



SEACV. MESA REDONDA: TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Claudicación: epidemiología e historia natural

E. Puras Mallagray

Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, enfermedad sistémica que puede afectar a todos los territorios del árbol arterial. Un alto porcentaje de los pacientes con EAP no presenta sintomatología alguna y cuando aparece suele hacerlo de forma gradual, lo que, unido a que se produce en edades avanzadas de la vida, da lugar a que, en ocasiones, se confunda con el proceso natural del envejecimiento y dificulte su diagnóstico.

La complicación local más grave de la EAP es la necrosis isquémica de los miembros inferiores (MMII), que afortunadamente ocurre en un porcentaje bajo de pacientes con claudicación intermitente (CI). Sin embargo, la afectación del territorio vascular de los MMII es un marcador de una afectación más extensa a nivel general y puede afectar a otros territorios vasculares, como el cerebrovascular (ictus) y el coronario (infarto de miocardio). Los factores de riesgo clásicos para EAP son casi idénticos a los de la enfermedad arteriosclerótica en cualquier otro territorio, y los más importantes son la vejez y el sexo masculino¹. Éstos se asocian habitualmente a otros como diabetes, hipertensión, tabaquismo, alteraciones en el perfil de los lípidos o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, también es igualmente cierto que existe un número significativo de enfermos con enfermedad cardiovascular que no presenta ninguno de los factores previamente mencionados.

Recientemente, hemos empezado a observar la asociación de otros factores a EAP, como alteraciones en la tolerancia a glucosa, hiperhomocisteinemia o valores de fibrinógeno plasmático y proteína C reactiva elevados. Algunas de estas anomalías se relacionan íntimamente con el desarrollo pre-

coz de EAP a través del daño sobre el endotelio, la disfunción de las células musculares lisas y la alteración del sistema de la coagulación².

Clásicamente, dentro de las diferentes manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis, la CI se ha considerado una entidad de menor relevancia clínica que la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular. Dado que la EAP, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular son manifestaciones de un mismo proceso, no es raro que las 3 coincidan a la vez, y la mayoría de las muertes se deban a enfermedad cardíaca, cerebrovascular u otras causas vasculares³. La supervivencia a 5 años de los pacientes que sufren EAP no es mejor que tras la cirugía del cáncer de mama o de colon, lo que subraya la enorme importancia de la patología arterial periférica como problema de salud.

Epidemiología de la enfermedad arterial periférica

Si definimos la EAP como la presencia de un índice tobillo-brazo (ITB) < 0,95, los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de esta entidad es de un 6-9% en una población entre los 45 y los 74 años, de los cuales sólo el 22% tiene síntomas⁴. Si desglosamos este grupo por edades, la frecuencia de CI se incrementa dramáticamente con los años, con cifras que van desde 0,6% en población entre 45 y 54 años, a 2,5% en la población entre 55 y 64 años, hasta el 8,8% en el grupo de individuos entre 65 y 74 años de edad⁵. Aunque podemos afirmar que la EAP es una patología común, su análisis epidemiológico es difícil por diversos motivos y además la mayoría de los estudios se han realizado en el contexto de la enfermedad cardiovascular y no se basan en la población general, lo que dificulta la estimación de las

tasas reales de incidencia y prevalencia. El estudio de Hirsch et al⁶, en el ámbito de atención primaria en Estados Unidos, observó que un 55% de los pacientes con EAP, detectados durante su participación en el estudio, no se había diagnosticado previamente, en tanto que el porcentaje de pacientes con signos y síntomas típicos de EAP era sólo del 11%.

Prevalencia de enfermedad arterial periférica en pacientes asintomáticos

Los diferentes estudios realizados sugieren que por cada paciente sintomático existen 3 asintomáticos con EAP. Además, la proporción de pacientes con CI que consulta al médico varía mucho, desde el 10% en el interior de las ciudades hasta el 50% en las comunidades rurales.

El estudio Rotterdam⁷, en el que participaron 7.715 pacientes de ambos sexos y mayores de 55 años, puso de manifiesto que, aunque la EAP determinada por ITB < 0,9 es frecuente, con una prevalencia del 19,1%, la mayoría de los pacientes son asintomáticos, ya que sólo el 6,3% de los casos refieren CI. Estos datos concuerdan con los del estudio Edimburgo⁸, que, con criterios de inclusión parecidos, muestra una tasa de prevalencia de EAP asintomática cercana al 25%. Puras et al⁹ publicaron un estudio en una población realizado en España en pacientes atendidos en consultas de atención primaria incluidos de manera consecutiva para intentar verificar la prevalencia de la EAP. Sobre los 299 pacientes de este estudio, se obtuvo una estimación de la prevalencia de EAP en consultas de primaria del 23%. Este dato, al entender que casi 1 de cada 4 pacientes mayor de 65 años tiene un ITB < 0,9, confirma en nuestro país la hipótesis de alta prevalencia de EAP en población general. La alta prevalencia de EAP obtenida en este trabajo contrasta con los resultados publicados en nuestro país por Vicente et al¹⁰. Estos autores obtuvieron un ITB < 0,9 en el 3,8% de 1.001 sujetos atendidos en medicina primaria. No obstante, para estas determinaciones se excluyeron intencionadamente pacientes con CI, pacientes diabéticos o con antecedentes de patología arteriosclerótica de otros tipos, que probablemente hubieran incrementado la prevalencia obtenida. Además, la inclusión de pacientes fue voluntaria, lo cual añade un sesgo claro de selección.

Un estudio alemán¹¹, realizado en atención primaria en 6.880 sujetos mayores de 65 años, obtuvo una prevalencia de EAP del 19,8 y 16,8% para varones y mujeres, respectivamente, muy similar a la obtenida en el estudio de Rotterdam⁷ en 7.715 pacientes mayores de 55 años, donde la prevalencia resultó ser del 19,1%. El programa Partners¹, realizado en Estados Unidos, investigó una población diana mayor de 70 años, así como también a pacientes entre 50-69 años con factores de riesgo mayores (diabetes mellitus y tabaquismo), y determinó una prevalencia de EAP por ITB < 0,9 en el 29%, algo más alta que la nuestra o la de los estudios aquí señalados.

En el año 2009, Blanes et al¹² publicaron los resultados del estudio ESTIME (Estudio de la Isquemia de Miembros Inferiores en España), realizado mediante la aplicación del cuestionario de Edimburgo y la realización del ITB en una población general entre 55 y 84 años de edad y seleccionada mediante el censo. En total hubo 1.324 participantes con una alta prevalencia, del 8,03%, de EAP medida por ITB < de 0,9 (el 6,6% en mujeres y el 11% en varones).

Prevalencia de la claudicación intermitente

Las estimaciones de frecuencia de la CI mediante cuestionarios tienen el inconveniente de su baja sensibilidad e infraestiman la incidencia y prevalencia real del problema. Cuando se añade una exploración mediante la palpación de los pulsos distales, los falsos positivos y falsos negativos son alrededor del 44 y el 19%, respectivamente¹³. A pesar de ello, según Criqui et al¹⁴, la ausencia de pulso tibial posterior es el mejor indicador, de forma aislada, de la existencia de EAP (sensibilidad, 71%, y especificidad, 91%), aunque en el trabajo publicado por Schroll y Munk¹⁵, en el 3% de los sujetos no se palpaba un pulso distal y eran asintomáticos, con un ITB mayor de 0,9. Hiatt et al¹⁶ han propuesto como criterio de valoración la ausencia de pulso pedio y tibial posterior en la misma extremidad y señalan la trascendencia que puede tener, desde un punto de vista epidemiológico, una ligera variación en la definición de normalidad del ITB, que hace fluctuar las cifras de prevalencia de EAP en un 0,512%.

Sin embargo, en la práctica, el test más fiable para la detección de EAP se considera el ITB, teniendo en cuenta que un índice en reposo < 0,9 se corresponde con una sensibilidad del 95% con hallazgos de lesiones en la arteriografía y con una especificidad de casi el 100%, con la detección de la enfermedad en individuos asintomáticos¹. En el estudio Framingham⁶, a pesar de que el diagnóstico de CI se basó en un cuestionario de 5.209 individuos de edades comprendidas entre 28 y 62 años, con seguimiento desde el año 1948, la incidencia de CI fue significativamente mayor en el sexo masculino y aumentaba con la edad. Era de 2,2/1.000/año entre los 45 y 54 años, y alcanzaba 6,2/1.000/año entre los 65 y los 74 años. En el año 1994, Bowlin et al¹⁷ publicaron un estudio que evaluaba mediante cuestionario a 10.059 varones israelíes con edades comprendidas entre los 40 y los 65 años; de ellos, 8.343 no presentaban síntomas de claudicación ni de enfermedad coronaria. Se siguieron durante 5 años y se encontró una incidencia de CI del 8,6/1.000/año.

Prevalencia de la isquemia crítica

No existen estudios epidemiológicos basados en esta población, y por este motivo hay poca información acerca de la incidencia sobre la población en esta fase evolutiva de la AP. Una de las formas para conocer esta prevalencia es mediante la extrapolación a partir de los estudios epidemiológicos existentes sobre la CI. Si decimos que la prevalencia global de la CI es del 3%, y que aproximadamente el 5% de los claudicantes llegará a desarrollar isquemia crítica al cabo de 5 años, se obtiene una incidencia de isquemia crítica de 300/millón/año. Sin embargo, debe contemplarse que el porcentaje de pacientes claudicantes que empeoran varía en función de los factores de riesgo presentes, como la diabetes (que multiplica por 10 el riesgo de amputación), el tabaco, la hiperlipidemia y la presencia de lesiones en los troncos distales¹³.

Otro sistema empleado para evaluar la prevalencia de isquemia crítica es la valoración y estudio del número de amputaciones realizadas. Si asumimos que la mayoría de las amputaciones mayores está causada por isquemia arterial, y que los estudios realizados indican que sólo un 25% de los

pacientes con CI precisará una amputación mayor, se puede deducir —multiplicando por 4 el número de amputaciones— que la incidencia de la isquemia crítica se sitúa entre 500 y 1.000/millón/año¹³.

Otros 2 estudios nos ofrecen más información epidemiológica sobre la isquemia crítica. El primero, de la Sociedad de Cirugía Vascular de Gran Bretaña e Irlanda, realizado mediante el envío de un cuestionario a sus socios, en el que se calculó una incidencia para la isquemia crítica de MMII en 400/millón/año¹⁸; el segundo estudio, de Catalano¹⁹, en Italia, que determinaba de forma prospectiva la aparición de isquemia crítica en pacientes con CI (incidencia de isquemia crítica, 450/millón/año), registraba los ingresos cuyo motivo fue la isquemia crítica (652/millón/año) y, por último, registraba el número de amputaciones mayores realizadas (incidencia de isquemia crítica, aproximadamente 550/millón/año). Los resultados de ambos se asemejan bastante a los citados anteriormente²⁰. En uno de los trabajos iniciales sobre el concepto de isquemia crítica²¹, Wolfe y Wyatt estudiaron un total de 20 series publicadas entre 1980 y 1994, que incluían a más de 6.000 pacientes. De forma retrospectiva, clasificaron a los pacientes en 2 grupos según su evolución: de bajo riesgo, para aquellos con dolor de reposo y presión maleolar > 40 mmHg, y de alto riesgo para aquellos con lesiones tróficas y dolor de reposo o presión maleolar < 40 mmHg. Al año, el 73% de los pacientes del grupo de bajo riesgo que se habían tratado de forma conservadora había perdido la extremidad o había fallecido. De los pacientes del grupo de alto riesgo, tratado del mismo modo, el 95% había perdido la extremidad o había fallecido. De los pacientes de alto riesgo que se revascularizaron, sólo el 25% requirió amputación. Estos resultados, confirmados por otros autores, como Karlstrom y Berqvist²² en un estudio de 1997 que demostró una reducción de la tasa de amputación primaria de la extremidad afectada en un 4227%, asociada al correspondiente incremento de la tasa de revascularización arterial, con un descenso global de las amputaciones en un 6147%. Según el documento de consenso europeo²³, la presencia de gangrena o ulceración isquémica parece asociarse a un peor pronóstico en comparación al dolor de reposo, por lo que los pacientes con lesiones necróticas tendrían el doble de probabilidades de amputación de la extremidad que los pacientes que se presentan con dolor de reposo. No siempre es correcta la idea de que los pacientes progresan lentamente desde estadios precoces con CI hacia dolor de reposo, ulceración o necrosis. La aparición aguda o reciente de los síntomas de isquemia crítica de la extremidad inferior implica particularmente un mal pronóstico. En un estudio de Dormandy et al²⁴ se refiere que más de la mitad de los pacientes sometidos a una amputación infracondílea de una extremidad inferior por isquemia crítica no habían presentado síntomas de isquemia en los 6 meses previos a la intervención.

Historia natural de la enfermedad arterial periférica

Progresión a isquemia crítica

La isquemia crítica, a diferencia de la CI, tiene un pronóstico pésimo, y se estima que la mayoría de estos pacientes deberá revascularizarse o sufrirá en breve espacio de tiem-

po una amputación mayor. No hay criterios estrictos de cuándo un paciente con EAP y claudicación debe someterse a un tratamiento endovascular o quirúrgico. Uno de los pocos estudios que ha encontrado una tasa elevada de progresión de la claudicación es el de Rosenbloom et al²⁵, con un deterioro a isquemia crítica del 24 y el 41% a los 5 y 8 años, respectivamente. En el estudio de Jernes et al, el 7,5% de los pacientes claudicantes presentaba isquemia crítica al año y, posteriormente, un 2,2% anual más en años posteriores²⁶, similar a otros estudios con cifras que varían entre un 3,8% a los 3 años y un 13% a los 5^{27,28}.

Los factores más importantes que se asocian a esta progresión son el tabaquismo, la diabetes y un ITB bajo. El número de cigarrillos se relaciona de manera directa con la progresión a isquemia crítica²⁹. Los claudicantes con diabetes tienen un riesgo de deterioro del 35% y de amputación del 21%, frente al 19 y el 3%, respectivamente, de los no diabéticos³⁰. Dormandy y Murria³¹ y Jernes et al²⁶ encontraron que los diabéticos tenían 1,3 y 2 veces, respectivamente, más probabilidades de deterioro que los no diabéticos. Cuanto menor es el ITB, peor es el pronóstico de la claudicación³¹.

El factor más importante de deterioro de la EAP, según los resultados de un estudio prospectivo que incluía casi 2.000 pacientes, fue la determinación de un ITB < 0,5³¹, lo que suponía un riesgo relativo de 2,3, similar al hallado por Jernes et al²⁶, que, con un seguimiento de 6,5 años, vieron que, del 56% de los pacientes que no habían muerto, el 7,5% había empeorado a isquemia crítica o a amputación en el primer año tras el diagnóstico, en comparación con el 2 o 3% de deterioro anual posterior; una presión sistólica en el tobillo < 70 mmHg, en el dedo < 40 mmHg, y un ITB < 0,5 fueron los factores asociados significativamente con el deterioro clínico.

Tasa de intervenciones quirúrgicas

Las series quirúrgicas conllevan normalmente un peor pronóstico, puesto que los pacientes que demandan cirugía suelen integrar un grupo con lesiones más evolucionadas³¹. Aunque los datos apuntan a que la tasa de intervenciones es de entre un 4 y un 6,5% entre los 5 y los 8 años³², hay estudios que hablan de cifras más altas, un 7,6% a los 25 meses³³. Fumar más de 40 paquetes de cigarrillos al año suponía un aumento de 3,3 veces la tasa de intervenciones, y el descenso de al menos 0,15 del ITB, las aumentaba 2,5 veces; el ejercicio diario se relacionó con la estabilidad clínica. En 2 estudios más recientes, con métodos de exploración clínica y hemodinámica para la inclusión de pacientes, hubo una tasa de revascularización del 4,7% a los 24,4 meses y del 18% a los 10 años, respectivamente^{28,34}. Aunque la proporción de claudicantes que, en el seguimiento, requiere intervención es muy variable, oscila entre un 3¹³ y un 22%³⁵, según el tipo de paciente incluido en el estudio y los criterios de indicación quirúrgica; probablemente, las cifras reales se encuentran entre un 3 y un 6% a los 5 años^{13,31}.

Los estudios epidemiológicos en enfermos con CI demuestran que, en general, el pronóstico de la enfermedad con respecto a la extremidad es relativamente benigno, ya que sólo el 5% de los pacientes necesitará intervenir, y entre el 1 y el 2% precisará una amputación mayor. Sin embargo, el pronóstico de vida de estos enfermos es menos favorable,

con una tasa de mortalidad a 5 años entre 2 y 3 veces superior a la de individuos de la misma edad en la población general; las principales causas de muerte para estos pacientes son la isquemia miocárdica (50%) y el ictus (15%)^{13,36}. Entre los pacientes con cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica es un factor muy potente de predicción de mal pronóstico clínico, más importante que un infarto de miocardio previo, el grado de gravedad de la angina o la enfermedad pulmonar crónica, con un riesgo aumentado de mortalidad del 19%³⁷.

Impacto económico de la enfermedad arterial periférica

Las repercusiones económicas y sociolaborales de la EAP de MMII son difíciles de calcular, aunque con frecuencia la realidad supera las previsiones realizadas. Las consecuencias clínicas (morbimortalidad), su coste económico —tanto directo, en consultas e ingresos hospitalarios, tratamientos prolongados, etc., como indirecto— y las secuelas sociolaborales (discapacidad) que de ella se derivan, podemos decir que la EAP, por su creciente magnitud, es un auténtico problema en la economía de la salud; más aún al tener en cuenta la tendencia al envejecimiento que sigue la pirámide de población en los países occidentales²⁰. En nuestro país escasea la documentación existente al respecto. En Asturias, Estevan³⁸, en un intento de aproximación al problema, había recogido en el año 1991 los datos referidos al coste originado por la patología vascular periférica. Ésta supuso una ocupación del 6,5% de las camas en los centros hospitalarios. La incidencia de amputación mayor fue 181/1.100.000 habitantes, y el coste global de la patología vascular fue de 10,4 millones de euros (1.730 millones de pesetas), lo que representaba un 2% del presupuesto sanitario.

Un trabajo llevado a cabo en Francia, Alemania y Reino Unido³⁹ confirma todo lo anterior, al poner de manifiesto que el 25% de la población sufre distintos grados de EAP, lo que motiva el 2% de todos los fallecimientos, origina más de 20.000 amputaciones al año y genera el 3% de las incapacidades por enfermedad (cifra similar a la correspondiente a la cardiopatía isquémica). El coste paciente/año originado por las arteriopatías periféricas fue de 2.156, 1.141 y 1.540 dólares para Francia, Alemania y Reino Unido, respectivamente, y sólo los gastos directos ocasionados suponen el 2,3% del presupuesto sanitario global en Francia, el 1,5% en Alemania y el 0,7% en Reino Unido.

Tratando de determinar la influencia de la cirugía revascularizadora sobre la tasa de amputaciones, Eickhoff et al constataron que el número de amputaciones aumenta de manera llamativa con la edad: desde 3/100.000/año en menores de 40 años hasta 226/100.000/año en mayores de 80 años³³. A pesar de que, aparentemente, exista una disminución en la tasa de amputaciones atribuible al incremento en el número de procedimientos revascularizadores, las expectativas a largo plazo —presumiblemente debido al envejecimiento de la población— son que su número aumente, y se estima que la incidencia de amputaciones mayores se duplique en los próximos 30 años.

En términos generales, aproximadamente el 5% de los pacientes que se presentan con IC de los MMII precisará una intervención quirúrgica⁴⁰, y una de las complicaciones más

temidas en su evolución es la amputación de la extremidad, ya que raramente permite una rehabilitación del paciente y significa un gran coste, tanto social como económico, en gran parte debido a que generalmente tiene lugar en enfermos de edad avanzada y dependientes. En un estudio publicado por Greant et al sobre las repercusiones de la amputación mayor en una población de pacientes vasculares de riesgo elevado y de edad avanzada, se constata que conlleva una elevada mortalidad hospitalaria (24%); además, sólo el 31% de los supervivientes hace un uso constante de su prótesis o silla de ruedas, y únicamente el 7% retorna a las actividades que realizaba previamente⁴¹.

Bibliografía

1. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001;358:1257-6.
2. García-Fernández I, Llana JM, Ramos MJ, Coto E, Vaquero F, Cambor L, et al. Variación genética y enfermedad aterosclerótica periférica: estudio preliminar. *Angiología*. 2001;53:310-20.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial, of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
4. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral vascular disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25:282-90.
5. Stoffers HE, Kaiser V, Knottnerus JA. Prevalence in general practice. En: Fowkes FGR, editor *Epidemiology in peripheral vascular disease*. London: Springer-Verlag; 1991. p. 109-15.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-24.
7. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers DM, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185-92.
8. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20:384-92.
9. Puras E, Cairols MA, Vaquero-Morillo F. Estudio piloto de prevalencia de la enfermedad arterial periférica en atención primaria. *Angiología*. 2006;58:119-25.
10. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Perol I, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:641-4.
11. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberb R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6,880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95-105.
12. Blanes JL, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain, The ESTIME Study. *Intern Angiology*. 2009;28:20-5.
13. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg*. 1999;12:123-37.
14. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barret-Connor E, Gabriels S. The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease. Results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*. 1985;71:516-22.
15. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60yearold men and women. *J Chron Dis*. 1981;34:261-9.

16. Hiatt WR, Hoag S, Hammen RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral artery disease. *Circulation*. 1995; 92:14729.
17. Bowling SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle aged men. *Am J Epidemiol*. 1994;140:418-30.
18. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb ischaemia: management and outcome Report of a national survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995;10:108-13.
19. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischemia. North Italian data. *Eur J Med*. 1993;2:114.
20. Alonso-Pérez M, Estevan J, Domínguez L. *Angiología*. 2003;55 Supl 1:S5-19.
21. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;13:578-82.
22. Karlstrom L, Bergqvist D. Effects of vascular surgery on amputation rates and mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14: 273-83.
23. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. 1991;84 Suppl 4:126.
24. Dormandy J, Belcher G, Broos P, Eikelboom B, Laszlo G, Konrad P, et al. Prospective study of 713 belowknee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg*. 1994;81:337.
25. Rosenbloom MS, Flaningam DP, Schler JJ. Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg*. 1988;123:867-9.
26. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J*. 1986;293:1137-40.
27. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg*. 1991;78:861-3.
28. Brevetti G, Martone VD, Perna S, Cacciatore F, Corrado S, Di Donato A, et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology*. 1998;49:843-8.
29. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM Jr, Graham LM, Lindenauer SM, et al. Intermittent claudication: current results of nonoperative management. *Arch Surg*. 1984; 119:430-6.
30. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 1989;3: 27-37.
31. Blanes JI, Plaza A, Zaragoza JM, Gallego LM, Ortiz. Historia natural de la patología aterosclerótica oclusiva. *Angiología*. 2003;55 Supl 1:S20-37.
32. Dormandy J, Heek L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg*. 1999;12:1427.
33. Eickhoff JH, Buchardt HJ, Lorentzen JE. The effect of arterial reconstruction on lower limb amputation rate. *Acta Chir Scand*. 1980;502:1817.
34. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, Whittle JC, Tierney JA, Webster MW, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15year study in 2777 patients. *J Vasc Surg*. 2001;33:251-7.
35. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1989;64:55-9.
36. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg*. 2000;31:5-85.
37. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1091-5.
38. Estevan JM. Epidemiología y repercusión socioeconómica de la patología vascular. En: Cairols MA, editor. *Temas actuales en angiología y cirugía vascular*. Barcelona: Espaxs; 1993. p. 15-32.
39. Buecher K. The impact of peripheral arterial disease in three European countries. En: Strano A, Novo S, editors. *Advances in vascular pathology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1990; p. 31-7.
40. Skau T, Jonsson B. Prevalence of symptomatic leg ischemia in a Swedish community -an epidemiological study. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7:432-7.
41. Greant P, Van den Braude P. Amputation in the elderly and high risk vascular patients. *Ann Vasc Surg*. 1990;4:288-90.