



ARTÍCULO ESPECIAL

Farmacoterapia en el paciente con claudicación intermitente[☆]

A. Rodríguez-Morata^{a,*}, C. Esteban-Gracia^b, A. Fernández-Heredero^c,
R. Riera-Vázquez^d, F. Vaquero-Lorenzo^e y J.R. March-García^f

^a Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^e Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Cabueñas, Gijón, Asturias, España

^f Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Recibido el 9 de febrero de 2011; aceptado el 24 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 30 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Antiagregantes;
Cilostazol;
Claudicación
intermitente;
Enfermedad arterial
periférica;
Estatinas;
Naftidrofuroilo;
Pentoxifilina;
Prostaglandinas

Resumen La claudicación intermitente es la manifestación más frecuente de la enfermedad arterial periférica. Además de la limitación en la calidad de vida del paciente, es en sí misma un factor de riesgo independiente y elevado de mortalidad de origen cardiovascular. El tratamiento global empieza por un adecuado control de los factores de riesgo vascular y hábitos de vida del paciente. Debemos asociar además fármacos para reducir la aparición de complicaciones isquémicas periféricas o de otros sectores arteriales, entre los que contamos antiagregantes, estatinas y antihipertensivos. El tratamiento específico de la propia claudicación incluye programas de ejercicio físico supervisado y un tratamiento farmacológico donde debemos optar en primer lugar por los fármacos de mayor evidencia actual —cilostazol y naftidrofuroilo— considerando la pentoxifilina sólo como segunda alternativa.

© 2011 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anti-platelets;
Cilostazol;
Intermittent
claudication;
Peripheral arterial
disease;

Pharmacological treatment in the patient with intermittent claudication

Abstract Intermittent claudication is the most common symptom of peripheral arterial disease. Besides the limitation in the quality of life of the patient, it represents an independent risk factor and high cardiovascular mortality. The overall treatment strategy begins with an adequate control of vascular risk factors and lifestyle habits of the patient. We also associate drugs to reduce the occurrence of ischemic complications or other peripheral arterial sectors,

[☆] Sección de Medicina Vascular - Angiología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguezmorata@telefonica.net (A. Rodríguez-Morata).

Statins;
Naftidrofuryl;
Pentoxifylline;
Prostaglandins

essentially, antiplatelet agents, statins and antihypertensives. The specific treatment for claudication includes supervised exercise programs and drug treatment. We must first choose from the drugs with most updated evidence, cilostazol and naftidrofuryl, considering pentoxifylline only as the second alternative.

© 2011 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La claudicación intermitente (CI) es una manifestación de la enfermedad arterial periférica expresada como dolor en una extremidad —al menos— con el ejercicio físico, suficiente para detener al paciente y que se alivia con el reposo en un breve espacio de tiempo. Existe hasta nuestros días un volumen ingente de literatura médica de diverso nivel en referencia a la CI describiendo su epidemiología, etiopatogenia y tratamiento. Desde la Sección de Medicina Vascular - Angiología, nuestro objetivo es sistematizar de un modo pragmático lo más significativo y de mayor nivel de evidencia sobre el manejo farmacológico del paciente claudicante.

La CI es la manifestación más frecuente —hasta un 40% de pacientes— de la enfermedad arterial periférica, que cuenta con una prevalencia de entre el 5 y el 15% de nuestra población adulta^{1,2}. Como expresión sintomática que representa, la CI tiene una evolución relativamente benigna, tendente a la mejoría o estabilización en el 75% de los casos^{3,4}. Sin embargo, el aspecto sobresaliente es que constituye un factor de riesgo independiente y además elevado tanto de eventos isquémicos mayores no fatales (5-7% anual) como de mortalidad de origen cardiovascular (2-6% anual)².

El tratamiento del paciente claudicante se debe enfocar de un modo global, y en modo alguno sólo desde un punto de vista farmacológico o quirúrgico. Respecto a este tratamiento farmacológico se prescribe con tres objetivos diferenciados⁵: a) disminuir los eventos y mortalidad de origen aterotrombótico; b) conseguir el alivio clínico del cuadro con un incremento de la distancia de claudicación, funcionalismo y calidad de vida; y c) prevenir la progresión local de la afectación oclusiva.

El objetivo de reducir los eventos isquémicos y muerte de origen cardiovascular se encuadraría dentro de la prevención secundaria, pues la arteriosclerosis ya está establecida en el claudicante. El primer grupo de fármacos que disminuye este riesgo en pacientes con enfermedad arterial periférica son los antiagregantes (nivel de evidencia A)⁶. El ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 75 a 325 mg al día (especialmente entre 75 y 150 mg/ día)⁷ reduce eficazmente estos eventos en pacientes con claudicación intermitente hasta en un 23%⁸. Pero además el tratamiento antiagregante no sólo es útil en cuanto a la prevención de los eventos isquémicos referidos como primer objetivo, sino también lo es para la propia evolución de la patología arterial periférica: reduce el riesgo de oclusión arterial a medio plazo —19 meses— hasta en un 30% y la necesidad de revascularización^{7,9}.

El triflusul se diferencia del AAS por la presencia de un grupo trifluorometilo, ejerciendo su acción antiagregante además de por una inhibición irreversible de la

ciclooxigenasa, por una inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria¹⁰. No se han encontrado diferencias significativas entre este y el AAS en la prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el triflusul se asocia a menores complicaciones hemorrágicas¹¹.

Las tienopiridinas son otros fármacos antiagregantes que bloquean el receptor de ADP en las plaquetas e interfieren en la unión del receptor IIb-IIIa al fibrinógeno¹⁰. Una de ellas, la ticlopidina, ha demostrado reducir eficazmente el riesgo de eventos isquémicos mayores en varios ensayos clínicos; sin embargo, está en completo desuso por sus efectos adversos hematológicos (trombopenia y neutropenia), utilizándose en su lugar de forma rutinaria el clopidogrel. En el clásico ensayo CAPRIE, que comparaba AAS frente a clopidogrel en pacientes con historia de infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica, el clopidogrel demostró una reducción de los eventos isquémicos mayores del 8,7% frente al AAS. Además, en el subgrupo de pacientes con enfermedad arterial periférica y pacientes revascularizados, el clopidogrel demostró una reducción del 23,8% en la aparición de estas complicaciones isquémicas cardiovasculares mayores frente al AAS. También demostró una reducción estadísticamente significativa en la aparición de efectos adversos hemorrágicos frente al AAS¹².

La asociación de clopidogrel más AAS fue objeto de amplio estudio en el ensayo clínico CHARISMA y sus numerosas revisiones *post hoc*, incluyendo el subgrupo de pacientes con enfermedad arterial periférica¹³. Resumidamente, en los pacientes con enfermedad arterial periférica esta doble terapia antiplaquetaria puede otorgar algunos beneficios comparados con la AAS aislada, reduciendo la tasa de infarto de miocardio y hospitalización por eventos isquémicos en general, pero con un aumento significativo de hemorragias menores⁷. En relación con el ictus, por el contrario, no parece alterar significativamente la tasa ni la severidad de los mismos entre los pacientes de alto riesgo de este mismo ensayo clínico¹⁴.

Con relación a la anticoagulación oral, sola o junto a antiagregación, los datos actuales no indican su uso para reducir el riesgo de eventos isquémicos vasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica (nivel de evidencia C de la AHA)⁹. No mejoran los resultados ofrecidos por la antiagregación, pero sí incrementan el riesgo hemorrágico.

De los fármacos antihipertensivos los IECA demostraron en el ensayo HOPE mejorar los síntomas en claudicantes y reducir en un 22% a los 5 años el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad arterial periférica (nivel de evidencia B del TASC II)⁶. Siguiendo a los IECA, y en orden de prioridad decreciente, estarían

indicados los ARA-II, los calcioantagonistas, los diuréticos y los bloqueadores beta².

Las estatinas son otra de las piezas claves en el paciente con enfermedad arterial periférica en la reducción de su riesgo vascular. Numerosos ensayos clínicos, epidemiológicos y genéticos, han demostrado su carácter pleiotrópico¹⁵. Sin ánimo de ser exhaustivos diremos que, además de su principal cualidad como hipolipemiantes, poseen relevantes efectos lípido-independientes inmunomodulador y antiinflamatorio, efecto endotelio-protector y de modulación de la hemostasis¹⁶⁻²⁰.

Actualmente, la evidencia recomienda su uso en pacientes con enfermedad arterial periférica, salvo contraindicación²¹. El primer estudio aleatorizado y controlado que demostró el efecto de las estatinas en estos pacientes fue el 4S²², y tras este una serie de estudios aleatorizados y doble ciego²⁰ permiten concluir que el uso de estatinas en los pacientes con enfermedad arterial periférica mejora la distancia caminada libre de dolor, la permeabilidad de los injertos arteriales infrainguinales y reduce el riesgo relativo en un 25% a los 5 años de eventos cardiovasculares mayores².

Además de la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos coronarios, cerebrovasculares y periféricos, es necesario ocuparse del tratamiento de la propia claudicación intermitente. Conviene subrayar en este punto que la farmacoterapia no es el sustitutivo del ejercicio físico, al cual debe siempre en todo caso complementar. Este mejora la claudicación por el desarrollo de colateralidad, mejora la adaptación metabólica del músculo isquémico y de la función cardiaca^{1,23}. El ejercicio, además, debería ser supervisado, pues de esta forma mejora significativamente la distancia máxima caminada en comparación con regímenes de ejercicio no supervisado. La diferencia es importante, determinándose un incremento de la distancia en término medio hasta de 150 metros²⁴.

La farmacoterapia dirigida al tratamiento de la propia claudicación intermitente ha ido modificándose en el tiempo en función de su evidencia y utilidad clínica. En los últimos años se han elaborado varias guías directrices sobre la farmacoterapia en la claudicación, entre las que destacamos las del *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*⁶, las directrices de la guía clínica *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*⁷ y las de la *American Heart Association (AHA)*⁹. A continuación revisamos los detalles más importantes sobre los tratamientos más habituales y de mayor evidencia.

Cilostazol

Actualmente la AHA mantiene una recomendación de clase I para el uso del cilostazol en la claudicación intermitente, con un nivel de evidencia A⁹. En este momento representa nuestra mejor opción frente al tratamiento farmacológico de esta manifestación de la enfermedad arterial periférica, y por ello nos extenderemos algo más en su exposición.

El cilostazol es un inhibidor reversible de la enzima fosfodiesterasa 3 que evita la degradación del AMP cíclico y aumenta su concentración en la plaqueta, músculo liso vascular y células endoteliales^{25,26}. Se absorbe vía oral rápida y completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas

máximas a las 2,7 horas y niveles estables al cabo de 4 días del tratamiento. Se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina, hasta un 97% y se distribuye ampliamente por los tejidos²⁷. La dosis habitual es de 100 mg cada 12 horas y la recomendación de la toma 30 minutos antes o dos horas tras el desayuno y la cena se debe a que su absorción aumenta rápidamente con alimentos grasos, incrementando así los efectos adversos más frecuentes (cefalea, mareo, diarrea y palpitaciones)⁹.

El metabolismo del cilostazol es hepático y mediado por el citocromo P450, especialmente por la isoforma CYP3A4, y en menor medida por la CYP2C19. Sus dos metabolitos principales tienen también actividad biológica intrínseca de degradación del AMPc, y tanto estos como la molécula originaria se eliminan principalmente por vía renal, con una vida media de eliminación de 12 horas. Los efectos adversos del fármaco aumentan notablemente cuando se administra junto a fármacos inhibidores de ambos citocromos, aunque notablemente del CYP3A4²⁷.

Para reducir los efectos adversos deben conocerse bien las posibles interacciones farmacológicas del cilostazol, que por su metabolismo en el citocromo P450 debe ser reducido de dosis en pacientes que tomen inhibidores de este: macrólidos, diltiazem, nifedipino, verapamilo, omeprazol, midazolam, ketoconazol, itraconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina^{26,28}. De las estatinas únicamente la lovastatina aumenta su concentración cuando se administra conjuntamente con cilostazol, por lo que es recomendable reducir la dosis (de lovastatina) o utilizar otra²⁹. Se desaconseja directamente en pacientes que toman otros inhibidores de fosfodiesterasas, como el sildenafil, por la suma de sus efectos adversos^{30,31}.

Se han atribuido numerosas acciones a este fármaco, algunas de las cuales también están interrelacionadas: inhibición de la activación y agregabilidad plaquetaria, vasodilatación arterial y venosa, aumento de la síntesis de NO, inhibición de la hiperplasia de músculo liso, incremento del HDL-colesterol, reducción de la trigliceridemia, potenciación de la angiogénesis y reducción de la inflamación y estrés oxidativo²⁷. Recientemente se ha descrito que el cilostazol, mediante una reducción de la hiperplasia intimal, reduce la tasa de reestenosis tras la angioplastia percutánea con balón en arterias coronarias (ensayo clínico CILON-T)³², en el sector femoropoplíteo³³ y que reduce asimismo la reestenosis a medio plazo intra-stent carotídeo³⁴ o tras endarterectomía carotídea³⁵.

A pesar de tantas propiedades descritas el mecanismo por el que la extremidad isquémica mejora no se ha determinado con exactitud, si bien la vasodilatación es un hecho constatado, al igual que el aumento del índice tobillo-brazo en claudicantes y las velocidades de flujo media y máxima en la arteria femoral. De este modo, prolonga la distancia de claudicación frente a placebo entre un 40 y 60% a partir de las 12 semanas, mejorando la calidad de vida de estos pacientes²⁵.

Como se comentó en la primera parte de esta revisión, el paciente con enfermedad arterial periférica habitualmente está en tratamiento antiagregante. El cilostazol puede pausarse conjuntamente con cualquier antiplaquetario, pues no afecta significativamente a los parámetros de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de sangría)³⁶. De forma aproximada

nos resultarán orientativos los datos de un estudio sobre el tiempo de sangría: el tiempo basal es de aproximadamente 4,3 minutos; con cilostazol aumenta a 5,5 minutos; con AAS a 6,6 minutos, con clopidogrel aumenta a 10,1 minutos. Con doble terapia (clopidogrel + AAS) aumenta a 17,4 minutos y con triple terapia aumenta a 17,9 minutos²⁶. En el estudio CASTLE, diseñado para evaluar la seguridad del cilostazol a largo plazo, de 1.435 pacientes con enfermedad arterial periférica combinando AAS + cilostazol o placebo no existían diferencias significativas en la incidencia de hemorragias, así como tampoco aumentaron en los pacientes con doble terapia antiplaquetaria a los que se añadía cilostazol, o en los que recibían anticoagulación³⁷.

Entre las contraindicaciones del cilostazol están su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, pacientes con tendencia a arritmias ventriculares y en aquellos con un QT largo. El motivo es que el aumento del AMPc intracelular además de esa vasodilatación (arterial y venosa) provoca un incremento del gasto cardíaco por un efecto inotrópico y cronotrópico, aumentando el consumo de oxígeno miocárdico^{25,38}. Otras contraindicaciones formales del cilostazol son la insuficiencia renal severa, pues en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min se puede elevar su concentración plasmática hasta un 200%. Sin embargo, los pacientes en hemodiálisis sí pueden beneficiarse de cilostazol³³. También por su metabolismo hepático el cilostazol se debe de contraindicar en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Naftidrofurolo

El naftidrofurolo es el único fármaco junto al cilostazol que actualmente mantiene un nivel de evidencia A en el consenso TASC II en el tratamiento de la claudicación intermitente⁶.

Se trata de un fármaco antagonista tipo 2 de la 5-hidroxitriptamina. Su efecto sobre la claudicación intermitente se basa en una mejora el metabolismo muscular, así como una reducción de la agregabilidad plaquetaria. En un metaanálisis de cinco estudios con un total de 888 pacientes claudicantes el naftidrofurolo, de forma estadísticamente significativa, incrementó la distancia caminada libre de dolor hasta en un 26% frente a placebo. En tres estudios posteriores con un seguimiento hasta de 12 meses se demostraron beneficios similares, con una dosis de 600 mg diarios. Los efectos adversos del naftidrofurolo se limitan prácticamente a algunas molestias gastrointestinales^{6,7}.

Carnitina y propionil-L-carnitina

Los pacientes con claudicación intermitente desarrollan anomalías metabólicas en los músculos esqueléticos de las extremidades inferiores sometidos a isquemia. Tanto L-carnitina, y especialmente la propionil-L-carnitina, interactúan con el metabolismo oxidativo del músculo esquelético mejorando la distancia de claudicación. Se han llevado a cabo dos ensayos clínicos multicéntricos con un total de 730 pacientes, donde se comprobó la mejoría de la distancia máxima caminada con propionil-L-carnitina frente a placebo. También se constataba mejoría en la

calidad de vida global y mínimos efectos adversos frente a placebo⁶.

No obstante, la efectividad real de estos fármacos sobre la mejoría de la distancia caminada no está bien establecida (nivel de evidencia B de la AHA), de hecho en las guías clínicas SIGN no se recomienda para la claudicación por un nivel insuficiente de evidencia^{7,9}.

Estatinas

En la clasificación del consenso TASC II las estatinas recaban la suficiente evidencia científica como para justificar su uso en la propia claudicación intermitente, aunque se reconoce la necesidad de más estudios para su recomendación⁶. Sin embargo, su uso en estos pacientes en la prevención primaria y secundaria de eventos isquémicos mayores no se discute actualmente, por lo que la consideración de si mejoran o no, y hasta qué punto la propia claudicación, queda en un segundo plano en la práctica diaria.

Los beneficios del uso de estatinas en los pacientes con enfermedad arterial periférica, en referencia exclusivamente a la propia claudicación intermitente, se constataron a partir del estudio 4S²² y con posterioridad al mismo. Las estatinas en estos enfermos reducen el riesgo de aparición de claudicación o el empeoramiento de la misma en los que ya la padecían, además de mejorar la distancia caminada libre de dolor, aunque no la distancia máxima.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es una metilxantina que modifica la viscosidad sanguínea mediante un aumento de la deformabilidad del hematíe, reducción de los niveles de fibrinogenemia y disminución de la agregabilidad plaquetaria²⁵.

Existen numerosos ensayos clínicos y metaanálisis sobre la pentoxifilina³⁹, y los datos hasta la fecha son lo suficientemente claros como para entender que si aporta un beneficio sobre la claudicación intermitente, según la AHA, este es sólo de carácter marginal y no bien establecido (nivel de evidencia C). De ahí la recomendación de clase IIb y nivel de evidencia A que considera su uso como segunda alternativa al cilostazol en pacientes claudicantes⁹.

A modo de ejemplo referimos uno de estos metaanálisis, clásico, hecho sobre más de 20 ensayos clínicos⁴⁰ donde se demostró que la pentoxifilina aumentaba sólo moderadamente (una media de 30 metros) la distancia caminada libre de dolor frente a placebo. Por el contrario, en un ensayo posterior con 698⁴¹ claudicantes aleatorizados hacia cilostazol, pentoxifilina o placebo, a los 6 meses de tratamiento se demostró que el cilostazol incrementaba hasta un 54% la distancia máxima caminada (una media de 107 metros) y la pentoxifilina sólo aumentaba un 30% de la distancia (64 metros de media), lo cual equivalía a la mejoría que experimentaba el grupo de placebo (65 metros de media, incremento del 34%).

Los efectos adversos más frecuentes son de carácter gastrointestinal, no revisten gravedad y se atenúan o desaparecen con la reducción de la dosis, recomendada usualmente de 1.200 mg en dosis fraccionadas²⁵.

Prostanoides

La prostaglandina E1 (PGE1) y otras sustancias prostanoides (PGI2, Beraprost, Iloprost) son moléculas con una muy productiva función biológica. A través de sus receptores en plaquetas, leucocitos y células musculares lisas, ejercen numerosas funciones, aunque con intensidad variable: aumentan el flujo sanguíneo por vasodilatación, actividad antiplaquetaria, inhibición de la activación de neutrófilos, inhibición de la adhesión de monocitos; inhiben la hiperplasia de células musculares lisas, potencian la fibrinólisis natural, tienen efecto reológico aumentando la deformabilidad del hematíe y mejoran la homeostasis del colesterol²⁵.

Tanto la PGE1 como el iloprost en aplicación diaria intravenosa han demostrado mejorar la isquemia crítica de las extremidades y la evolución de lesiones tróficas isquémicas. En pacientes claudicantes el uso de PGE1 intravenosa también ha demostrado modestos beneficios, pero ello es muy poco práctico como tratamiento de una patología ambulatoria por excelencia. Por ello se han estudiado prostanoides orales como el beraprost y también iloprost, aunque con resultados como mínimo contradictorios^{6,7,9,42}.

Los efectos adversos más frecuentes son la flebitis en el lugar de infusión y en menor medida la cefalea, la rubefacción y la diarrea. Se contraindican en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada y en infartos de miocardio reciente²⁵.

A pesar de reconocerse cierta utilidad de los prostanoides intravenosos en los casos de claudicación más avanzados²⁵, los derivados de administración oral, tanto en las recomendaciones SIGN como de la AHA y el consenso TASC II, no son considerados útiles en la claudicación intermitente por carecer de evidencia suficiente^{6,7,9}.

Además de lo expuesto, numerosos tratamientos alternativos han sido evaluados en la claudicación intermitente con estudios aleatorizados y ciegos frente a placebo^{43–47}: Gingko biloba, L-arginina, factores de crecimiento angiogénicos, vitamina E, quelación con EDTA, ácidos grasos omega 3, antagonistas de la serotonina, buflomedil, defibrótido, cafeína, padma 28, acupuntura, *Allium sativum* (ajo), compresión neumática y aplicaciones de CO₂ subcutáneo. Como nexo común sólo tienen la consistente falta de evidencia para su uso en esta patología, por lo que no se profundiza sobre ninguna de estas terapias.

En conclusión, la claudicación intermitente no es sólo un síntoma más de la enfermedad arterial periférica, sino que además constituye un factor de riesgo independiente y elevado de mortalidad de origen cardiovascular. En su tratamiento deben incluirse fármacos para reducir estas complicaciones isquémicas periféricas o de otros sectores arteriales, entre los que contamos antiagregantes, estatinas y fármacos antihipertensivos. Para el tratamiento concreto de la sintomatología dolorosa que determina la propia claudicación, además del ejercicio físico supervisado debemos optar en primer lugar por los fármacos de mayor evidencia actual —cilostazol, naftidrofuroilo— considerando la pentoxifilina sólo como segunda alternativa.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lozano-Villardell P. ¿Debemos ser más agresivos en el tratamiento revascularizador del paciente claudicante? En contra Angiología. 2010;62:83–8.
2. Vega de Ceniga M, Bravo-Ruiz E. Control de factores de riesgo vascular en pacientes claudicantes. Angiología. 2010;62:57–67.
3. Vaquero-Morillo F, Ballesteros-Pomar M, Fernández-Morán MC. ¿Debemos ser más agresivos en el tratamiento revascularizador del paciente claudicante? Turno a favor. Angiología. 2010;62:72–82.
4. Corominas-Roura C, Plaza-Martínez A, Díaz López M, Riera-Vázquez R, Cordobés-Gual J. Tratamiento médico de la claudicación intermitente. Angiología. 2002;54:162–73.
5. March JR, Fernández Casado JL, Cañibano C, Acín F. Tratamiento de la claudicación intermitente. Med Clin Monograf (Barc). 2009;10:8–14.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1–75.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland; 2006. Disponible en: www.sign.ac.uk.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Greager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial diseases (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic). Circulation. 2006;113:e463–654.
10. Ros-Díe E, Fernández-Quesada F, Ros-Vidal R. *Fármacos que modifican la coagulación. Tratado de las Enfermedades Vasculares. Vol I. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular*. Barcelona: Ed. Viguera; 2006. p. 81–112.
11. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Álvarez-Sabin J, Torres F. Trifusal for preventing serious vascular events in people at high risk. Cochrane Database Syst Rev. 2005;20:CD004296.
12. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348:1329–39.
13. Cacoub PP, Deepak L, Bhatt P, Steg G, Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J. 2009;30: 192–201.
14. Hankey GJ, Hacke W, Easton JD, Johnston SC, Mas JL, Brennan DM, et al., CHARISMA Trial Investigators. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. Stroke. 2010;41:1679–83.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7–22.
16. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes. New evidence for direct anti-inflammatory effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1231–6.
17. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, Burger F, Pelli G, Steffens S, et al. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway

- in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006;188:51–8.
18. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*. 2004;35:2708–11.
 19. Kon Koh K. Effects of HMG-CoA reductase inhibitor on hemostasis. *Intern J Cardiol*. 2000;76:23–32.
 20. Erez G, Leitersdorf E. The rationale for using HMG-CoA reductase inhibitors ('statins') in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:192–201.
 21. Dagher NN, Modrall GJ. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg*. 2007;20:10–4.
 22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*. 1994;344:1383–9.
 23. Nicolaï SP, Hendriks EJ, Prins MH, Teijink JA, EXITPAD study group. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2010;52:1226–33.
 24. Bendermacher BLW, Willigendaal EM, Teijink JAW, Prins MH. *Tratamiento con ejercicios supervisados versus no supervisados para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida)*. Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008. p. 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 25. Esteban Gracia C. Tratamiento médico de la claudicación intermitente. *Angiología*. 2010;62:68–71.
 26. Caballero R, Gómez R, Tamargo J. *Revisión del fármaco: Pletal® Drugs in Context*. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2009. p. 23–47.
 27. Chi YW, Lavie CJ, Milani RV, White CJ. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1197–203.
 28. Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 2:53–9.
 29. Bramer SL, Brisson J, Corey AE, Mallikaarjun S. Effect of multiple cilostazol doses on single dose lovastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 2:69–77.
 30. Supuran CT, Mastrolorenzo A, Barbaro G, Scozzafava A. Phosphodiesterase 5 inhibitors-drug design and differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. *Curr Pharm Des*. 2006;12:3459–65.
 31. Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:56B–60B.
 32. Lee SP, Suh JW, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, et al., CILON-T investigators. Study design and rationale of 'Influence of Cilostazol-based triple anti-platelet therapy on ischemic complication after drug-eluting stent implantation (CILON-T)' study: A multicenter randomized trial evaluating the efficacy of Cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease. *Trials*. 2010;24:87.
 33. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. *Clin Ther*. 2010;32:24–33.
 34. Yamagami H, Sakai N, Matsumaru Y, Sakai C, Kai Y, Sugi K, et al. Periprocedural Cilostazol Treatment and Restenosis after Carotid Artery Stenting: The Retrospective Study of In-Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting (ReSISTER-CAS). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010. En prensa.
 35. Yoshimoto T, Fujimoto S, Muraki M, Kobayashi R, Yoshidumi T, Yamauchi T, et al. Cilostazol may suppress restenosis and new contralateral carotid artery stenosis after carotid endarterectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:525–9.
 36. Kim JS, Lee KS, Kim YI, Tamai Y, Nakahata R, Takami H. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J Clin Neurosci*. 2004;11:600–2.
 37. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008;47:330–6.
 38. Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, Kishida H, Hayakawa H. Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradycardia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31:534–9.
 39. Moher D, Ba' Pham, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. Pharmacological Management of Intermittent Claudication A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Drugs*. 2000;59:1057–70.
 40. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J*. 1996;155:1053–9.
 41. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109:523–30.
 42. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2008;13:5–13.
 43. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2005;181:1–7.
 44. Villarruz MV, Dans A, Tan F. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002785.
 45. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard Andersen T, Lindholt JS. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study of caffeine in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2010;97:1503–10.
 46. de Backer TLM, Bogaert M, Vander Stichele R. *Buflomedil para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida)*. Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008. p. 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 47. Sommerfield T, Price J, Hiatt WR. *Ácidos grasos omega-3 para la claudicación intermitente (Revisión Cochrane traducida)*. Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008. p. 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.