



SEACV. MESA REDONDA: TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Control de factores de riesgo vascular en pacientes claudicantes

M. Vega de Céniga* y E. Bravo Ruiz

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) manifiesta un proceso sistémico y constituye por sí sola un riesgo independiente y elevado de eventos y mortalidad cardiovasculares. Se han identificado algunos importantes factores de riesgo vascular (FRV) que influyen no sólo en el desarrollo inicial de la EAP, sino también en su comportamiento y pronóstico.

Los FRV incluyen la edad, el sexo, la raza, la predisposición genética, y otros modificables como el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipemia, la hipercoagulabilidad, la hiperhomocisteinemia, la insuficiencia renal crónica y la inactividad física. La prevalencia de los FRV es muy elevada entre los pacientes claudicantes y frecuentemente está infradiagnosticada e infratratada. Estos pacientes precisan de estrategias de profilaxis secundaria similares a los pacientes con cardiopatía isquémica. Detallamos algunas medidas que se pueden adoptar, que incluyen una estricta revisión del estilo de vida, con abandono del tabaquismo, ejercicio físico regular y dieta equilibrada, y un tratamiento farmacológico múltiple (antiagregantes, estatinas, hipotensores, hipoglucemiantes).

Además del tratamiento específico de la claudicación intermitente, actuar sobre los FRV del paciente será clave para intentar frenar la evolución progresiva inherente a la enfermedad y modificar su pronóstico. El papel del cirujano vascular es fundamental, ya que es éste quien puede hacer una evaluación completa y dirigir la estrategia y el tratamiento integral del paciente.

La EAP afecta al 5-15% de la población adulta en países occidentales¹⁻⁵. La mayoría de los pacientes sufre una forma leve o moderada de la enfermedad, manifestada como clau-

dicación intermitente (CI), que presenta una incidencia anual del 2% en individuos mayores de 65 años^{1,2,6,7}. Solamente el 2-10% de los pacientes claudicantes evolucionará hacia la pérdida de la extremidad a lo largo de 10 años⁸, pero la CI manifiesta un proceso sistémico y constituye en sí un riesgo independiente y elevado de eventos cardiovasculares (incidencia anual del 5-7%) y de mortalidad (2-6% anual), 2-3 veces mayor que en individuos de la misma edad en la población general, similar a pacientes con historial de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular isquémico (ACV), incluso aunque no existan signos de enfermedad cardíaca o cerebrovascular en la valoración inicial^{1-4,6,7,9-15}.

La etiología de la aterosclerosis aún no ha sido completamente definida, pero se han identificado algunos importantes FRV que influyen no sólo en el desarrollo inicial de la EAP, sino también en su comportamiento y pronóstico. Además del tratamiento específico de la CI, que limita la funcionalidad y calidad de vida del paciente, el control de los FRV que asocie el paciente será clave para intentar frenar la evolución progresiva inherente a esta enfermedad y modificar su pronóstico.

¿Cuáles son los factores de riesgo vascular?

Los FRV que se han asociado de forma independiente al desarrollo de EAP se recogen en la tabla 1^{10,16,17}. Algunos de estos factores son inalterables pero otros son modificables, por lo tanto, potenciales dianas para la actuación terapéutica. Todos ellos interaccionan entre sí en la patogénesis y evolución de la aterosclerosis.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: MELINA.VEGADECENIGA@osakidetza.net (M. Vega de Céniga).

TABLA 1 Factores de riesgo vascular

| | |
|-----------------|---|
| No modificables | Raza no caucásica Sexo masculino Edad Predisposición genética |
| Modificables | Tabaquismo Diabetes mellitus Hipertensión arterial Dislipemia Marcadores inflamatorios elevados Hiperfibrinogenemia, hipercoagulabilidad Hiperhomocisteinemia Insuficiencia renal crónica Inactividad física |

- Raza. La incidencia de EAP en la población de raza negra duplica la de la población caucásica, independientemente de los FRV clásicos.
- Sexo. Los varones presentan una prevalencia de EAP mayor que las mujeres en proporciones que oscilan entre 1:1 y 3:1, especialmente en individuos más jóvenes y en la forma clínica de CI. La incidencia en mujeres va aumentando en la medida en la que progresivamente asocian otros FRV, como el tabaquismo¹⁸.
- Edad. La incidencia y prevalencia de EAP aumentan de forma exponencial con la edad de la población, con un *odds ratio* (OR) de 1,9-3/10 años. Así, la prevalencia ronda el 2,5% en el intervalo de edad 50-59 años y asciende hasta el 14,5% en mayores de 70 años.
- Predisposición genética. La susceptibilidad heredada a la EAP es multigénica, con una contribución débil de cada gen individual, aunque aún es un campo poco conocido¹⁹.
- Tabaquismo. Constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la EAP. La enfermedad se manifiesta 10 años antes en pacientes fumadores que en no fumadores. El tabaquismo activo influye en la severidad de la EAP, el riesgo aumentado de amputación mayor, de oclusión de procedimientos de revascularización y de mortalidad, y potencia el efecto de otros FRV, como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM)^{1,2,6,7,18,20}. Los pacientes claudicantes que siguen fumando se enfrentan a una mortalidad del 40-50% a los 5 años¹.
- Diabetes mellitus. Se ha descrito que cada incremento del 1% en las cifras de HbA1c aumenta el riesgo de EAP en un 26%, independientemente de la coexistencia de otros FRV^{2,3,7,21,22}. La resistencia a la insulina, aún sin criterios analíticos de diabetes, también es en sí un factor predisponente para la EAP, aumentando el riesgo en un 40-50%. La EAP en los pacientes diabéticos suele ser más precoz y agresiva que en los no diabéticos, afecta preferentemente vasos popliteotibiales o es multisegmentaria. Además, se asocia frecuentemente a neuropatía sensitiva y menor resistencia a la infección, lo que aumenta el

riesgo de amputación mayor en 5-10 veces frente a pacientes no diabéticos.

- Hipertensión arterial. Se asocia a todas las formas de enfermedad cardiovascular, incluida la EAP, aunque el impacto en ésta es menor que el ejercido por los 2 factores anteriores. Duplica el riesgo de EAP y es el principal factor de riesgo de la enfermedad cerebrovascular². También se asocia a IAM e insuficiencia cardíaca congestiva. Más que como factor causal, la HTA acelera las complicaciones de las placas ateromatosas, actuando como un importante factor evolutivo y pronóstico, más aún si se combina con otros FRV¹⁸.
- Dislipemia. Éste es el principal factor de riesgo de la cardiopatía isquémica. El riesgo de EAP aumenta en un 10% por cada aumento de 10 mg/dl en la concentración total de colesterol plasmático. El mayor predictor de riesgo cardiovascular es la tasa colesterol total/HDL plasmática. Los valores de lipoproteína(a) > 30 mg/dl también son un factor de riesgo independiente de EAP. La hipertrigliceridemia parece asociarse a la progresión y las complicaciones sistémicas de la aterosclerosis. Por el contrario, los valores elevados de HDL y apolipoproteína A1 son protectores; se calcula que un incremento de 1 mg/dl de HDL plasmática se asocia a un descenso del 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica y del 4-5% en el riesgo de muerte cardiovascular.
- Marcadores inflamatorios. La proteína C-reactiva es un marcador de inflamación sistémica. Valores elevados en sangre se han asociado a un riesgo doble de desarrollar EAP y también enfermedad coronaria y cerebrovascular²³.
- Hiperviscosidad sanguínea y estados de hipercoagulabilidad e hiperfibrinogenemia. Se han descrito hematocritos elevados, hiperviscosidad sanguínea y valores incrementados de fibrinógeno plasmático en pacientes con EAP, quizás secundarios al consumo de tabaco. Estos marcadores también se asocian a peor pronóstico de la enfermedad. La hiperfibrinogenemia duplica o cuadruplica el riesgo de cardiopatía isquémica o ACV y se ha revelado como un factor independiente para el desarrollo de EAP.
- Hiperhomocisteinemia. Se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis, con mayor impacto en la EAP que en la cardiopatía isquémica. La hiperhomocisteinemia puede ser secundaria a defectos genéticos del metabolismo de la homocisteína o a déficits alimentarios de vitamina B₆₋₁₂ y/o ácido fólico.
- Insuficiencia renal crónica. Se conoce desde hace tiempo la elevada incidencia de EAP en pacientes nefróticas, y estudios recientes sugieren una relación causal²⁴.
- Inactividad física. El ejercicio físico modifica las condiciones de flujo en la aorta y las arterias de las extremidades inferiores, reduciendo la estasis y el tiempo de permanencia de partículas en contacto con la íntima, protegiendo zonas vulnerables del desarrollo de placas ateromatosas. Además, el sobrepeso se asocia a concentraciones más elevadas de colesterol y glucosa plasmáticas, cifras mayores de presión arterial y riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y muerte⁷.

¿Cuál es el control actual de los factores de riesgo vascular?

Numerosos estudios ponen de manifiesto que la prevalencia de los clásicos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, HTA, DM e hipercolesterolemia) es muy elevada entre los pacientes con EAP, que frecuentemente está infradiagnosticada, que su control antes, e incluso en muchas ocasiones después, de su llegada a una unidad de cirugía vascular es deficiente, especialmente comparado con los pacientes claudicantes que han presentado anteriormente un episodio de cardiopatía isquémica o eventos cerebrovasculares tratados por neurólogos, o especialmente cardiólogos, y que no se cumplen las guías de práctica clínica^{1-3,6,13,14,25-29}. La tabla 2 presenta los datos de prevalencia de FRV y profilaxis secundaria implementada en numerosos estudios publicados en los últimos 10 años, estudios que suman un total de 40.130 pacientes. El tabaquismo activo rondaba el 30%. La prevalencia media de DM, HTA y dislipemia era del 34, 65 y 58%, respectivamente. Se ofrecieron programas específicos de abandono del tabaco y ejercicio físico programado en una minoría de los estudios. Los pacientes diabéticos recibían tratamiento específico en un 76% de los casos, aunque nosotros encontramos que el 60% de los diabéticos de nuestro estudio tenía un mal control glucémico a pesar de su tratamiento hipoglucemiante³⁰, cifra similar a la del estudio de Rehring³. Solamente el 60% de los pacientes hipertensos de los estudios recibía fármacos hipotensores, y se utilizaban estatinas y antiagregantes en el 41 y 61% de los pacientes recogidos. Y estos datos provienen de estudios publicados por centros que enfocan esta cuestión; es probable que el control general de los FRV sea aún peor²⁸. En el estudio REACH, los varones, especialmente residentes en América y Japón, o los pacientes con antecedentes coronarios, recibían mejor profilaxis secundaria, al contrario que los pacientes amputados. Un buen control de los FRV se asoció a una menor incidencia de eventos cardiovasculares al año de seguimiento¹⁵.

Los factores que influyen en la implementación insuficiente de estas medidas de profilaxis secundaria dependen tanto del paciente como de los profesionales y del sistema sanitario^{6,29,31}:

- *Factores relacionados con los pacientes.* Los pacientes deben comprender la importancia del proceso, de la profilaxis secundaria y de su mantenimiento durante toda su vida. Los pacientes suelen desconocer y subestimar su riesgo cardiovascular y vital¹⁵; el estudio publicado por Cáncer-Pérez en 2003 muestra que solamente el 20,8% de los pacientes claudicantes incluidos en su estudio tenía una idea clara sobre su enfermedad¹³. Deben ser informados e implicarse en su propio control y tratamiento. La cumplimentación debe revisarse y estimularse en cada visita médica. Además, la prescripción de múltiples fármacos puede disminuir el cumplimiento por parte del paciente, especialmente los jóvenes. En estos casos, recurrir a preparados que combinen varios fármacos en un solo comprimido puede ser una buena idea. Una importante comorbilidad del paciente también reduce las posibilidades de que se ajuste su tratamiento a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Es clave establecer protocolos de actuación

concretos en cada centro para facilitar e impulsar la implementación de una medida concreta, en este caso el control de cada uno de los FRV, en la práctica clínica diaria.

- *Factores relacionados con los facultativos.* El estudio ATTEST destacaba que los médicos de atención primaria que trataban a enfermos con EAP infravaloraban el riesgo cardiovascular inherente a la enfermedad, pero sobreestimaban el riesgo de amputación¹⁴. Esto puede influir para que modifiquen o interrumpan parte de la medicación prescrita en el hospital²⁹. Algunos cirujanos vasculares pueden no ser conscientes de la importancia de los FRV y su impacto en el pronóstico de los claudicantes. Incluso los que lo estén, pueden no conocer los FRV que agrupa el paciente concreto si no hace una evaluación completa de éstos en la primera o sucesivas valoraciones del enfermo (mediante análisis completos de sangre, toma de presión arterial y revisión de las glucemias medidas por el propio paciente en las semanas previas). O puede que su manejo de la medicación correspondiente sea escaso o que los protocolos habituales del centro hayan quedado obsoletos. Además, las guías de práctica clínica deben ser sencillas de interpretar y poner en práctica para que se implanten de manera efectiva en la asistencia diaria. Pero el factor más importante es la sobrecarga de las consultas externas que imposibilita el abordaje completo de los FRV además de los aspectos puramente sintomáticos de la EAP.
- *Factores relacionados con el sistema sanitario.* La múltiple comorbilidad de estos pacientes hace que sean tratados por múltiples especialistas (cirujanos vasculares, cardiólogos, endocrinólogos, nefrólogos, neurólogos, médicos de atención primaria), a menudo con una deficiente coordinación. El cirujano vascular tiene la oportunidad de centralizar y coordinar el tratamiento integral de los pacientes claudicantes⁶. Además, mejorar la calidad asistencial con este tipo de medidas no recibe habitualmente el apoyo ni los medios necesarios por parte de los estamentos directivos de los diferentes centros y depende casi exclusivamente de la buena voluntad del facultativo a la hora de sobrecargar aún más su actividad asistencial.

¿Qué podemos hacer?

Los pacientes con EAP tienen el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) que los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica, y precisan de estrategias de profilaxis secundaria similares^{3,22,25}. El inicio del tratamiento debe realizarse lo antes posible. Sería deseable que comenzara antes de su llegada a una unidad de cirugía vascular, para lo que es imprescindible concienciar y hacer participar a los médicos de atención primaria, ya que el tratamiento deberá ser consolidado y mantenido por éstos a lo largo de la vida del enfermo^{1,12,22,27}. Esto, desafortunadamente y como hemos visto, rara vez ocurre, y los pacientes llegan infratratados y mal controlados a la consulta del cirujano vascular. En este caso, es este último el encargado de reconducir el manejo integral del enfermo.

TABLA 2 Prevalencia de factores de riesgo vascular y tratamiento implementado en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) en varios estudios publicados^{1,3,6,14,27,28,30,36,40,46,47}

| Autor | Año | Tipo de estudio | n | Edad media (años) | Varones (%) | EAP | Tabaco (%) | DM (%) | HTA (%) | DL Card. isq. (%) | ECV (%) | Estrategia de cese de tabaquismo (%) | Ejercicio físico programado (%) | ADO y/o insulina ^a (%) | Fármacos hipotensores ^b (%) | Estatinas (%) | AG (%) |
|----------|------|-----------------|-------|-------------------|-------------|-------|-----------------|--------|---------|-------------------|---------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|---------------|--------|
| Anand | 1999 | R | 195 | 71 | 61 | CI+IC | 69 | 38 | 50 | 18 | 19 | ND | ND | 92 | ND | 16 | 37 |
| Bismuth | 2001 | R | 147 | 76 | 56 | IC | 76 | 26 | 65 | ND | 17 | ND | ND | ND | 40 | 5 | 48 |
| Hirsch | 2001 | P | 1.865 | 70 | 48 | CI | 63 | 41 | 87 | 65 | 20 | 45 | ND | 84 | ND | 41 | 60 |
| Nass | 2001 | R | 155 | 69 | 52 | CI+IC | 79 | 46 | 55 | ND | 41 | ND | ND | ND | 67 | 30 | 45 |
| Burns | 2002 | R | 150 | ND | ND | CI | 70 | 53 | ND | 22 | 24 | 15 | 16 | 48 | ND | 38 | 70 |
| Cassar | 2003 | R | 104 | 70 | 55 | CI | 38 | 29 | ND | ND | ND | 85 | 14 | 60 | ND | 38 | 72 |
| Torella | 2003 | R | 89 | 68 | 75 | CI | ND | 18 | 58 | 53 | 49 | ND | ND | ND | ND | 33 | 69 |
| Henke | 2004 | R | 293 | 64 | 67 | CI+IC | 30 ^c | 53 | 70 | 48 | 51 | 13 | ND | ND | 67 | 56 | 93 |
| Barani | 2005 | P | 259 | 75 | 53 | IC | 60 | 47 | 70 | 64 | 47 | ND | ND | ND | 54 | 24 | 69 |
| Conte | 2005 | R | 1.404 | 69 | 64 | IC | 74 | 64 | 82 | 55 | 46 | 20 | ND | ND | ND | 46 | 67 |
| Dedola | 2005 | R | 5.708 | 65 | 81 | CI+IC | 71 | 23 | 63 | 62 | 39 | 9 | ND | ND | ND | 45 | 79 |
| Ness | 2005 | R | 209 | 72 | 49 | CI | 71 | 45 | 90 | 88 | 63 | 36 | ND | ND | ND | 67 | 85 |
| Okaa | 2005 | R | 101 | 73 | 73 | CI | 76 | 27 | 54 | 56 | 49 | 1 | 54 | 33 | ND | 39 | 62 |
| Rehring | 2005 | R | 1.733 | ND | ND | CI | ND | 24 | 56 | 63 | ND | ND | ND | 40 | 29 | 31 | 5 |
| Bhatt | 2006 | P | 8.273 | 69 | 71 | CI+IC | 75 | 44 | 81 | 67 | ND | ND | ND | 86 | 92 | 64 | 82 |
| Blacher | 2006 | P | 3.811 | 66 | 80 | CI | 44 ^c | 22 | 58 | 62 | 0 | ND | ND | 82 | 83 | 53 | 92 |
| Bradley | 2006 | R | 109 | 70 | 72 | IC | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 47 | 60 |
| De Luis | 2006 | R | 330 | 75 | 79 | IC | 48 | 42 | 37 | 60 | ND | ND | ND | 94 | 63 | 4,2 | ND |
| Bianchi | 2007 | R | 167 | 68 | ND | CI+IC | 44 | 55 | 81 | 66 | ND | ND | ND | 100 | 71 | 53 | 69 |
| Dunkley | 2007 | R | 103 | 73 | 62 | CI+IC | 79 | 29 | 69 | ND | 22 | 86 | 96 | ND | ND | 68 | 88 |
| Feringa | 2007 | P | 1.374 | 61 | 73 | CI | 28 ^c | 17 | 44 | ND | 35 | 8 | ND | ND | 62 | 35 | 26 |
| Hasimu | 2007 | R | 5.254 | 67 | 53 | CI+IC | ND | 14 | ND | ND | 13 | ND | ND | ND | ND | 36 | 58 |
| Khan | 2007 | P | 473 | 68 | 67 | CI | 84 | 20 | 54 | 44 | 29 | 9 | ND | 88 | 46 | 44 | 70 |
| Wilson | 2007 | P | 213 | 68 | 65 | CI | 38 | 23 | 65 | 42 | ND | 80 | 2 | ND | ND | 62 | 16 |
| Gasse | 2008 | R | 4.592 | 72 | 51 | CI+IC | ND | 24 | 71 | ND | 16 | ND | ND | ND | 31 | 11 | 27 |
| Janes | 2008 | P | 52 | 73 | 60 | CI+IC | ND | 37 | 54 | ND | ND | ND | ND | ND | 43 | 33 | 48 |
| Makowsky | 2008 | P | 2.509 | 69 | 72 | CI+IC | 34 | 34 | 76 | 74 | 59 | ND | ND | ND | 70 | 53 | 83 |
| Bravo | 2010 | R | 202 | 66 | 86 | CI+IC | 45 ^c | 36 | 61 | 75 | 21 | ND | 0 | 99 | 85 | 34 | 43 |
| Cambou | 2010 | P | 256 | ND | ND | CI | 89 | 21 | 61 | 70 | 37 | 11 | ND | ND | 64 | 82 | 92 |

ADO: antiagregantes orales; AG: antiagregantes; CI: claudicación intermitente; ECV: enfermedad cerebrovascular; Card. isq.: cardiopatía isquémica; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IC: isquemia crítica; ND: no disponible; P: prospectivo; R: retrospectivo.

^aSolamente valorado en pacientes diabéticos.

^bSolamente valorado en pacientes hipertensos.

^cTabaquismo activo.

En la tabla 3 se resumen los objetivos recomendados por la AHA (American Heart Association), ACC (American College of Cardiology) y NCEP (National Cholesterol Education Program) sobre el control de FRV en pacientes con EAP^{1-3,7,12,22,26,27,32}. Obviamente, raza, edad, sexo y predisposición genética son imposibles de modificar. Pero intentaremos actuar sobre los demás factores de riesgo modificables.

Tabaquismo

Más del 80% de los pacientes con EAP fuma o ha fumado²². El tabaco es la primera causa evitable de morbilidad. La educación de la población en el abandono del tabaco es uno de los programas de medicina preventiva más importantes que se pueden poner en marcha en los países occidentales. El abandono del hábito tabáquico reduce la progresión de la EAP y el riesgo de nuevos eventos y mortalidad cardiovasculares en un 50% en 5 años (tanto en varones como en mujeres), además de alargar la distancia de claudicación^{1,2,4,6,7,11,12,27,33}. Y es el abandono completo el que mejora el pronóstico, no la reducción del consumo²². El objetivo debe ser un completo abandono del tabaco por todos los pacientes con EAP, independientemente del grado de ésta³².

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica con frecuentes recaídas a lo largo de su evolución. La dependencia del tabaco se media por la adicción a la nicotina, que estimula la liberación de neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, serotonina) que producen sensación de placer y estimulación. Con el consumo prolongado de nicotina, se desarrolla tolerancia, y la presencia de nicotina en el cerebro se termina haciendo necesaria para un funcionamiento normal. Al dejar de fumar, se produce un síndrome de abstinencia secundario al déficit de neurotransmisores cerebrales y caracterizado por síntomas ansiosos o depresivos, disforia, o aumento del apetito. Pero la adicción al tabaco no es sólo química, sino también psicológica y social²⁰. Aunque los pacientes motivados alcanzan unos porcentajes elevados de abandono del tabaquismo en las primeras etapas (hasta el 60% en los primeros 6 meses), las recaídas antes del año son muy habituales, con unas cifras de abandono efectivo del tabaco menores del 5%/año³³.

El abandono del tabaquismo requiere motivación y participación activa del paciente. Las guías de práctica clínica inciden en la necesidad de ofrecer tratamiento específico a todo paciente que exprese una intención seria de abandonar el tabaco²⁰. En la consulta podemos ofrecer un abordaje psicológico y farmacológico. El llamado consejo médico estructurado, que consiste en preguntar, registrar, aconsejar, ayudar y seguir al paciente (5 “A”: *ask, advice, assess, assist, arrange*), consigue que al menos un 5% de los pacientes abandone el hábito, lo que supone 500.000 fumadores/año en España. El coste-efectividad de esta medida es óptimo, 30 veces más efectivo que tratar una HTA y 100 veces más que tratar una hipercolesterolemia²⁰. En nuestra propia experiencia, solamente con concienciación del paciente y apoyo en consultas semestrales o anuales, conseguimos reducir la prevalencia de tabaquismo activo entre nuestros claudicantes en un 15% en los 2 primeros años de seguimiento³⁰. La terapia farmacológica pretende aliviar la dependencia física del tabaco durante el proceso de deshabituación. Las opciones medicamentosas se resumen en la tabla 4^{1,5-7,20,22,34}. Las tasas de abandono efectivo y sos-

TABLA 3 Objetivos en el control de los factores de riesgo vascular modificables en pacientes con enfermedad arterial periférica (AHA, ACC, NCEP)

| Factores de riesgo vascular | |
|-----------------------------|--|
| Tabaquismo | No fumar |
| HTA | Mantener PA < 140/90 mmHg Mantener PA < 130/80 mmHg en pacientes de alto riesgo |
| DM | Mantener Hb A 1C < 7% |
| Dislipemia | Mantener CT < 200 mg/dl y LDL < 100 mg/dl Pautas de estatina en el 100% de los pacientes (salvo contraindicación o efectos secundarios) |
| Inactividad física | Realizar un programa de ejercicio aeróbico regular y supervisado Control de peso (IMC < 25) |

CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

tenido del hábito mejoran con estos tratamientos farmacológicos; al año las tasas de éxito son del 0,1% de los pacientes que intentan dejar de fumar por su cuenta, del 1% de los que son apoyados y seguidos de cerca por su médico, del 16% de los que reciben terapia sustitutiva con nicotina, del 25% de los que reciben bupropion y del 30% para la vareniclina^{1,34}. Aunque estas cifras brutas de abandono del tabaco pueden resultar decepcionantes, cualquier éxito moderado de las medidas adoptadas tiene un impacto muy importante en el pronóstico de los pacientes³³. Un alto nivel de motivación, mayor edad, bajo nivel de dependencia, alto nivel socioeconómico, menor tiempo con fumadores y mayor autoconfianza serán valiosos predictores de cesación tabáquica²⁰.

Medidas recomendables³²:

- Preguntar en cada visita por el consumo de tabaco.
- Recomendar en cada visita su abandono, si continúa.
- Valorar el deseo del paciente de abandonar el tabaquismo.
- Elaborar un plan para su abandono.
- Introducir terapia conductual y/o medicación específica y seguimiento por una unidad especializada en abandono del tabaquismo.

Diabetes mellitus

Se debe extremar el control glucémico, con el objetivo de mantener los valores plasmáticos de HbA1c < 7%, preferiblemente cerca del 6%^{2,3,22,34,35}. Un control estricto reducirá la microangiopatía y sus complicaciones, y tendrá su impacto en la morbilidad cardiovascular a medio y largo plazo^{2,4,6}. En el estudio UKPDS, una reducción de HbA_{1c} del 0,9% se asoció a una disminución del 10% en la mortalidad global y del 16% en la incidencia de IAM en pacientes diabéticos⁵.

TABLA 4 Opciones de tratamiento farmacológico para el abandono del tabaquismo^{20,22}

| | TSN | | Bupropion | Vareniclina |
|---|---|---|--|---|
| | Parches | Chicles/caramelos | | |
| Duración del tratamiento | 6-12 semanas | Hasta 12 semanas | 7-12 semanas | 12 semanas |
| Dosificación | 15 mg/día durante 8 semanas Alternativa: 21 mg/día durante 4 semanas, 14 mg/día durante 2 semanas y 7 mg/día durante 2 semanas | 2-4 mg/chicle 1-2 mg/caramelo Utilizar 1 chicle cada 1-2 h (10-15 chicles/día) | Días 1.º-3.º: 150 mg/día Días 4.º-final: 150 mg/12 h | Días 1.º-3.º: 0,5 mg/día Días 4.º-7.º: 0,5 mg/12 h Días 8.º-final: 1 mg/12 h |
| Detalles | | Se puede mantener mientras el paciente considere necesario | Durante la 1.ª-2.ª semana puede continuar fumando. Se puede mantener durante 6 meses. Se puede combinar con TSN | Durante la 1.ª semana se puede fumar. Se puede mantener durante 6 meses |
| Ventajas | Fácil de utilizar | El paciente ajusta la dosis al ansia de fumar. Mantiene la boca ocupada (control de ganancia de peso) | Fácil de utilizar Reduce el ansia de fumar | Reduce el ansia de fumar y la sensación placentera que produce. No interacciones medicamentosas |
| Efectos secundarios | Eccema, insomnio | Evitar bebidas ácidas durante el uso del chicle | Insomnio, sequedad de boca, cefalea | Náuseas, pesadillas, cambios de ánimo y comportamiento |
| Precauciones | Contraindicado si psoriasis o eccema severo, angina inestable, ACV reciente o arritmia severa | Prótesis dentales. Contraindicado si angina inestable, ACV reciente o arritmia severa | Contraindicado si trastornos convulsivos, trastornos de la alimentación, abuso de alcohol. Interacciones con insulina, ADO, IMAO | Reducir la dosis si aclaración renal < 30 ml/min. Contraindicaciones: embarazo, lactancia |
| Disponibilidad | Sin receta médica | Sin receta médica | Bajo prescripción | Bajo prescripción |
| Coste | 89,9 €/mes | 32 €/24 piezas | 140 €/7 semanas | 289 €/mes |
| Nombres comerciales | Nicopatch®, Nicorette®, Nicotinell®, Niquitin® | Nicotinell®, Niquitin® | Wellbutrin®, Zyban® | Champix® |
| Tasa de éxito a 1 año (comparado con placebo) | 10-30% (OR, 1,81) | 6-30% (OR, 1,66) | 10-25% (OR, 2,71) | 15-30% (OR, 3) |

ACV: accidente cerebrovascular; ADO: antidiabéticos orales; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; OR: *odds ratio*; TSN: tratamiento sustitutivo con nicotina.

Son importantes la restricción calórica, el control de peso (conseguir y mantener un índice de masa corporal < 25), el ejercicio físico regular y el cuidado diario y estricto de los pies. El ajuste de la dieta más apropiada y de la medicación específica escapa del espectro de acción del cirujano vascular, ya que estos pacientes requerirán un seguimiento clínico

y analítico más estrecho hasta conseguir el adecuado y mantenido control glucémico, pero el cirujano podrá detectar un control deficiente, cuando lo haya, y alertar a los especialistas correspondientes, con mayor interacción entre las unidades de cirugía vascular, endocrinología y atención primaria.

Medidas recomendables³²:

- Ajustar dieta y antidiabéticos orales/insulina para conseguir $HbA_{1c} < 7\%$.
- Mantener hábitos de vida saludables, con dieta ajustada y actividad física regular.
- Control de otros FRV.
- Coordinar el control glucémico con el MAP y/o endocrinólogo.

Hipertensión arterial

El objetivo en los pacientes con EAP es mantener cifras de presión arterial $< 140/90$ mmHg, o $< 130/80$ mmHg si coexisten DM y/o IRC y/o el paciente ha sufrido algún episodio de insuficiencia cardíaca congestiva^{3,12,22,34}. Es frecuente que los pacientes precisen de una combinación de varios fármacos para mantener un correcto control de su presión arterial. Los fármacos hipotensores más recomendados en pacientes isquémicos son los IECA y los ARA-II, seguidos de los antagonistas del calcio, los diuréticos y los bloqueadores beta^{5,22}. Los IECA mejoran los síntomas en claudicantes y reducen la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores en hasta un 22% a los 5 años (estudio HOPE) (tabla 5)^{1-3,6,7,12,22,34,36}. Por esto, se podría considerar indicada la prescripción de un IECA a bajas dosis incluso en claudicantes normotensos^{2,7,34}.

Los pacientes de alto riesgo cardiovascular, entre los que se encuentran los claudicantes, también se benefician del control de la frecuencia cardíaca, entre 65 y 70 latidos/min, para lo que los bloqueadores beta (p. ej., atenolol 25 mg/día) han demostrado beneficio^{6,22}. Se contraindican ante bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular, broncospasmos, asma bronquial o insuficiencia cardíaca congestiva, pero no por CI isquémica²².

El control de las cifras de presión arterial, al igual que con la glucemia, exigirá un seguimiento más estrecho de los pacientes que, dada la infraestructura sanitaria actual, no puede realizar el cirujano vascular y que corresponde a los médicos de familia, que deben estar implicados en el tratamiento integral de estos pacientes.

Medidas recomendables³²:

- Iniciar o mantener hábitos de vida saludables: control de peso corporal, actividad física regular, consumo moderado de alcohol, reducción del consumo de sal,

aumento en el consumo de fruta, verdura y lácteos desnatados.

- Introducir o mantener fármacos hipotensores para mantener la PA $< 140/90$ (o $< 130/80$ en pacientes diabéticos o nefróticos), empezando con IECA/ARA-II y/o bloqueadores beta.

Dislipemia

El tratamiento de la hipercolesterolemia reduce la incidencia y retrasa la progresión de la EAP. En un reciente metaanálisis se asoció un descenso de 38,6 mg/dl (1 mmol/l) de LDL plasmáticas, con una reducción del 20% de eventos cardiovasculares mayores. Asimismo, un aumento del 1% de las cifras de HDL reduce en un 3% el riesgo de enfermedad coronaria³⁷. Los valores plasmáticos en pacientes con EAP deben ser: colesterol total < 200 mg/dl; LDL < 100 mg/dl o colesterol no-HDL < 130 mg/dl; HDL > 45 mg/dl, y triglicéridos < 200 mg/dl. En pacientes de alto riesgo con afectación vascular a varios niveles (periférico, coronario y/o cerebral), diabéticos, pacientes con síndrome metabólico o coexistencia de otros FRV mal controlados, especialmente el consumo continuado de tabaco, los objetivos deben ser aún más estrictos: LDL < 70 mg/dl, colesterol no-HDL < 100 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl^{2,4,22,27,34}. El ajuste dietético debe ser la primera medida a tomar, pero rara vez es suficiente. Las estatinas han demostrado no sólo controlar las cifras séricas de colesterol, sino, mediante otros efectos pleiotrópicos, estabilizar la placa de ateroma y reducir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares (IAM, ACV, muerte vascular) y la progresión de EAP, siendo recomendadas en la actualidad en todos los pacientes vasculares de forma sistemática, independientemente de sus valores basales de colesterol (tabla 5)^{3,6,22,38-40}. También se ha publicado que mejoran los síntomas de CI, aumentando la distancia de deambulación sin dolor, y la permeabilidad de los injertos infrainguinales^{1-3,7,12,22,26,36}. Existen diferentes tipos de estatinas, con diferentes potencias de acción y dosificación (tabla 6). La figura 1 muestra las correspondencias de dosis de las diferentes estatinas para conseguir un efecto hipocolesterolemizante similar⁴¹. Suelen ser bien toleradas, con escasa incidencia de efectos secundarios y buen cumplimiento terapéutico²². La ezetimiba puede conseguir una reducción adicional de los valores de colesterol total y LDL cuando se combina con estatinas o puede sustituir a éstas cuando no

TABLA 5 Impacto de diferentes tratamientos farmacológicos en la morbilidad cardiovascular de pacientes con enfermedad arterial periférica²

| Fármaco | Ensayo clínico | Objetivo primario | OR (IC del 95%) | RAR (%) | NNT |
|-------------|-------------------|--|------------------|---------|-----|
| Aspirina | ATC | Muerte, IAM no fatal y ACV | 0,78 (0,5-1,1) | 2,1 | 48 |
| Ticlopidina | STIMS | IAM fatal y no fatal, ACV y AIT | 0,66 (0,45-0,96) | 3,3 | 30 |
| Ticlopidina | EMATAP | Muerte súbita, IAM o ACV fatal y no fatal, intervención cardiovascular | 0,26 (0,1-0,67) | 4,8 | 21 |
| Clopidogrel | CAPRIE* | IAM, ACV y muerte vascular | 0,24 (0,09-0,36) | 1,9 | 53 |
| Ramipril | HOPE | IAM, ACV y muerte cardiovascular | 0,73 (0,61-0,86) | 6 | 17 |
| Estatinas | Revisión Cochrane | Muerte | 0,21 (0,03-1,17) | 2,2 | 45 |

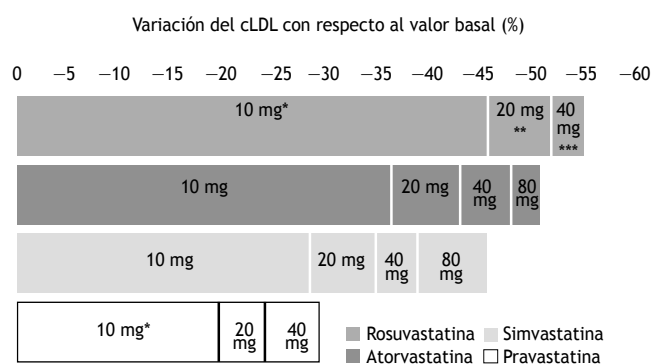
ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; RAR: reducción absoluta de riesgo.

*Clopidogrel comparado con aspirina.

TABLA 6 Características de los diferentes tipos de estatinas comercializadas

| Tipo | Rosuvastatina | Atorvastatina | Simvastatina | Pravastatina | Fluvastatina | Lovastatina |
|------------------------------|---|--|---|--|---|--|
| Dosis (mg/día) | 5, 10, 20 | 10, 20, 40, 80 | 10, 20, 40, 80 | 10, 20, 40 | 20, 40, 80 | 20, 40 |
| Modificación CT (%) | −33-40 | −27-39 | −20-33 | −15-22 | −17-25 | −16-29 |
| Modificación LDL (%) | −46-55 | −37-51 | −28-46 | −20-30 | −22-35 | −24-40 |
| Modificación HDL (%) | −2 | −4 | −2 | −3 | −4 | −3 |
| Modificación TG (%) | −20-26 | −20-28 | −12-18 | −8-13 | −17-25 | −10-19 |
| Nombre comercial | Crestor® | Cardyl®, Lipitor®, Prevenor®, Zarator®, genérico | Colemin®, Lipociden®, Pantok®, Zocor®, genérico | Britacol®, Lipemol®, Liplat®, Prareduct®, genérico | Lescol®, Lymetel®, Digaril®, Vaditon®, genérico | Liposcler®, Mevacor®, Nergadan®, Taucor®, genérico |
| Coste | 18,9-38,9 €/mes | 24-54 €/mes | 2,2-17,6 €/mes | 7,4-29,8 €/mes | 10,6-34,8 €/mes | 4,7-9,4 €/mes |
| Contraindicaciones | Insuficiencia hepática/cirrosis, miopatía, alcoholismo, embarazo, lactancia, alergia | | | | | |
| Interacciones medicamentosas | Antifúngicos tipo azol, macrólidos, ciclosporina, inhibidores de la proteasa del VIH, niacina, gemfibrozilo, digoxina, nifedipino, nefazodona, warfarina, fenitoína, anticonceptivos orales | | | | | |
| Efectos secundarios | Toxicidad hepática, rabdomiólisis, intolerancia gastrointestinal, cefalea, artralgia | | | | | |

CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



* $p < 0,002$ frente a atorvastatina 10 mg; simvastatina 10, 20, 40 mg; pravastatina 10, 20, 40 mg
 ** $p < 0,002$ frente a atorvastatina 20, 40 mg; simvastatina 20, 40, 80 mg; pravastatina 20, 40 mg
 *** $p < 0,002$ frente a atorvastatina 40 mg; simvastatina 40, 80 mg; pravastatina 40 mg

Figura 1 Efecto de diferentes estatinas y sus dosis sobre las concentraciones de LDL⁴¹. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

sean bien toleradas. No existen protocolos concretos aceptados de forma generalizada para pacientes claudicantes. La elección de una u otra estatina y dosis puede depender de las concentraciones lipídicas del paciente, la potencia del fármaco, su disponibilidad, seguridad, metabolismo y coste. Los cardiólogos utilizan de forma bastante generalizada las dosis intensivas de estatinas en sus pacientes con cardiopatía isquémica (atorvastatina 80 mg/día, rosuvastatina 20 mg/día), ya que se ha constatado que un drástico descenso en los valores plasmáticos de colesterol puede hacer regresar las placas de ateroma¹⁷. Aunque esta estrategia aún es poco utilizada en las unidades de cirugía vascular,

una cohorte prospectiva publicada recientemente muestra una reducción de la mortalidad cardíaca y global durante un seguimiento medio de 6 años en pacientes con EAP tratados con terapia intensiva y con el objetivo de mantener cifras de LDL < 70 mg/dl⁴⁰.

Medidas recomendables³²:

- Iniciar o mantener una dieta hipograsa.
- Control del peso corporal y realizar ejercicio físico regularmente.
- Introducir o ajustar medicación hipolipemiente para mantener CL < 200 mg/dl, LDL < 100 mg/dl (< 70 mg/dl si alto riesgo) y HDL > 45 mg/dl.
- Se recomiendan las estatinas en todos los pacientes con EAP, incluso con niveles lipídicos basales dentro de niveles normales (en estos casos pueden ser suficientes dosis bajas diarias).
- En caso de triglicéridos elevados, añadir fibratos o niacina.

Hipercoagulabilidad

Los anticoagulantes orales no están recomendados de forma generalizada en pacientes con EAP, por no haber demostrado eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en el seguimiento (salvo ante la coexistencia de otros procesos concomitantes que indiquen per se la anticoagulación sistémica). En pacientes con coronariopatía sí parece que la anticoagulación disminuye el riesgo de IAM y muerte, pero a costa de una incidencia no desdeñable de episodios hemorrágicos³⁴.

La antiagregación está indicada en todo individuo afectado de EAP, salvo contraindicación expresa, para reducir la incidencia de eventos y mortalidad cardiovasculares^{4,34}. En el metaanálisis Antithrombotic Trialists' Collaboration el uso de antiagregantes se asoció a una reducción significativa del 23% del riesgo de presentar nuevos eventos aterotrombóticos en el subgrupo de pacientes con EAP⁴². La aspirina fue el principal antiagregante utilizado en los estudios incluidos

en dicho metaanálisis y constituye el fármaco de primera elección. El clopidogrel es un antiagregante del grupo de la tienopiridinas, que ha demostrado su utilidad en diversos ensayos clínicos. En el estudio CAPRIE⁴³, en el que se aleatorizaron 19.185 pacientes con historia de afectación aterosclerótica para recibir tratamiento con aspirina o clopidogrel, éste demostró una reducción del riesgo relativo de presentar un nuevo evento aterosclerótico del 8,7% sobre el grupo tratado con aspirina. En el análisis por subgrupos se observó que los pacientes con EAP fueron los que presentaron un mayor beneficio, con una reducción del riesgo del 23,8%, 3 veces mayor que para los pacientes con enfermedad cerebrovascular y 7 veces mayor que para aquellos con cardiopatía isquémica (tabla 5).

El triflusal es un antiagregante de síntesis española que ha demostrado amplia eficacia en estudios de cardiología y neurología. Se utiliza en pacientes con EAP basándose en la extrapolación de dichos datos, si bien carecemos de estudios específicos para esta población.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la aspirina en dosis de 75-325 mg diarios como tratamiento de elección en la profilaxis secundaria de eventos cardiovasculares y el clopidogrel como alternativa³⁴.

Hiperhomocisteinemia

La suplementación de ácido fólico y vitamina B₁₂ en los pacientes con EAP e hiperhomocisteinemia ha demostrado reducir los valores plasmáticos de homocisteína pero no prevenir eventos cardiovasculares^{2,44}, por lo que no está recomendada en los consensos publicados para el manejo de pacientes con EAP³⁴.

Inactividad física

El ejercicio físico regular mejora la capacidad funcional de los enfermos, tanto su distancia de deambulación sin dolor como su distancia máxima de deambulación, y se asocia a menor mortalidad cardiovascular^{2,6,7,12}. Los programas de ejercicio reglados parece que ofrecen mejores resultados que los no supervisados⁴⁵. Los enfermos con EAP deben adoptar un estilo de vida globalmente saludable, que incluye una dieta equilibrada y un control del peso, además del ejercicio físico regular. La pérdida de peso reduce los valores de LDL hasta un 40%, los de triglicéridos hasta un 22% y aumenta los de HDL hasta un 9%²².

Medidas recomendables³²:

- Valorar el nivel basal de actividad y forma física.
- Estimular la actividad física aeróbica moderada diaria (mínimo 5 días/semana) como marcha vigorosa durante 30-60 min).
- Estimular el entrenamiento de resistencia 2 días/semana.
- Iniciar programas físicos supervisados en pacientes de alto riesgo, como IAM reciente o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Medir el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal en cada revisión médica y estimular el mantenimiento o recuperación de IMC 18,5-24,9 kg/m² a través de hábitos de vida saludables, dieta ajustada y actividad física regular. Los objetivos en reducción de peso deben establecerse de 10 en 10% del peso corporal.

Conclusiones

La EAP es una manifestación clínica de un proceso sistémico y constituye en sí un factor de riesgo independiente de mortalidad. La prevalencia de FRV es muy elevada entre los pacientes claudicantes y frecuentemente está infradiagnosticada e infratratada. Es fundamental la identificación precoz de los pacientes para instaurar un estricto control de sus factores de riesgo y un tratamiento farmacológico integral. El objetivo incluye no sólo evitar la progresión del cuadro isquémico y la pérdida de la extremidad, sino también mejorar su pronóstico vital y reducir el riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares.

El papel del cirujano vascular en este escenario es fundamental. Es éste el que puede hacer una evaluación completa del paciente y sus FRV en la primera valoración del enfermo y dirigir la estrategia a seguir, ajustando las pautas en cada revisión a lo largo de su vida. Una combinación de un estricto cambio en el estilo de vida, con abandono del tabaquismo, control del peso y ejercicio físico regular, y tratamiento farmacológico múltiple, además de revascularización en ciertos casos, pueden mejorar de forma importante la calidad de vida, la funcionalidad y la esperanza de vida de estos pacientes.

Para mejorar de forma generalizada la profilaxis secundaria de estos pacientes se requieren: la concienciación de la comunidad de cirujanos vasculares, a través de comunicaciones y publicaciones que incidan en la importancia del asunto; el acceso a fuentes de información fiable sobre el problema, tanto registros retrospectivos como resultados prospectivos de medidas de profilaxis secundaria implementadas en ciertas áreas; el establecimiento de protocolos concretos, basados en las guías de práctica clínica ya disponibles, en cada unidad; la creación de consultas especializadas en estilo de vida que aborden los diferentes FRV en conjunto, con enfermería especializada que descargue la labor asistencial del colectivo médico, y una estructuración diferente del tiempo de consulta de los servicios de angiología y cirugía vascular.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los Dres. I. Lekuona y J. Umanan, del Servicio de Cardiología del Hospital de Galdakao-Usansolo, su aportación de datos y gráficas para la construcción de este artículo.

Bibliografía

1. Khan S, Flather M, Mister R, Delahunty N, Fowkes G, Bradbury A, et al. Characteristics and treatments of patients with peripheral arterial disease referred to UK vascular clinics: results of a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33: 442-50.
2. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med.* 2002;112:49-57.
3. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, Merenich JA, Hollis HW. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2005;41:816-22.

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. Marrugat J. Modificación de los factores de riesgo en el paciente arteriosclerótico joven: mecanismos implicados. *Angiología*. 2002;54:174-81.
6. Flu HC, Tamsma JT, Lindeman JHN, Hamming JF, Lardenoye JHP. A systematic review of implementation of established recommended secondary prevention measures in patients with PAOD. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:70-86.
7. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2006;295:547-53.
8. Blanes-Mompó JI, Plaza-Martínez A, Zaragoza-García JM, Gallego-Torromé LM, Ortiz-Monzón E. Evolución natural de la claudicación intermitente. *Angiología*. 2003;55:520-37.
9. Kempczinski RF. The chronically ischemic leg: an overview. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p. 917-27.
10. Hiatt WR, Cooke JP. Atherogenesis and the medical management of atherosclerosis. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p. 333-50.
11. Hackam DG, Sultan NM, Criqui MH. Vascular protection in peripheral artery disease: systematic review and modelling study. *Heart*. 2009;95:1098-102.
12. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ*. 2003;326:584-8.
13. Cáncer-Pérez S, Luján-Huertas S, Puras-Mallagray E, Gutiérrez-Baz M. Arteriopatía periférica, tratamiento y cumplimiento. *Angiología*. 2003;55:217-27.
14. Blacher J, Cacoub P, Luizi F, Mourad JJ, Levesque H, Benelbaz J, et al. Peripheral arterial disease versus other localizations of vascular disease: the ATTEST study. *J Vasc Surg*. 2006;44:314-8.
15. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009;204:e86-92.
16. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S7-9.
17. Zarins CK, Glagov S. Artery wall pathology in atherosclerosis. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p. 313-33.
18. Ros-Die E, Fernández-Quesada F, Sánchez-Rodríguez JM, Ros-Vidal R. Atherosclerosis, factores de riesgo vascular y prevención de la cardiopatía isquémica. *Angiología*. 2003;55:547-78.
19. Knowles JW, Assimes TL, Li J, Quertermous T, Cooke JP. Genetic susceptibility to peripheral arterial disease: a dark corner in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2068-78.
20. Lekuona Goya I, Salcedo Arruti A, Morillas Bueno M, Umaran Sánchez J. Tabaco y enfermedad arterial no coronaria. Intervenciones para el abandono tabáquico. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9:39-48.
21. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
22. Rehring TF, Stolpart RS, Hollis HW. Pharmacologic risk factor management in peripheral arterial disease: a *vade mecum* for vascular surgeons. *J Vasc Surg*. 2008;47:1108-15.
23. Puras-Mallagray E, Luján-Huertas S, Gutiérrez-Baz M, Cáncer-Pérez S. Factores de riesgo y factores pronósticos en la arteriosclerosis precoz de extremidades inferiores. *Angiología*. 2002;54:145-61.
24. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral artery disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1046-51.
25. McGrae McDermott M, Hahn EA, Greenland P, Cella D, Ockene JK, Brogan D, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med*. 2002;17:895-904.
26. Criqui MH. Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:43-7.
27. 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.
28. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
29. Lindahl AK. Comments regarding "A systematic review of implementation of established recommended secondary prevention measures in PAOD". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:87-8.
30. Bravo Ruiz E, Vega de Céniga M, Izagirre Loroño M, Casco Aguilar C, Estallo Laliena L, Barba Vélez A. Factores de riesgo cardiovascular en isquemia crónica de extremidades inferiores: Importancia de la intervención del cirujano vascular. *Angiología*. 2010. En prensa.
31. Francke AL, Smit MC, De Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2008;8:38.
32. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
33. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;149:565-72.
34. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239-312.
35. ADA. Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
36. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: Effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg*. 2004;39:357-65.
37. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
38. HPSGC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
39. Martín Ventura JL, Blanco Colio LM, Gómez Hernández A, Muñoz García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005;36:1796-800.
40. Feringa HHH, Karagiannis SE, Van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2007;45:936-43.
41. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
42. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. Erratum in: *BMJ*. 2002;324:141.

43. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel vs. Aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
44. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-77.
45. Kruidenier LM, Nicolai SP, Hendriks EJ, Bollen EC, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy for intermittent claudication in daily practice. *J Vasc Surg*. 2009;49:363-70.
46. De Luis-Román DA, Fernández-Ovalle H, Almaraz-Gómez A, Romero E. Descripción de factores de riesgo cardiovascular de una muestra de pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores. *Angiología*. 2006;58:357-68.
47. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. Characteristics and outcome of patients hospitalised for lower extremity peripheral artery disease in France: The Copart Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;doi:10.1016/j.ejvs.2010.02.009.