminución de la incidencia combinada de eventos coronarios y neurológicos. Sí ha reducido de forma significativa la tasa de infartos de miocardio no fatales en todos los pacientes y de todo tipo de infartos de miocardio en hombres menores de 65 años [23].

En la EAP, otros estudios han demostrado los beneficios de la terapia hipolipemiante sobre la evolución de la aterosclerosis en la región femoral [24,25], así como una disminución del riesgo de aparición o empeoramiento de la CI y del ITB [20,26] (Tabla I).

En un reciente estudio, se ha demostrado que el uso de estatinas mejorar la CI, independientemente de los niveles de colesterol [27]. El beneficio se atribuye a las propiedades de las estatinas no relacionadas con la disminución del colesterol [28,29]. También se ha demostrado un efecto beneficioso del bezafibrato sobre la CI [23].

En base a sus numerosos beneficios, potenciales y demostrados, parece obligado considerar, independientemente de las cifras de colesterol-LDL, el uso de una estatina en los pacientes con CI (Tabla II).

Hipertensión

La hipertensión es un conocido FR para EAT a todos los niveles, y aumenta el ries-

go de claudicación de dos a tres veces [30]. El consenso recomienda su tratamiento para disminuir la morbimortalidad cardiovascular [9,31]. Un reciente estudio ha demostrado que la reducción drástica de la TA a cifras medias de 128/75 mmHg, disminuyó un 25% el número de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP y diabetes tipo II [32].

El uso de betabloqueadores se ha cuestionado durante años por su potencial efecto adverso sobre la CI. Una revisión sistemática no encontró esta asociación negativa [33]. Además, los datos recientes demuestran su beneficio en la reducción de eventos coronarios en pacientes con EAP [34].

Recientemente, el estudio HOPE –que incluye un 44% de pacientes con EAP– ha demostrado que el ramipril (un IECA) ofrece una importante reducción de la morbimortalidad cardiovascular, independientemente del efecto hipotensor [35]. Por ello, se debe considerar la utilización sistemática de un IECA en pacientes con EAP, aunque no se ha demostrado que el efecto beneficioso sea genérico del grupo [36].

Hiperhomocisteinemia

La elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína se consideran un FR para EAT a todos los niveles y se relacionan con la progresión de los síntomas y aumento de mortalidad en pacientes con EAP [37]. Las vitaminas del grupo B pueden normalizarlos, pero ningún estudio ha demostrado su beneficio.

Antiagregantes plaquetarios

Tras numerosos estudios, hoy no se duda del beneficio de los antiagregantes pla-

quetarios en la prevención de la EAT sistémica y sus complicaciones [38,39]. El beneficio de la aspirina en los pacientes con EAP es más dudoso, en favor de otros antiagregantes de efecto más potente [40]; no obstante, un porcentaje importante de los pacientes con EAP no sigue esta terapéutica [11,12]. Todos ellos deben tomar algún antiagregante plaquetario de demostrado beneficio tras considerar el coste y los efectos secundarios que todos tienen.

Tratamiento específico de la CI

La decisión de intervenir en la CI depende más de cómo y cuánto afectan los síntomas a la actividad diaria y la CDV del paciente que de distancias de marcha. Los efectos deben determinarse de una forma individual.

El primer paso en el tratamiento de la CI es decidir cuándo se necesita un tratamiento adicional al control de los FR y a la prescripción de ejercicio. La mayoría de los pacientes creen que sus síntomas son la antesala temporal que lleva a la gangrena y la amputación. La realidad es que las probabilidades de una mejoría espontánea son de un 50% [41]. Por ello, se recomienda esperar un tiempo razonable, dos o tres meses desde el comienzo de los síntomas, para asegurarse de la necesidad del tratamiento. Para los pacientes que vayan a incorporarse a un estudio sobre resultados de tratamiento, se recomiendan 6 meses [42]. Pero, ¿cuánto y cómo se incapacita un paciente con CI? ¿Cómo estimar su evolución? ¿Qué tipo de parámetros son útiles, los subjetivos, los objetivos o ambos? Junto a la ya citada educa-

Tabla III. Métodos de evaluación funcional en pacientes con CI

| Instrumento | Ventajas | Inconvenientes | Utilidad |
|------------------------|--|--|---|
| Índice tobillo/brazo | Indicador de gravedad y pronóstico | No relacionado con estado funcional | Marcador primario de gravedad y riesgo |
| Claudicometría | Medida objetiva de la capacidad de deambulación Sensible al tratamiento Reproducible | Requiere equipamiento Consumo tiempo | Estudios clínicos Ejercicio supervisado |
| ‘Caminar seis minutos’ | Objetivo y reproducible Barato y asequible | Datos de validación escasos No mide las posibilidades funcionales en la vida real | Utilidad potencial como marcador subrogado de claudicometría cuando se valide más |
| Cuestionario WIQ | Determina la limitación para caminar Validado con la claudicometría y ‘caminar seis minutos’ | No autoadministrado | Determinación del estado funcional/calidad de vida en la actividad clínica |
| Cuestionario MOSSF-36 | Mide la capacidad funcional Autoadministrado Muy utilizado, abundancia de datos comparativos | Muy sensible en aspectos físicos, pero menos de salud mental | Determinación estado funcional/calidad de vida en la actividad clínica |

ción del paciente sobre su enfermedad, la evaluación funcional forma parte asociada de las distintas opciones terapéuticas.

Evaluación funcional de la CI

En pacientes con EAP sintomática, el aporte arterial no puede adaptarse a las necesidades metabólicas del músculo durante las actividades que requieren deambulación, lo que resulta en síntomas de CI. Esta limitación funcional puede afectar de forma muy variada y graduada a las actividades ocupacionales, sociales y de ocio de cada paciente, y, en definitiva, a su CDV. Por ello, la determinación del beneficio que aporta cualquier terapia requiere la utilización de métodos de evaluación apropiados, tanto objetivos como subjetivos. Estos métodos deben ser estandarizados, precisos –en todo el espec-

tro de la sintomatología– y cuantificables –han de mantener su agudeza si el paciente mejora en respuesta a la terapéutica–. De esta forma, la situación basal y la secundaria al tratamiento pueden identificarse claramente (Tabla III).

Test hemodinámicos

De las pruebas de diagnóstico no invasivo habitualmente utilizadas (presiones segmentarias, ITB, PVR, ecografía Doppler), ninguna se correlaciona bien con el grado de limitación funcional de la CI [43]. Además, varias medicaciones mejoran de forma significativa la capacidad de ejercicio sobre cinta andadora sin cambios en el ITB o el flujo arterial [44]. Por ello, el uso aislado de los cambios hemodinámicos en el estudio sobre las terapias de la CI es inadecuado [45].

Pruebas de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo son la forma primaria de evaluación fisiológica de la CI en situación basal y tras respuesta al tratamiento.

– *Claudicometría.* La prueba de esfuerzo en cinta andadora es el mejor método para objetivar las posibilidades de deambulación de un paciente, así como el control de los resultados del tratamiento. Estas pruebas: a) confirman el diagnóstico de CI; b) demuestran objetivamente la limitación funcional de la EAP; c) documentan los efectos de la terapia, y d) descubren coronariopatías desconocidas previamente. Existen dos tipos de prueba perfectamente validados [46]: a) de carga constante (3,2 km/h y 12% de inclinación durante cinco minutos), y b) de pendiente progresiva (velocidad constante e inclinación progresiva desde la horizontal hasta un máximo de 18%, a ritmo, por ejemplo, de un 2% cada dos minutos). Ambas han sido una herramienta útil, pero hoy se recomienda preferentemente la segunda, sobre todo si se incluyen pacientes con claudicación a distancias muy cortas o muy largas [45].

En estas pruebas, se determinan dos parámetros estandarizados, la distancia inicial de claudicación (DIC) –hasta el comienzo de los síntomas, y la distancia absoluta de claudicación (DAC) –imposibilidad de continuar la prueba–.

Algunos estudios han sugerido que el segundo es más reproducible y, por tanto, es una medida más apropiada para uso como ‘punto final’ en ensayos clínicos [47].

– *Test ‘caminar seis minutos’.* Es un test de gran potencial práctico, dado que no requiere equipamiento y se adapta fácilmente a la práctica clínica. Ha sido validado en un estudio [48] y, recientemente, se ha empleado en otro sobre el efecto de las estatinas en la CI [27].

Medida del consumo de oxígeno en pruebas de esfuerzo

Es un test que aporta información fisiológica específica, es reproducible y se modifica de forma sensible con la medicación o el tratamiento intervencionista de la CI. No obstante, requiere un equipamiento caro y personal muy especializado, lo que lo limita fundamentalmente a la investigación.

En pacientes con CI, el pico de consumo de oxígeno medido durante una claudicometría de pendiente progresiva es un 50% del de personas sanas de su misma edad y sexo, lo que implica un deterioro similar al de los pacientes clase III de fallo cardíaco de la NYHA [38].

Cuestionarios

La prueba de esfuerzo, aislada, no define el grado de discapacidad que el paciente sufre en su entorno. ¿Percibe el paciente una mejora objetiva en pruebas de cinta andadora como una mejoría subjetiva y de sus posibilidades funcionales?

Es esencial el uso de cuestionarios que describan aspectos específicos o globales de la enfermedad y de la alteración de la CDV, tanto en la valoración preterapéutica como en la medida de los resultados:

– El WIQ (del inglés, *walking impairment questionnaire*) es un cuestionario específico y validado de la CI. Se

utiliza para evaluar la capacidad del paciente para caminar distancias definidas y velocidades de marcha, así como subir escaleras [50]. Es un test útil para valorar sintomatología atípica de CI, manifestada como disfunciones de la deambulación, que pueden ser indicativas de EAP. También es útil en la valoración de las mejorías en relación al tratamiento.

- EL MOS SF-36 (del inglés, *medical outcomes study SF-36*) es un cuestionario de salud general que evalúa factores físicos y mentales de la CDV [51]. Se consideran múltiples aspectos de una vida normal. Es útil y muy usado en ensayos clínicos y estudios de resultados.

Se ha usado asociado al WIQ para evaluar el estado funcional y los cambios en la CDV relacionados con la salud, tras cirugía de revascularización y tratamiento con ejercicio y farmacológico en pacientes con EAP.

- El ICQ (del inglés, *intermittent claudication questionnaire*) es un práctico cuestionario de origen europeo, recientemente introducido, con las ventajas de autoadministrararse y ser específico [52].

Existen muchos otros que se han usado en diferentes estudios: ECQ, CLAU-S, NHP, Euro Qol, MHIQ, etc. En la página web www.qolid.org, existe abundante información sobre todo tipo de cuestionarios generales y específicos en esta y otras patologías. Sólo el SF-36 se ha traducido al castellano y se puede descargar junto con el manual de corrección en la página web www.imim.es. El WIQ tiene una versión en castellano especial para un estudio.

Ejercicio

Caminar ha sido el tratamiento no quirúrgico más recomendado a los pacientes con CI en los últimos 40 años. Este tipo de ejercicio puede ser muy variable, desde un paseo normal hasta un programa formal de ejercicio, médica mente supervisado, con diversos tipos de carga en cinta andadora. Recientemente, se ha sugerido que el ejercicio realizado con los brazos puede ser al menos tan beneficioso, aunque se desconocen los mecanismos implicados [53].

Podemos remitirnos a las preguntas que propone el TASCen relación a un tratamiento de la CI.

¿Mejora de forma significativa la distancia de claudicación?

Existen pocas dudas de que el ejercicio aumente la tolerancia al mismo –la mayoría de los estudios señalan al menos el doble de la distancia– en pacientes con EAP. El primer estudio controlado y aleatorizado del ejercicio en pacientes con EAP se realizó en 1966, y demostró una importante mejoría en la capacidad de caminar sobre cinta andadora como resultado fundamental [54]. En 1995, un metaanálisis de 21 programas de ejercicio –sólo cuatro controlados y aleatorizados–, demostró que caminar hasta la distancia máxima de tolerancia al dolor, durante al menos 6 meses, producía una significativa mejoría del 179% en la DIC y del 122% en la DAC [55]. La mayoría de estos estudios utilizaron un protocolo de estudio de carga constante en cinta andadora. Más recientemente, una revisión sistemática Cochrane encontró sólo nueve estudios aleatorizados de calidad [56]. Los estu-

dios eran pequeños, con un número total de más de 200 pacientes. La mejoría global de la capacidad de marcha fue de un 150% (74-230%). Claramente, la capacidad de caminar más distancia y con menos dolor es un resultado de la rehabilitación con ejercicio. Aun así, cabe hacerse algunas preguntas:

- *¿Qué tipo de ejercicio? ¿Supervisado?* La simple recomendación de caminar a diario es plausible, pero algún estudio ha mostrado que tiene poco efecto en la CDV medida mediante el cuestionario MOS SF-36 [57]. Por tanto, el tratamiento de la CI en cinco palabras de Housley ‘dejar de fumar y caminar’, tal vez no es, hoy día, el más beneficioso [58]. Parece, de forma intuitiva, que un programa supervisado será mejor, pero la evidencia, aunque sólida, escasea [59]. Con el fin de tener impacto en la capacidad funcional y la CDV, se necesita instaurar un programa bien estructurado, supervisado –al menos inicialmente– y continuado en casa de forma indefinida [60,61].
- *¿Qué tipo de programa?* No existe suficiente investigación para especificar el programa ideal, pero la supervisión parece muy importante –más al principio– para motivar al paciente. En el reflejado en el TASC, se recomienda que la duración del programa sea de 3-6 meses. El paciente debe caminar sobre cinta andadora tres veces por semana, en sesiones de 30-60 min. La carga inicial en velocidad y pendiente se debe adaptar para provocar claudicación de 3-5 minutos. Una vez aparece claudicación de intensidad moderada, el paciente se detiene para recuperarse y reanudar nuevamente el ejercicio. Así, durante cada sesión. En las sesiones posteriores se cambiará la velocidad o la pendiente si el paciente puede caminar 10 o más minutos. La pendiente sólo se modifica si la velocidad a la que puede caminar el paciente es de 3,2 km/h. La evaluación del paciente debe ser semanal y debe asegurar que el resultado es positivo [36].
- *¿Un programa supervisado es para todos?* Obviamente, no, y las causas pueden variar: contraindicaciones por otras enfermedades cardiovasculares, ortopédicas o neurológicas, no aceptación o mal cumplimiento por el paciente, distancia excesiva desde el domicilio al centro de rehabilitación, etc.
- *¿Cómo funciona el ejercicio?* Se desconoce, pero la idea más aceptada es la de una respuesta adaptativa. Aunque en experimentación animal el ejercicio mejora el flujo arterial mediante el desarrollo de circulación colateral, los estudios en humanos no lo han demostrado [62]. El ejercicio en la CI lleva a una mejoría metabólica [63], así como en la extracción de oxígeno [64], una mejoría biomecánica [65] y hemorreológica [66].

¿Disminuye la morbilidad?

Aunque no se ha estudiado de forma exhaustiva, el ejercicio en pacientes con CI puede tener efectos beneficiosos sobre los FR. Que esta disminución sea significativa y tenga impacto sobre el riesgo sistémico, está por determinar. En pacientes con cardiopatía isquémica los datos sugieren este efecto beneficioso [67,68].

¿Es seguro y carece de efectos secundarios?

Elejercicio carece de morbimortalidad [73].

¿El ejercicio que desencadena dolor tiene efectos negativos? Por un lado, se ha sugerido que la CI se asimila a los episodios repetidos de isquemia reperfusión, lo que condicionaría una respuesta inflamatoria con marcadores bioquímicos detectables y una repercusión negativa sistémica [69,70]. Otros estudios han demostrado que el ejercicio en cinta andadora no se asocia a cambios en los marcadores de disfunción endotelial [71] y se ha sugerido que el entrenamiento atenúa esta respuesta [72].

¿Mejora la calidad de vida?

La mejoría de la capacidad funcional que aporta el ejercicio se traduce en una superior capacidad para llevar a cabo las actividades diarias [74], aunque no es clara la durabilidad de cualquier beneficio [59].

Ello ha llevado a remarcar la importancia de la motivación inicial en un área supervisada, similar al modelo aportado por la rehabilitación cardíaca, y mantenerla de alguna manera de forma indefinida [75].

A pesar de la evidencia, no tenemos información de que en España se ofrezca este tipo de tratamiento. Incluso en el Reino Unido, son muy escasos los centros que lo ofrecen y, entre ellos, no se incluyen algunos que defienden en la literatura este tipo de estrategia terapéutica [59,76].

Tratamiento farmacológico

Aunque se han probado muchos fármacos y buscado un efecto potencial sobre los síntomas de la CI, muy pocos han mostrado eficacia en estudios correctamente diseñados [77].

En el documento TASC se hace hincapié en que el tratamiento farmacológico no debe sustituir al ejercicio y otros cambios en el estilo de vida, aunque puede asociarse cuando estos últimos no son posibles o no han aportado suficiente beneficio y no existe indicación de tratamiento intervencionista [9].

Los fármacos usados han variado mucho según los países, pero el TASC sólo considera cuatro con beneficio potencial: pentoxifilina, cilostazol, naftidrofural y blufomedil. No obstante, se incluyen otros candidatos, actualmente en estudio.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un derivado de las xantinas, generalmente clasificado como hemorreológico. Aprobada por la FDA norteamericana en 1984, ha sido el fármaco más usado para el tratamiento de la CI. La dosis recomendada es de 400 mg, tres veces al día.

Desde 1978, se han publicado más de 2.100 artículos sobre la pentoxifilina, de los cuales, más de 200 son sobre su papel en la EAP. Sólo una docena son estudios aleatorizados sobre su efecto en la CI, y de estos, la mayoría, de pequeño número de pacientes.

Los resultados comparados con placebo han sido variados en los dos mayores [78,79]. Un metaanálisis realizado en 1999 por Hood et al [80] mostró una mejoría de 48,4 metros en la DAC, significativamente mejor que la observada con placebo. Un dato llamativo es que en la mayoría de los estudios incluidos, la mejoría aportada por el placebo fue relevante. Algunos autores han indicado que el efecto de la pentoxifilina parece rela-

cionado inversamente con el tamaño de las muestras de estudio, lo que sugiere un sesgo en las publicaciones [81]. La realidad actual es que existe bastante escepticismo en cuanto a su eficacia, aunque en el consenso TASC no se descarta un pequeño pero probado beneficio, en pacientes seleccionados [9], que algunos autores cuantifican en un 20-25% [82].

Otros autores señalan que el cuestionable incremento en la distancia de claudicación no es subjetivamente apreciado por el paciente [78,83] y parece disminuir con su administración a largo plazo [79].

Cilostazol

El cilostazol es actualmente el fármaco más eficaz en el tratamiento de la CI. Aprobado por la FDA en 1999, no está disponible en España. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, que tiene efectos relajantes de la musculatura vascular lisa, inhibe la activación plaquetaria (secreción y agregación), inhibe la proliferación de células musculares lisas, disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta los niveles de colesterol HDL. La dosis recomendada es de 100 mg, dos veces al día.

Su mecanismo de acción en la EAP se desconoce.

Ninguna medicación para la CI se ha estudiado tanto de forma prospectiva, aleatorizada, de doble ciego y controlada con placebo, como el cilostazol. El número de pacientes que han participado en diferentes estudios se acerca a los 3.000.

Sus efectos positivos sobre la CI se dan no sólo a nivel físico, sino también en relación con la CDV percibida por los pacientes, tal como lo reflejan dos recientes metaanálisis [84,85]. Además, mejora de

forma significativa el ITB [86], que indica que su efecto se produce, en parte, mejorando el flujo arterial.

Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, palpitaciones y visión borrosa. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca [87].

Un reciente estudio prospectivo y multicéntrico ofreció la primera comparación válida, en cuanto a eficacia y seguridad, del tratamiento con cilostazol, pentoxifilina y placebo, para el tratamiento de la CI. En el análisis, el cilostazol resultó claramente superior, y las diferencias, estadísticamente significativas, comparado con placebo y pentoxifilina [88]. En este estudio, la pentoxifilina no se diferenció del placebo. El análisis se realizó sobre una base de 'intención de tratar' (que aporta rigurosidad al estudio) y la medida de la eficacia se realizó al comparar la DAC tras 24 semanas de tratamiento (Fig. 2).

Parece, pues, que el cilostazol va camino de ser el fármaco de elección de los pacientes con CI que no mejoran o no pueden realizar ejercicio (Fig. 1, Tablas I y II)

Naftodrilfuril (Praxilene)

El naftodrilfuril se ha utilizado en Europa durante más de dos décadas para el tratamiento de la CI. Es un antagonista de la serotonina y su mecanismo de acción parece relacionado con la mejoría del metabolismo aeróbico [83].

En un metaanálisis de dos estudios franceses y dos alemanes, controlados con placebo, se encontró un efecto beneficioso en la DIC, pero no en la DAC. El efecto fue más marcado en no fumadores cuya DIC era superior a 150 m antes del tratamiento [89]. El beneficio obtenido es

modesto y ningún estudio ha objetivado mejorías en la CDV.

Blufomedil

El blufomedil es un fármaco vasoactivo con efectos bloqueadores α_1 y α_2 ; también posee efectos calcioantagonistas débiles y hemorreológicos. Varios estudios controlados con placebo, relativamente pequeños, realizados en los años ochenta mostraron mejoría en la DAC con blufomedil [90].

Otros fármacos

Se realizan ensayos clínicos del tratamiento de la CI con otros fármacos:

- Las prostaglandinas (Pg) se han utilizado en la EAP, fundamentalmente en el tratamiento de la isquemia crítica. Recientemente, se han obtenido resultados alentadores en estudios controlados de Pg E₁, con mejoría en la DIC y la DAC [91,92]. La administración intravenosa de la Pg E₁ es un importante inconveniente para su uso a largo plazo, aunque estos estudios se realizaron en pacientes ambulatorios. Sus efectos adversos más frecuentes son dolor y eritema en la zona de inyección, hipotensión, arritmias y trastornos gastrointestinales. Un reciente metaanálisis confirma los resultados positivos de esta prostaglandina en la CI [93].
- El beraprost es un análogo de la Pg I₂, de administración oral. En un amplio estudio controlado ha demostrado su eficacia en pacientes con CI, tanto en la mejoría de distancias de claudicación como en la CDV de los pacientes, sin reacciones adversas significativas entre los grupos [94].
- La L-carnitina, a diferencia de otras terapéuticas, pretende mejorar anomalías metabólicas celulares asociadas a la isquemia muscular y responsables, asimismo, de la clínica del paciente. La isquemia muscular produce ácido láctico y otros intermediarios del metabolismo oxidativo (acilcarnitinas), cuyo grado de acúmulo se relaciona directamente con la gravedad de la CI [95]. En dos estudios multicéntricos en los que se utilizó propionil levocarnitina se consiguieron mejorar la DIC y la DAC con escasos efectos secundarios [96,97].
- La L-arginina es un aminoácido precursor de la formación de óxido nítrico. En un reciente, pero pequeño, estudio aleatorizado que comparaba L-arginina y Pg E₁, ambos tratamientos mejoraron las distancias de claudicación comparados con el placebo y sin diferencias entre ellos [98]. Al igual que la L-carnitina, la L-arginina se encuentra como suplemento nutricional en farmacias y herbolarios.
- El *Ginkgo biloba* es una hierba medicinal cuyo extracto se ha usado en el tratamiento de la CI. Un reciente metaanálisis de estudios de doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, sugiere una mejoría en las distancias de claudicación, sin importantes efectos secundarios, salvo molestias gástricas ocasionales [99].

Entre otros fármacos que han mostrado efecto positivo y que precisarían una evaluación en estudios más amplios, se encuentran los anticoagulantes [100] y el verapamil [101].

Otros tratamientos

Compresión neumática intermitente del pie

El uso de compresión neumática intermitente del pie, aplicada mecánicamente mediante el *A-V Impulse System* (Novamedics, Andover, Hampshire, UK), ha demostrado aumentar en reposo el flujo en la arteria poplítea entre un 51-84% [102].

En un estudio controlado y prospectivo ($n = 37$), se aplicó a 25 pacientes más de 4 horas/día durante 4 meses y se demostró una mejora en la DIC del 146%, y del 106% de la DAC, que no se produjo en el grupo control. A los pacientes, además, se les recomendó caminar una hora diaria y tomar 75 mg de aspirina. También se presentó una significativa mejoría hemodinámica, reflejada en el ITB, tanto en reposo como tras ejercicio. La mejoría se produjo tras el tercer mes de tratamiento y se mantuvo durante un año [103]. La realización de un estudio aleatorizado puede ofrecer más información sobre sus posibilidades y relación coste/beneficio.

Angiogénesis terapéutica

La angiogénesis es un complejo proceso que lleva a la formación de nuevos vasos a partir de estructuras vasculares existentes. Es un proceso que se da de forma espontánea en condiciones diversas, que provocan un cambio entre reguladores positivos y negativos de angiogénesis, tanto fisiológicas (p. ej., curación de heridas) como patológicas (p. ej., inflamación, neoplasia).

Varios estudios en fase preliminar han mostrado el potencial de la angiogénesis terapéutica mediante el uso de factores de crecimiento angiogénico, que promueven

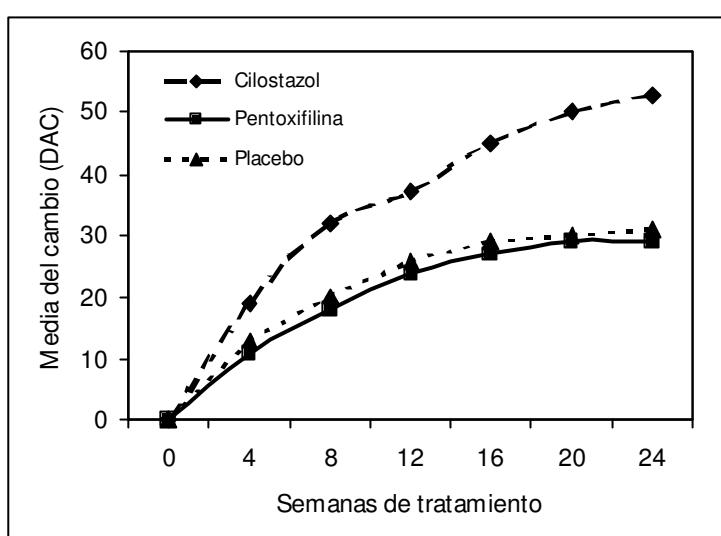


Figura 2. Comparación de los efectos del cilostazol, la pentoxifilina y el placebo en la distancia máxima de claudicación (DAC). Adaptado de Dawson et al [88].

la formación de vasos colaterales, para el tratamiento de la isquemia miocárdica o EAP [104,105]. De ellos, el más útil es el factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF-2).

Una forma recombinante (rFGF-2) se usó en un estudio de fase II en pacientes con CI aleatorizado y controlado con placebo (TRAFFIC). Se realizó inyección intraarterial y los resultados mostraron una significativa mejoría en la DAC; también mejoró el ITB en la pierna más afectada [106].

Angioplastia: ¿un tratamiento conservador de la CI?

Ya hemos dicho que el tratamiento invasivo, quirúrgico o endovascular, de la CI es un tratamiento aceptado en los grados más graves de CI [9]. Es una indicación individualizada cuando el tratamiento conservador se ha mostrado inefectivo en pacientes con ausencia de patología asociada que limite la capacidad de ejercicio y con un pronóstico de vida aceptable

Tabla IV. Factores a considerar en la decisión de intervenir en la CI.

| A favor | En contra |
|--------------------------------|--|
| Sintomatología grave | Comienzo reciente de la sintomatología |
| Incapacitación para el trabajo | No abandono del tabaco |
| No mejoría con el ejercicio | Enfermedad coronaria grave |
| Enfermedad aortoiliaca | Enfermedad femorodistal |
| Estenosis/oclusión corta | Oclusión larga |
| Sintomatología unilateral | Enfermedad multinivel |

(TASC, recomendación 21) [9]. ¿Y en pacientes con sintomatología moderada? (Tabla II).

Actualmente, la forma más común de tratamiento invasivo de la CI es la angioplastia percutánea con balón (APB) y sus derivados: APB+*stent* y prótesis vasculares soportadas. El empleo de estas técnicas exige, además de una indicación clínica correcta, que la morfología de la lesión sea adecuada para la intervención, de forma que comporte bajo riesgo y elevada probabilidad de éxito a medio y largo plazo. No obstante, existen discrepancias entre diferentes sociedades científicas con respecto a la categorización de las lesiones [9].

En la región femoropoplítea, se considera que la APB puede desempeñar un papel en el tratamiento de la CI, y en la infrapoplítea, se ha reservado para el tratamiento de la isquemia crítica, aunque existe información de su aplicación en CI grave [9].

Aunque la calidad de la literatura científica en cuanto a la eficacia de la APB en la EAP, en términos de evidencia, es extraordinariamente pobre, la popularidad de estos procedimientos crece. Las cau-

sas son varias: la ‘baja invasibilidad’ de los procedimientos, la mejoría rápida independiente de su durabilidad –a diferencia del esfuerzo y paciencia que requiere el tratamiento conservador–, el atractivo de los tratamientos ‘high tech’, la supuesta analogía con la enfermedad coronaria, etc. En muchos casos, se obvia el tratamiento médico, cuando éste debe ser la base de partida debe determinarse cuándo la APB es un adyuvante útil.

Sólo existen dos estudios aleatorizados y controlados que comparan el tratamiento médico con la angioplastia [107,108]. Una revisión Cochrane [109] en el 2002 sólo encontró un beneficio a corto plazo en cuanto a las distancias de claudicación. Una revisión de 12 estudios de angioplastia y nueve de ejercicio obtuvo resultados similares, con una superioridad de la APB en los primeros seis meses [110]. El hecho de su corto beneficio puede relacionarse con que la fisiopatología de la CI es más compleja que la sola oclusión arterial, y se necesita un abordaje más completo [110,111].

La APB en pacientes con CI no está exenta de complicaciones. En uno de cada cinco pacientes el procedimiento no tiene éxito y, de éstos, uno de cada cuatro presenta complicaciones clínicas significativas [110].

Un problema adicional es la identificación, de entre los pacientes que acuden al cirujano vascular, de aquellos subsidiarios de APB. En uno de los estudios citados, sólo un 10% de los pacientes, estudiados con ecografía Doppler y arteriografía, fueron subsidiarios de angioplastia, lo que restaba eficacia en los costes del procedimiento [108].

Actualmente, están en marcha varios estudios prospectivos; entre ellos: EXACT

(Exercise versus Angioplasty in Claudication Trial) y MIMIC (Mild to Moderate Intermittent Claudication), que pretenden establecer los posibles beneficios de la APB sobre distancias de claudicación, CDV, progresión de la enfermedad, etc.

Parece sensato que, hasta que se disponga de evidencia sólida, la utilización de la APB infrainguinal para el tratamiento de la CI debería restringirse a estudios clínicos controlados.

Conclusión

La CI es la manifestación clínica más

frecuente de la EAP y un marcador de riesgo sistémico de la EAT. El tratamiento no intervencionista o conservador es la parte primordial e ineludible de la terapéutica de la CI. No sólo puede mejorar de forma significativa la situación funcional y la CDV de estos pacientes; lo más importante es que disminuye la morbilidad, debida a complicaciones en otros territorios vasculares. Desdichadamente, muchos de estos pacientes se han dejado, hoy día, a su evolución natural; es una responsabilidad de los profesionales, tanto de atención primaria como especializada, revertir esta injusta e injustificada situación.

Bibliografía

1. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EH, Mactintyre CA, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384-91.
2. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg* 2001; 34: 962-40.
3. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, Whittle JC, Tierney JA, Webster MW, et al. Outcome events in patients with claudication: A 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg* 2001; 33: 251-7.
4. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
5. Davey-Smith G, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease, risk factors and mortality. *Circulation* 1990; 82: 1925-31.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 445-9.
8. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, Goldstone J, Johnston KW, Martin EC, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. *Circulation* 1994; 89: 511-31.
9. Dormandy J, Rutherford R, eds. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000; 31: 1-296.
10. McDermott MM, Mehta S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 209-15.
11. Burns P, Lima E, Bradbury AW. Second best medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 400-4.
12. Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S. Missed opportunities to treat atherosclerosis in patients undergoing peripheral vascular interventions. *Circulation* 2002; 106: 1909-12.

13. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Peripheral arterial occlusive disease. Final comment. *Seminars in Vascular Surgery* 1999; 12: 95-162.
14. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatuskami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997; 2: 243-51.
15. Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 635-40.
16. Jonasson T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Sea* 1987; 221: 253-60.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetics. *UKPDS 38. Br Med J* 1998; 317: 703-13.
19. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *New Eng J Med* 1999; 341: 410-8.
20. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrents Events Trial. N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
22. Coluons R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study. *Clin Prac* 2002; 56: 53-6.
23. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139-44.
24. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 438-47.
25. Lewis B. Randomised controlled trial of the treatment of hyperlipidaemia on progression of atherosclerosis. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 7011 : 53-7.
26. Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, Nguyen P, Williams SE, Boen JR. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidaemia (POSCH). *Surgery* 1996; 120: 672-9.
27. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107: 757-61.
28. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
29. Davis MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl): 2-9.
30. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication. *The Framingham study* 1985; 33: 13-8.
31. Prevention, detection, evaluation, and treatment of hypertension. The Sixth Report of the Joint National Committee. National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute. *National High Blood Pressure Education Programme. Indian Heart J* 1999; 51: 381-96.
32. Mehler P, Coll J, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-6.
33. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769-76.
34. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
36. Regensteiner JG, Hiatt W. Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Clin Cornerstone* 2002; 4: 26-40.
37. Taylor LL, Moneta G, Sexton GJ, Schuff R, Porter J. The homocysteine and progression of atherosclerosis study investigators. *J Vasc Surg* 1999; 29: 8-21.

38. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaboration overview of randomised trials on antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
39. CARRIE Steering Committee. A Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CARRIE). *Lancet* 1996; 348: 1328-39.
40. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
41. McAllister FF. The fate of patients with intermittent claudication managed non-operatively. *Am J Surg* 1976; 132: 593-5.
42. Labs KH, Dormandy JA, Jeager KA, Stuerzebecher CS, Hiatt WR. Transatlantic conference on clinical trial guidelines in peripheral arterial disease. Clinical trial methodology. *Circulation* 1999; 100: 75-81.
43. Hiatt WR, Navaz D, Regensteiner JF, Hossack K. The evaluation of exercise performance in patient with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1988; 12: 525-32.
44. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral vascular disease. *Circulation* 1990; 81: 602-9.
45. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical trials for claudication: Assessment of exercise performance, functional status and clinical end points. *Circulation* 1995; 92: 614-21.
46. Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner JG, Hossack KF. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1988; 12: 525-32.
47. Chaudhry H, Holland A, Dormandy J. Comparison of graded versus constant treadmill test protocols for quantifying intermittent claudication. *Vasc Med* 1997; 2: 93-7.
48. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 706-11.
49. Hiatt WR, Nawaz D, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients with peripheral vascular disease. *J Appl Physiol* 1987; 62: 2383-7.
50. Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Biol* 1990; 2: 142-52.
51. Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study: an application of methods for monitoring of medical care. *JAMA* 1989; 262: 925-30.
52. Chong PF, Garratt AM, Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The intermittent claudication questionnaire: a patient-assessment condition specific health outcome measure. *J Vasc Surg* 2002; 36: 764-71.
53. Nawaz S, Walker RD, Wilkinson CH, Saxton JM, Pockley G, Wood RF, et al. The inflammatory response to upper and lower limb exercise and the effects of exercise training in patients with claudication. *J Vasc Surg* 2001; 33: 392-9.
54. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* 1966; 2: 1093-6.
55. Gardner AW, Pochlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-80.
56. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 1999.
57. Currie LC, Wilson YG, Baird RN, Lament PM. Treatment of intermittent claudication: the impact on quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 356-36.
58. Housley E. Treating claudication in five words. *Br Med J* 1988; 296: 1483-4.
59. Burns P, Lima E, Bradbury AW. What constitutes best medical therapy for peripheral arterial disease? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 6-12.
60. Regensteiner JG, Mcyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs. home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997; 48: 291-300.
61. Tisi P, Shearman C. The impact of treatment of intermittent claudication on subjective health of the patient. *Health Trends* 1999; 30: 109-14.
62. Tan KH, De Cossart L, Edwards PR. Exercise training and peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2000; 87: 553-62.
63. 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.
64. Zetterquist S. The effect of active training on the nutritive blood flow in exercising ischemic legs. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 25: 101-11.
65. Womack Q, Sieminski DJ, Katzel LI, Yataco

- A, Gardner AW. Improved walking economy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Med Science Sports Ex* 1997; 29: 1286-90.
66. Ernst EW, Matrai A. Intermittent claudication, exercise and blood rheology. *Circulation* 1987; 76: 1110-4.
67. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2000; 31: 670-7.
68. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-72.
69. Khaira HS, Maxwell SR, Shearman CP. Antioxidant consumption during exercise in intermittent claudication. *Br J Surg* 1995; 82: 1660-2.
70. Khaira HS, Nash GB, Bahra PS, Sanghera K, Gosling P, Crow AJ, et al. Thromboxano and neutrophil changes following intermittent claudication suggest ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 31-5.
71. Woodburn K, Rumley A, Hurtagh A, Lowe GDO. Acute exercise and markers of endothelial injury in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 140-2.
72. Tisi PV, Shearman CP. The evidence for exercise-induced inflammation in intermittent claudication. Should we encourage patients to stop walking? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 7-17.
73. Williams LR, Ekers MA, Collins PS, Lee JF. Vascular rehabilitation: benefits of a structured exercise/risk modification program. *J Vasc Surg* 1991; 14: 320-6.
74. Regenstein JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 104-15.
75. Hiatt W. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-21.
76. Lamont PM. Management of intermittent claudication. The evidence for vascular surgery. Shropshire: TFM Publishing; 1999. p. 31-6.
77. Cameron HA, Waller PC, Ramsey LE. Drug treatment of and findings of intermittent claudication: a critical analysis of the methods and findings of published clinical trials, 1965-1985. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 569-76.
78. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, Reich T, Reichle FA, Scogin JT, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982; 104: 66-72.
79. Lindgård F, Jelnes R, Bjorkman H, Adielsson G, Kjellstrom T, Palmquist I, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease: Scandinavian Study Group. *Circulation* 1989; 80: 1549-56.
80. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 1053-9.
81. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2001; 87 (Suppl): 19-27.
82. Creager MA. Medical management of peripheral arterial disease. *Cardiol Rev* 2001; 9: 238-45.
83. Conners MS, Money S. Can claudication be improved with medication? *Semin Vasc Surg* 2002; 15: 237-44.
84. Regenstein JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Walking ability and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939-46.
85. Thomson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314-9.
86. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-74.
87. Pratt CM. Analysis of the Cilostazol safety database. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28-33.
88. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW II, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-30.
89. Lehert P, Riphagen FE, Gamand S. The effect of naftidrofuryl on intermittent claudication; a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 3): S81-6.
90. Triebstein G, Balzer K, Bisler H. Buflomedil in arterial occlusive disease: results of a controlled multicentre study. *Angiology* 1984; 35: 500-5.
91. Belch JJ, Bell PR, Creissen D, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E, prodrug, in patients with

- intermittent claudication. *Circulation* 1997; 95: 2298-302.
92. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, Creutzig A, et al. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: Results of a multicenter placebo-controlled double blind trial. *J Vasc Surg* 1997; 25: 537-44.
93. Reiter M, Bucek RA, Stumpflen A, Dirisamer A, Minar E. Prostanoids in the treatment of intermittent claudication –a meta-analysis. *Vasa* 2002; 31: 219-24.
94. Lievre M, Morand S, Besse B, Fiessinger JN, Boissel JP. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I2 analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. Circulation* 2000; 102: 426-31.
95. Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Appl Physiol* 1992; 73: 346-53.
96. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on 97 propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1618-24.
97. Brevetti G, Perna S, Sabba C, Martone VD, Di Iorio A, Barletta G. Effect of propionyl-L-carnitine on quality of life in intermittent claudication. *Am J Cardiol* 1997; 79: 777-80.
98. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frolich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1336-41.
99. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108: 276-81.
100. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Prandoni P, Hettiarachchi R, et al. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 715-22.
101. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997; 95: 411-4.
102. Delis K, Labropoulos N, Nicolaides AN, et al. Arterial calf inflow augmentation in PVD us- ing intermittent pneumatic compression: effects on popliteal artery haemodynamics. *Br J Surg* 1997; 84 (Suppl 2): 159.
103. Delis KT, Nicolaides A, Wolff J, Stans G. Improving walking ability and ankle brachial pressure indices in symptomatic peripheral vascular disease with intermittent pneumatic foot compression: A prospective controlled study with one-year follow-up. *J Vasc Surg* 2000; 31: 650-61.
104. Laham RJ, Chronos NA, Pike M, Leimbach ME, Udelson JE, Pearlman JD, et al. Intra-coronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase 1 open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2132-9.
105. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, Stine A, Arevalo JL, Chew EY, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1239-44.
106. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053-8.
107. Perkins JM, Collin J, Creasy TS, Fletcher EW, Morris PJ. Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 409-13.
108. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, et al. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomised controlled trial. *J Vasc Surg* 1997; 26: 551-7.
109. Chong PF, Golledge J, Greenhalgh RM, Davis AR. Exercise therapy or angioplasty. A summation analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 4-12.
110. Burns P, Bradbury A. The evidence for vascular and endovascular surgery: Mild to moderate intermittent claudication is benefited by angioplasty. London: WB Saunders; 2002. p. 319-25.
111. Levy PJ. Epidemiology and pathophysiology of peripheral vascular disease. *Clin Cornerstone* 2002; 4: 1-15.
112. Dawson DL, Hiatt RW, Creager MA, Hirsch AT. Peripheral arterial disease: Medical care and prevention of complications. *Prev Cardiol* 2002; 5: 119-30.

TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Resumen. Introducción. La claudicación intermitente (CI) es el síntoma más frecuente de la enfermedad arterial periférica (EAP). Afecta a un 5% de la población adulta (55-75 años). Aunque el pronóstico para la extremidad es bueno, los pacientes con CI sufren una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares y elevada mortalidad. La mortalidad cardiovascular está inversamente relacionada con el índice tobillo/brazo. Desarrollo. El tratamiento conservador de la CI incluye: 1. Tratamiento intensivo de los factores de riesgo (FR) cardiovasculares: abandonar el tabaco, tratamiento de las hiperlipidemias, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión y la diabetes y uso de antiagregantes plaquetarios; 2. Tratamiento específico de la CI, cuya finalidad es la mejoría de la distancia de claudicación y de la calidad de vida (CDV). Este tratamiento incluye el ejercicio y el tratamiento farmacológico (pentoxifilina, cilostazol y otros). Para evaluar el efecto de la terapéutica en los síntomas y en la CDV se deben utilizar los métodos apropiados, y la claudicometría y los cuestionarios son muy útiles a tales efectos. El beneficio asociado con programas de ejercicio supervisado es muy superior al obtenido con el tratamiento farmacológico. No obstante, la investigación en nuevos tratamientos, como la angiogénesis terapéutica, continúa. La utilidad de la angioplastia percutánea con balón (APB) en la CI en la región femoropoplítea, aún no ha quedado establecido, pues se necesitan estudios adecuados. Conclusión. La modificación de los FR cardiovasculares, el ejercicio y el tratamiento farmacológico pueden mejorar, con un riesgo muy bajo, el estado funcional, la CDV y el pronóstico del paciente con CI. [ANGIOLOGÍA 2003; 55:S79-99]

Palabras clave. Cilostazol. Claudicación intermitente. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad vascular periférica. Factores de riesgo. Pentoxifilina. Test de ejercicio. Tratamiento con ejercicio.

TRATAMENTO CONSERVADOR DA CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE

Resumo. Introdução. A claudicação intermitente (CI) é o sintoma mais frequente da doença arterial periférica (DAP). Afecta 5% da população adulta (55-75 anos). Embora o prognóstico para a extremidade seja favorável, os doentes com CI sofrem uma elevada incidência de complicações cardiovasculares (CV) e elevada mortalidade. A mortalidade CV relaciona-se inversamente com o índice braço-tornozelo. Desenvolvimento. O tratamento conservador da CI inclui: 1. Tratamento intensivo dos factores de risco (FR) CV: deixar de fumar, tratamento das hiperlipidemias, diagnóstico e tratamento da hipertensão e diabetes, e uso de antiagregantes plaquetários; 2. Tratamento específico da CI. A finalidade do tratamento específico da CI é a melhoria das distâncias de claudicação e da qualidade de vida (QDV). Isto inclui o exercício e o tratamento farmacológico (pentoxifilina, cilostazol e outros). Para avaliar o efeito da terapêutica nos sintomas e na QDV, é necessário utilizar métodos apropriados. A claudicometria e os questionários são muito úteis para esses efeitos. A magnitude do benefício associado a programas de exercício supervisionado é muito superior ao obtido com o tratamento farmacológico. No entanto, a investigação de novos tratamentos, como a angiogénesese terapêutica, continua. O papel da angioplastia percutânea com balão (APB) na CI fêmoro-popliteia, não foi estabelecido, e são necessários estudos adequados. Conclusão. A modificação dos FR CV, o exercício e o tratamento farmacológico, podem melhorar, com um risco relativamente baixo, o estado funcional, a QDV e o prognóstico do doente com CI. [ANGIOLOGÍA 2003; 55:S79-99]

Palavras chave. Cilostazol. Claudicação intermitente. Doença cardiovascular. Doença vascular periférica. Factores de risco. Pentoxifilina. Teste de exercício. Tratamento com exercício.