



SEACV. MESA REDONDA: TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

¿Debemos ser más agresivos en el tratamiento revascularizador del paciente claudicante? Turno a favor

F. Vaquero Morillo, M. Ballesteros Pomar y M.C. Fernández Morán

Servicio de Vascular, Hospital de León, León, España

Introducción

Esta ponencia, aunque pretende dar respuesta a las indicaciones referentes al tratamiento quirúrgico revascularizador más actualizado del paciente claudicante, bien sea endovascular o convencional, no va a ir exclusivamente por la senda de la mayor o menor agresividad, tema por otra parte siempre controvertido, sino por proponer un cambio que creemos necesario y perentorio sobre la convencional visión simplista de la claudicación como síntoma, para centrarnos en la claudicación como enfermedad, asociada al fenómeno isquemia/reperfusión (I/R), y las posibles repercusiones derivadas de éste para el paciente.

Por consiguiente, dividiremos los contenidos en 2 apartados diferenciados: en el primero trataremos sobre la nueva visión global, en tanto que en el segundo propondremos nuestras indicaciones de revascularización de los claudicantes, tras una revisión de los últimos trabajos publicados acerca del tema a debate.

Primera parte. La claudicación como enfermedad

Este nuevo enfoque entiende la claudicación intermitente (CI) como parte indisoluble del fenómeno I/R (fig. 1). Porque puede ser posible que lo que sea bueno para el tratamiento de la claudicación como síntoma (aumentar la distancia de claudicación), no sea lo mejor para el claudicante como paciente. ¿Cuál es la causa última del riesgo cardiovascular tan elevado de los claudicantes, que estando correlacionado inversamente con el índice tobillo/brazo (ITB), les conduce a un fallecimiento anticipado? Ésta es la pregunta que intentaremos responder, considerando que

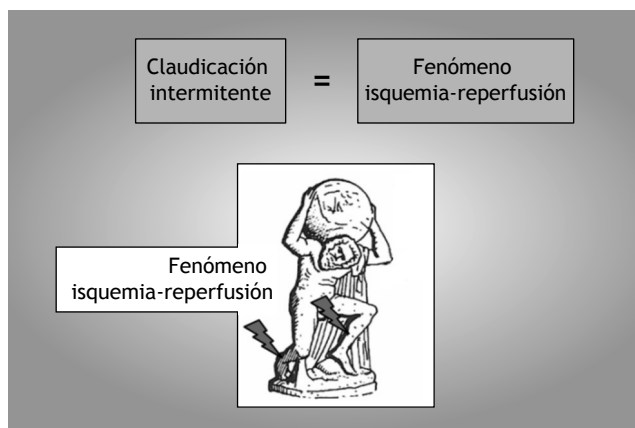


Figura 1 La claudicación intermitente siempre se asocia al fenómeno isquemia/reperfusión.

la respuesta está en los efectos sistémicos inherentes al fenómeno I/R, que por ser silenciosos y ocultos, hasta ahora han sido los grandes olvidados.

No merece la pena insistir sobre la aparente benignidad de la claudicación. Desde el punto de vista de su evolución, en la mayoría de los casos es sorprendentemente estable, por su progresión habitualmente lenta a lo largo del tiempo. En los miembros inferiores, sólo un 25% tiende a empeorar, a un ritmo de un 7-9% cada año y, posteriormente, al 2-3% anual¹. El riesgo de pérdida de miembro se estima desde el estudio Framingham en un 2%, pero estudios más recientes sobre un horizonte de 5 años lo cifran entre un 1 y un 3%², por lo que es lógico considerarla como una enfermedad benigna.

Sin embargo, a la claudicación, dentro del más amplio concepto de enfermedad arterial periférica (EAP), podemos considerarla por sus complicaciones sistémicas, sin ningún género de dudas, como una enfermedad de muy mal pronóstico. Los claudicantes tienen una supervivencia mucho menor que la población general, su mortalidad a los 5, 10 y 15 años es del 30, 50 y 70%, respectivamente. El riesgo de mortalidad es 2,5 veces mayor respecto a los grupos control; siendo todavía mucho peor el pronóstico del subgrupo de isquemia crítica (3-4, veces mayor), con cifras de mortalidad del 20% al primer año, el 50% a los 5 años y el 90% a los 10 años² (fig. 2).

Índice tobillo/brazo y riesgo cardiovascular

Por otra parte, el ITB se ha revelado como el marcador más importante de riesgo cardiovascular. Es sabido que en las mujeres mayores un ITB < 0,9 aumentaba entre 3 y 8 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular, y entre 2 y 5 veces el riesgo de muerte por todas las causas cuando se compara con un ITB > 0,9³. Más recientemente, en nuestro medio⁴ se observa que los pacientes con un ITB patológico presentan una enfermedad coronaria más extensa y con mayor prevalencia de enfermedad multivaso.

Estos hallazgos se han completado a través de múltiples estudios, de manera que un índice < 0,9 se asocia con aproximadamente el doble de mortalidad total a los 10 años por causas cardiovasculares, siendo mucho más grave el pronóstico vital por aumento del riesgo cardiovascular cuanto más bajo es el ITB⁵; podemos poner el ejemplo del principio de Pascal de la prensa hidráulica para recordar esta asociación (fig. 3).

Todos los estudios de esta asociación inversa no son más que la expresión de la evidencia científica de la progresión de la enfermedad aterosclerótica en los distintos lechos arteriales, más intensa y extensa cuando el ITB < 0,9. El problema principal, a nuestro entender, es la actitud que adoptamos como especialistas, cuando llegamos hasta esta puerta entreabierta de las posibles repercusiones sistémicas de la EAP. A día de hoy, no tenemos fácil respuesta, porque la mayoría de publicaciones en relación con la claudicación, habitualmente se refieren al síntoma mismo, y prácticamente todas las recomendaciones de tratamiento se establecen para alargar la distancia de claudicación². Nos ocupamos de su calidad de vida, pero nos despreocupamos del acortamiento de sus años de vida.

Claudicación y fenómeno isquemia/reperfusión

Cuando nos planteamos la pregunta: ¿por qué los claudicantes se mueren precozmente de enfermedad coronaria y hacen mayor enfermedad multivaso que los que sólo tienen previamente coronariopatía? O planteado de otra manera: ¿qué puede ocultar la claudicación para asociarse con ese porvenir tan infausto si es sólo un dolor intermitente de los grupos musculares afectados, aparentemente inocente, producido por un insuficiente aporte sanguíneo arterial? ¿Por qué es un marcador tan grave de enfermedad cardiovascular? La respuesta puede estar en la fisiopatología, ya que la CI ha probado ser un buen modelo in vivo para el estudio del fenómeno I/R⁶.

Pero antes de entrar de lleno en las posibles consecuencias del fenómeno, debemos volver sobre nuestros pasos y

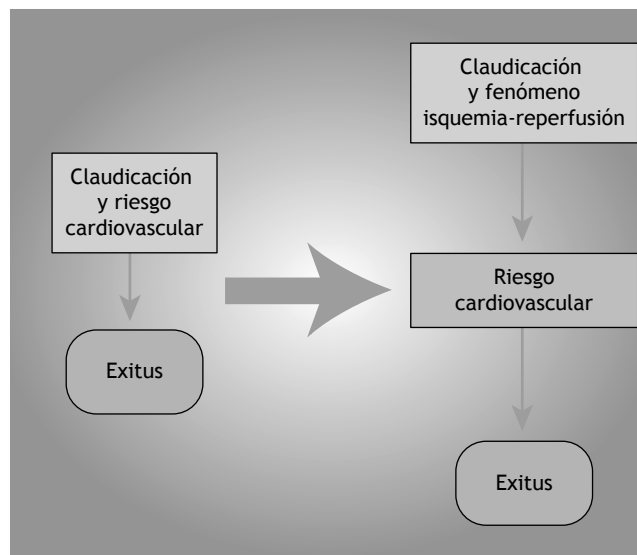


Figura 2 Izquierda, visión tradicional de la claudicación como síntoma asociado al riesgo cardiovascular (CV) (relación no causal). Derecha, nueva visión como enfermedad: relación causa-efecto (claudicación-riesgo CV).

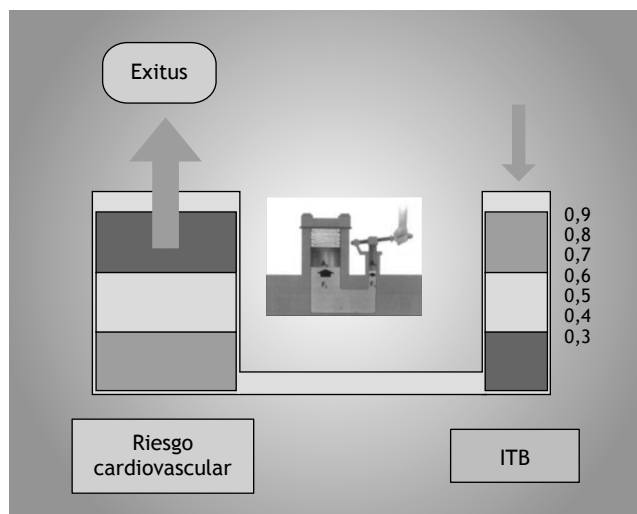


Figura 3 Ejemplo del principio de Pascal aplicado a la asociación índice tobillo/brazo (ITB)-riesgo cardiovascular.

comentar brevemente el tratamiento médico de la claudicación. Los 2 pilares sobre los que éste se sustenta, siendo recomendados por todas las guías, además de la prevención de los factores de riesgo, son: el ejercicio físico supervisado y el tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico pretende hacer llegar mayor cantidad de sangre, o bien que ésta pueda llegar en mejores condiciones para ser utilizada por el músculo esquelético. El cilostazol ha demostrado en diversos trabajos una mejoría en la distancia de claudicación y de la calidad de vida, aunque la utilidad real de todos estos tipos de tratamiento es limitada^{7,8}.

El ejercicio supervisado pretende acostumbrar, y parece que con relativo éxito, a hacer trabajar de forma suavemente progresiva al músculo isquémico en condiciones de restricción de oxígeno siguiendo las pautas del preacondicionamiento isquémico. Con ello se llega a aumentar la distancia de claudicación, como está demostrado en diversos estudios⁹⁻¹¹, aunque los resultados no sean uniformes, sólo puedan ser seguidos por parte de la población y sus beneficios disminuyan cuando cesa la actividad física entrenada.

Tampoco se han estudiado, con la profundidad que se merece, las posibles consecuencias sistémicas negativas de este tipo de tratamiento, por su interrelación con el fenómeno I/R¹². Es curioso preguntarse, ¿por qué el dolor de la angina de pecho, que debe tener un fundamento fisiopatológico similar al de la claudicación (salvando las diferencias del tipo de músculo e inervación), no se le trata, por razones obvias, de una forma parecida al del claudicante?; sin embargo, éste se asocia al gran riesgo de mortalidad ya comentado. La diferencia fundamental es que cuando el dolor de ángor evoluciona a infarto de miocardio las consecuencias fatales se visualizan inmediatamente, mientras que el dolor de claudicación pensamos que no tiene otras consecuencias (fig. 4).

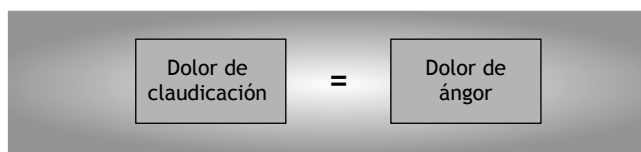


Figura 4 Los fundamentos fisiopatológicos de ambos dolores son similares.

Claudicación-subproductos metabólicos-estrés oxidativo

Los pacientes claudicantes durante la marcha, a lo largo de su vida hasta su muerte prematura, producen una serie de metabolitos derivados del fenómeno I/R a los que se considera responsables del estrés oxidativo. Estos productos metabólicos, por sí solos o por activación de sus intermediarios, pueden afectar a la actividad de la célula muscular, más específicamente a nivel mitocondrial, y, como consecuencia de su funcionamiento alterado, favorecer la aparición de la respuesta inflamatoria sistémica, ligada a la activación de los neutrófilos y a la producción de daño endotelial (disfunción endotelial)^{6,12-19}. Intentando aclarar y divulgar las consecuencias metabólicas ligadas al fenómeno I/R, hemos publicado un artículo de revisión extractando algunos comentarios y hallazgos de diversos autores, por medio de una amplia revisión bibliográfica efectuada a través de una búsqueda avanzada en PubMed²⁰.

Una manera de estudiar los diferentes subproductos metabólicos es la utilizada por Coolen²¹. Analiza los efectos de la marcha forzada en un grupo de claudicantes, estudiando la oxidación de la antipirina por los radicales libres de oxígeno (RLO), a través de la aparición de sus metabolitos; éstos serían unos excelentes marcadores para medir los efectos del estrés oxidativo. Tanto durante la marcha como en la posterior reperusión, los 2 productos derivados de la antipirina, consecuencia de la oxidación por los RLO, aumen-

tan significativamente en plasma. También cree que estos metabolitos son más precisos para medir los efectos de los RLO que cuando se miden a través del test del malondialdehído, que por su inestabilidad bioquímica puede dar falsos positivos de aparición de peroxidación lipídica.

Otra forma más reciente de estudiar subproductos metabólicos (*metabonomics*), efectuada por el mismo autor⁶, sobre los efectos de la I/R en los claudicantes, es emplear la RM (resonancia magnética), comparándola con la medida de los marcadores bioquímicos tradicionales en orina y plasma. Estudia un grupo de claudicantes y voluntarios sanos, así como los efectos de la inyección de vitaminas C y E. Mientras que el efecto del ejercicio sólo se observa a través de un limitado número de marcadores bioquímicos, la RM muestra un efecto lineal de producción de ATP por glucólisis anaerobia en los claudicantes, y el efecto beneficioso de las vitaminas C y E es más pronunciado en ellos cuando se observa a través de la RM que por los marcadores bioquímicos tradicionales.

Otro estudio efectuado por Burns²² ha demostrado que el ejercicio en los claudicantes está asociado a una excesiva producción de trombina, tanto en el grupo de fumadores como no fumadores respecto al grupo control. Esta presencia aumentada de trombina, si acontece en estados protrombóticos, podría relacionarse con el aumento de riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes.

Los efectos ocultos que se producen en el organismo como consecuencia del estrés oxidativo durante la marcha de los claudicantes son todavía más numerosos, pudiendo demostrarse la presencia de microalbuminuria, indicador de aumento de la permeabilidad del glomérulo renal, un fenómeno encuadrado en el contexto de un incremento generalizado de la permeabilidad vascular¹⁴. De todas maneras, la microalbuminuria en otras ocasiones no aparece durante la marcha, pero sí aparece la enzima NAG en proporciones estadísticamente significativas, con perfil de marcador más grave, en estados más avanzados de isquemia crítica, con grave riesgo de provocar disfunción renal²³.

Otro efecto a distancia estudiado es el aumento de la permeabilidad intestinal durante la marcha de los pacientes claudicantes (caminando en cinta rodante 200 m al 12% de pendiente), hecho que se demuestra por el test de lactulosa-manitol. Este incremento en la permeabilidad intestinal era conocido como consecuencia del fenómeno I/R tras el pinzamiento aórtico, tanto en modelos animales como en clínica humana, pero tras este estudio queda demostrado que, como consecuencia del fenómeno I/R, la permeabilidad intestinal aumenta significativamente durante la marcha y disminuye, hasta casi desaparecer, tras la revascularización exitosa de estos pacientes²⁴.

En este sentido, otros trabajos demuestran que los efectos sistémicos producidos por el ejercicio en los claudicantes, como puede ser el aumento de permeabilidad glomerular y los estados de hipercoagulación, pueden ser revertidos cuando se revascularizan estos pacientes (p. ej., mediante angioplastia)^{25,26}. Sin embargo, esto no significa que se recomiende la revascularización agresiva en todos los pacientes claudicantes, especialmente a nivel del sector femoropoplíteo, por la deficiente permeabilidad a medio-largo plazo con los medios actuales².

La importancia de estos trabajos, más bien estriba en la confirmación de que el ejercicio en los claudicantes produ-

ce efectos sistémicos patológicos deletéreos que hasta ahora han sido poco analizados, y que estos efectos prácticamente cesan cuando el paciente deja de claudicar, tras haber sido revascularizado. Si los resultados en este sector fuesen similares a los del sector aortoiliaco, la recomendación sería la misma: revascularización. Perpetuar la claudicación en estos pacientes es probablemente el *primum movens* de su riesgo cardiovascular tan elevado.

Claudicación-miopatía isquémica-daño mitocondrial

La claudicación está asociada al daño muscular producido por el fenómeno I/R, se produce un aumento de estrés oxidativo, con desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica (RIS), mediada por la activación de los neutrófilos y la consiguiente disfunción endotelial, procesos que podrían contribuir, por una parte, a la progresión acelerada de la aterosclerosis en diversos territorios, en especial coronario, cerebral, renal, etc., si esta respuesta inflamatoria no es adecuadamente tamponada y, por otra, proporcionar una explicación plausible al riesgo cardiovascular tan elevado de los pacientes con EAP, correlacionado con la disminución del ITB^{6,19,23,25,27} (fig. 5).

Un estudio más profundo del músculo isquémico ha conducido al hallazgo de cambios a nivel de su estructura y metabolismo, posiblemente ligados a los ciclos repetidos de I/R, resultando de todo ello una disminución en la potencia y función musculares¹⁶. En los últimos años la mitocondria, por su papel clave en el metabolismo celular, ha sido el centro de atención de este equipo de investigación^{16,17}, lo que ha permitido la producción de un importante cuerpo de material científico, hasta el punto de acuñar un nuevo término como es la “miopatía isquémica” (miopatía mitocondrial) de la EAP. También han demostrado que el éxito de la revascularización sólo produce una mínima o ninguna mejoría en la función de fosforilación oxidativa en la mitocondria²⁸, porque el daño mitocondrial puede ser irreversible una vez producido.

McDermott²⁹ estudia la fuerza muscular en pacientes claudicantes usando un test que durante 5 s mide la máxima tensión isométrica. Este test muestra que la fuerza muscular es claramente independiente del flujo muscular. La fuerza muscular está significativamente disminuida, lo que puede indicar que la claudicación muscular en la EAP no es el resultado exclusivo de la falta de flujo, sino de una combinación de factores; porque 5 s de ejercicio empleando la máxima fuerza de contracción no se justifican por una restricción aguda del flujo. Por otra parte, si el flujo sanguíneo fuese el único responsable de la capacidad funcional muscular, su incremento o normalización debería restablecer la función.

Bauer³⁰, por medio de la espectroscopia infrarroja, estudia pacientes sanos y con EAP, en test de cinta rodante de máximo esfuerzo, colocando la sonda sobre el músculo gemelo. Este método refleja la oxigenación local del tejido. Las principales diferencias entre los sanos y los claudicantes es que la desaturación es más rápida en los sanos y se recuperan mucho antes, mientras que en los claudicantes es algo más lenta, pero sobre todo la recuperación se prolonga de forma significativa (tiempos de desaturación de $21,9 \pm 9,4$ s y $4,9 \pm 2,2$ s; $p < 0,01$). Estos cambios metabólicos serían

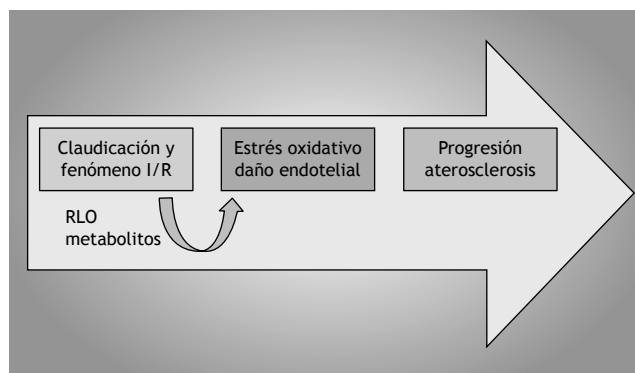


Figura 5 Posibles consecuencias de la claudicación y del fenómeno isquemia/reperfusión (I/R) asociado. RLD: radicales libres de oxígeno.

debidos a que en estos pacientes isquémicos la función mitocondrial está disminuida, produciéndose una miopatía con alteración de la respuesta al ejercicio.

Miopatía isquémica-cadena de transporte electrónico

Recientemente, se ha precisado, por el grupo de Pipinos³¹, que el lugar donde se ubicarían los fallos dentro de la mitocondria sería en algunos de los complejos de transporte electrónico (CTE). Es posible analizar la función de cada complejo a través de respirometría in vitro. Adicionalmente, cada complejo también se evalúa a través de su actividad enzimática por técnicas de espectrofotometría. Se han hallado defectos en los complejos CI, CIII y CIV en pacientes claudicantes, con una reducción significativa de la respiración mitocondrial, así como de la menor actividad enzimática.

Estos hallazgos son particularmente importantes porque muestran una clara disminución funcional de la mitocondria y confirman la realidad de la disfunción mitocondrial.

Resumen

“Los ciclos repetidos de I/R conducen a una cascada de cambios inflamatorios inducidos por la producción de RLO en el músculo esquelético, de forma que los múltiples eventos diarios de I/R, iniciados por las más simples actividades, como caminar, producirán a lo largo del tiempo cambios morfológicos y ultraestructurales en los elementos contráctiles del miocito y en sus mitocondrias. La disfunción de la mitocondria conduce, por una parte, a un menor rendimiento energético y, por otra, al incremento de los valores de RLO, lo que sigue deteriorando su propia función por daño del ADN mitocondrial (ADNmt) y la de diversas estructuras del miocito, manteniéndose un círculo vicioso de escalada de residuos y aumento de la miopatía.”¹⁶ (fig. 6).

Se necesitan más trabajos que delimiten los mecanismos responsables de la miopatía mitocondrial isquémica para que puedan ser prevenidos y tratados. En los pacientes con claudicación no conocida o leve, los esfuerzos irán dirigidos a la prevención del fenómeno inflamatorio y a evitar la producción de la cascada de RLO asociada a la I/R inherente a su claudicación. Para aquellos otros con EAP avanzada y

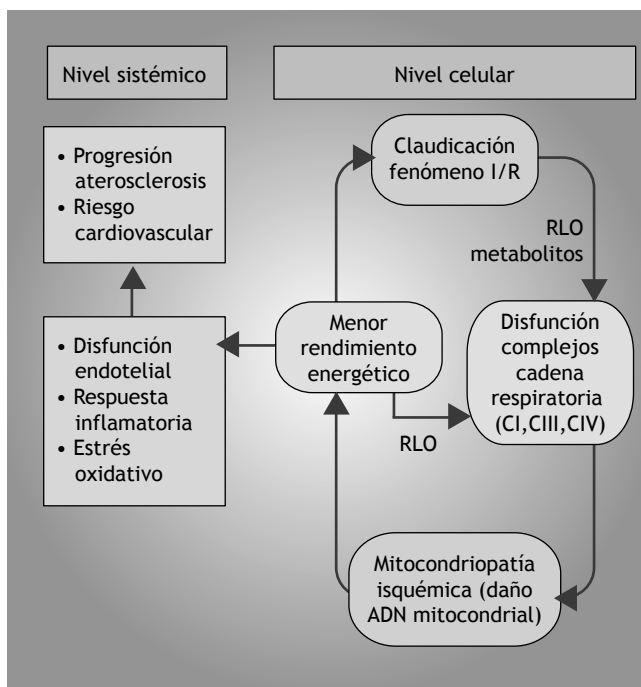


Figura 6 Perpetuación del círculo vicioso disfuncional a nivel celular y repercusión a nivel sistémico. I/R: isquemia/reperusión.

miopatía establecida, se precisa una evaluación más profunda de sus defectos mitocondriales, su interrelación con la producción de RLO y la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas, capaces de prevenir mayor deterioro y revertir potencialmente los daños.

Hipótesis y clasificación integradora de la enfermedad arterial periférica

Siguiendo un pensamiento lógico, podemos formular la siguiente hipótesis referida a la marcha diaria del claudicante: cuanto mayor sea la intensidad de la isquemia (expresada por la disminución del ITB) y su extensión (por la afectación de grandes masas musculares dependientes de la vascularización del sector aortoiliaco-femoral), tanto más importante será la cantidad de subproductos metabólicos y radicales libres liberados (residuos contaminantes), que de-



Figura 7 Quemando el mismo tipo de combustible, ¿cuál contaminará más?

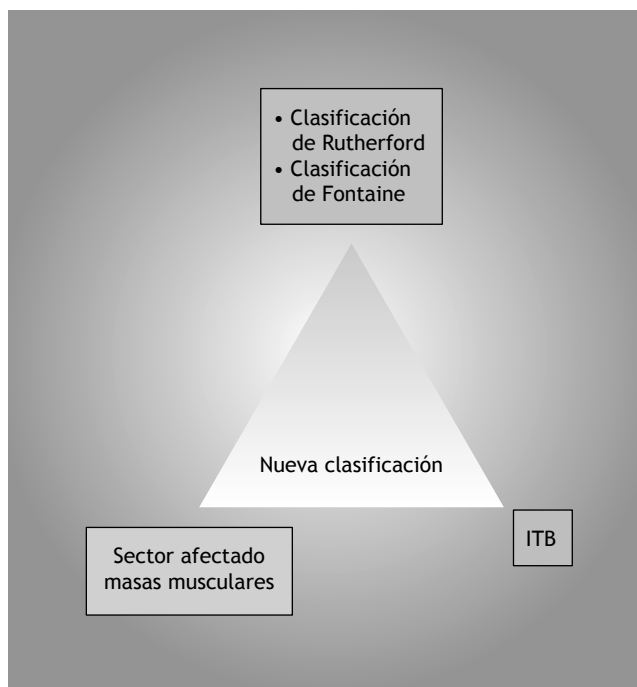


Figura 8 Propuesta de clasificación que integra el estadio clínico-evolutivo, la extensión y la intensidad de la isquemia. ITB: índice tobillo/brazo.

ben conducir a un mayor estrés oxidativo, aumento de la respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial. Este distinto grado de contaminación podríamos ejemplificarlo con la visión de 2 chimeneas. Las 2 contaminan, pero sus consecuencias son muy diferentes (fig. 7).

Por consiguiente, a largo plazo no deben tener las mismas consecuencias los efectos de la claudicación asociada a un síndrome de Leriche que los resultantes de una obstrucción segmentaria de la femoral superficial. Ambas se catalogan según la clasificación de Fontaine como de tipo II a-b-c y de Rutherford de tipo 1-2-3. Pero ninguna de las 2 clasificaciones distingue entre la mayor o menor cantidad de masas musculares que entran en isquemia cuando el paciente camina, ni atiende a las diferentes producciones finales de sus metabolitos residuales.

A la luz de los datos analizados, planteamos la conveniencia de establecer un nuevo tipo de clasificación integradora de la EAP, que tenga en cuenta, además del estadio clínico-evolutivo, las posibles repercusiones sistémicas del fenómeno I/R, indicadas tanto por la afectación de las masas musculares que entran en isquemia (lesiones estenosantes u obstructivas, topografía del sector lesionado) como por su intensidad, expresada por la disminución del ITB (fig. 8).

Segunda parte. Recomendaciones de revascularización en los pacientes claudicantes

Introducción

La medida debe ser siempre la mejor consejera que nos debe acompañar en el recorrido por las diferentes indicaciones de revascularización en estos pacientes.

Para acotar campos, creemos que la discusión en el sector aortoiliaco está más centrada en el modo en que debemos efectuar la revascularización, bien sea endovascular o convencional, y dentro del apartado endovascular, si debemos realizar angioplastia (ATP) sola o acompañada de *stent*. La elección de éste sigue siendo un tema importante según la localización anatómica.

Mientras que en el sector femoropoplíteo, la discusión sería entre la elección de tratamiento médico con ejercicio supervisado frente a revascularización endovascular (ATP sola o con *stent*), aceptándose como material de elección el nitinol, aunque todavía no hay estudios con el grado suficiente de evidencia que lo avalen. Se reservará la cirugía convencional de *by-pass* para pacientes muy seleccionados.

En un editorial muy reciente, Campbell³² apunta a la presión que deben soportar actualmente los especialistas más jóvenes para operar claudicantes ante los posibles riesgos que deben asumir, tanto los pacientes como ellos mismos, a consecuencia de la menor experiencia en cirugía abierta que sus compañeros de mayor edad, lo que podría contribuir a explicar el mayor índice de abstención. Por otra parte, las publicaciones históricas sobre cirugía y claudicación son anteriores a la aparición de las estatinas y sus resultados a largo plazo podrían ser todavía mejores ahora. Cree que evitar esta cirugía no está justificado, dado que puede aportar beneficios sustanciales en los pacientes cuidadosamente seleccionados a través de un buen control preoperatorio de los factores de riesgo.

Posiblemente, la presión de la industria y los regulares resultados obtenidos en el sector femoropoplíteo, siguen constituyendo un reto no resuelto para el tratamiento endovascular. Es un hecho constatable que es tal la velocidad de aparición en el mercado de nuevos dispositivos, que no hay tiempo ni sosiego suficiente para realizar de forma no contaminada estudios multicéntricos con diseños metodológicos adecuados para evaluar a largo plazo todas estas novedades.

Mientras esto no ocurra, seguiremos buscando las mejores evidencias para ofrecer las indicaciones más adecuadas a nuestros pacientes, siempre tamizadas por las preferencias individuales basadas en la experiencia personal y del grupo.

Metodología

Para indicar qué pacientes deberemos revascularizar, sea de manera endovascular o convencional, hemos realizado una revisión sistemática de los años 2009 y 2010 (Scopus), comentando los trabajos más relevantes, además de seguir las recomendaciones del clásico estudio TASC II de 2007² y de la conferencia de 2008 de la AHA³³. Ambas están de acuerdo en señalar como mejores candidatos para revascularizar a los pacientes que presentan lesiones a nivel del sector aortoiliaco, y recomiendan mayores dosis de prudencia en el sector femoropoplíteo.

Para sistematizar mejor las diferentes recomendaciones de revascularización en los pacientes claudicantes, las agruparemos por sectores: aortoiliaco, bifurcación femoral y sector femoropoplíteo.

Sector aortoiliaco

En este sector siguen siendo válidas las recomendaciones del TASC II y AHA^{2,33}. Cualquier claudicación percibida por el

paciente que le haga acudir a consulta y que tras el correspondiente “mejor tratamiento médico” y control de factores de riesgo, persista pasados 3 meses, si las pruebas de imagen revelan su correspondencia con lesiones tipo A y B del TASC II, éstas deben ser activamente revascularizadas de forma endovascular. Recomendamos la ATP sola para las lesiones de tipo A, asociándose *stent* en caso de resultado subóptimo, para las de tipo B de forma selectiva y para las obstrucciones de la iliaca externa.

Para las lesiones de tipos C y D en pacientes de elevado riesgo y también en los de mayor edad con comorbilidades asociadas, en que se sospecha una recuperación larga con cirugía abierta, aconsejamos el empleo de ATP + *stent*, recomendando los balones expandibles para el *kissing-stent* de la bifurcación aortoiliaca, por sus características de mayor fortaleza y precisión (fig. 9).

No obstante, también en este sector se quieren obtener datos más consistentes entre el tratamiento conservador con ejercicio supervisado y el tratamiento revascularizador endoluminal. Para eso, se ha diseñado el estudio CLEVER³⁴, un estudio aleatorizado multicéntrico que ha reunido un numeroso grupo de 28 investigadores de centros de Estados Unidos y Canadá. En él se intentará comparar los datos clínicos y el coste-efectividad del tratamiento endovascular por *stent* primario, frente al ejercicio físico supervisado y tratamiento médico óptimo; son 3 ramas asimétricas en una serie de pacientes con moderada y severa claudicación debida a isquemia aortoiliaca. Todos serán tratados con cilostazol. El ejercicio consistirá en sesiones de 1 h 3 veces por semana durante 6 meses. Está prevista la inclusión de 217 participantes, con recogida de datos a los 6 y 18 meses. El primer objetivo es medir la máxima distancia de claudicación en una cinta sin fin. Se estima que el reclutamiento finalizará en julio de 2010 y los resultados finales podrían publicarse en junio de 2012.

El último trabajo publicado sobre el tratamiento de claudicantes en el sector de la iliaca externa, con empleo sistemático de *stent*³⁵, proporciona un resultado global satisfactorio con un 84% de permeabilidad a los 3 años. Las reestenosis fueron más frecuentes en casos TASC C y D (18 y 2 casos tratados endovascularmente por alto riesgo). Los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes claudicantes con lesiones TASC A y B (40 y 30 casos, respectivamente).

Cuando el paciente tenga escasos factores de riesgo, valorando más el estado físico que la edad, en los casos de tipo C, el *by-pass* iliofemoral y el *by-pass* cruzado, son intervenciones de muy bajo riesgo y excelente permeabilidad a largo plazo^{32,33}. En casos seleccionados, podemos considerar las posibilidades de la endarterectomía retrógrada en las obstrucciones de la iliaca externa. Para las lesiones de tipo D, con obstrucción terminoaórtica, dilataciones aórticas o de iliaca primitiva con tromboestenosis y lesiones extensas iliofemorales bilaterales, el *by-pass* aortobifemoral tiene una ligera mayor morbimortalidad (1-3%), pero con una tasa de permeabilidad a 5 años del 90%, y del 86% a los 10 años, pudiendo realizarse por vía media transperitoneal o retroperitoneal². El interés por la vía laparoscópica posiblemente ha decaído, en espera de nuevos dispositivos que faciliten tanto la disección como la sutura y permitan superar más fácilmente la muy costosa curva de aprendizaje. En todos los casos de *by-pass* aortobifemoral aconsejamos ex-

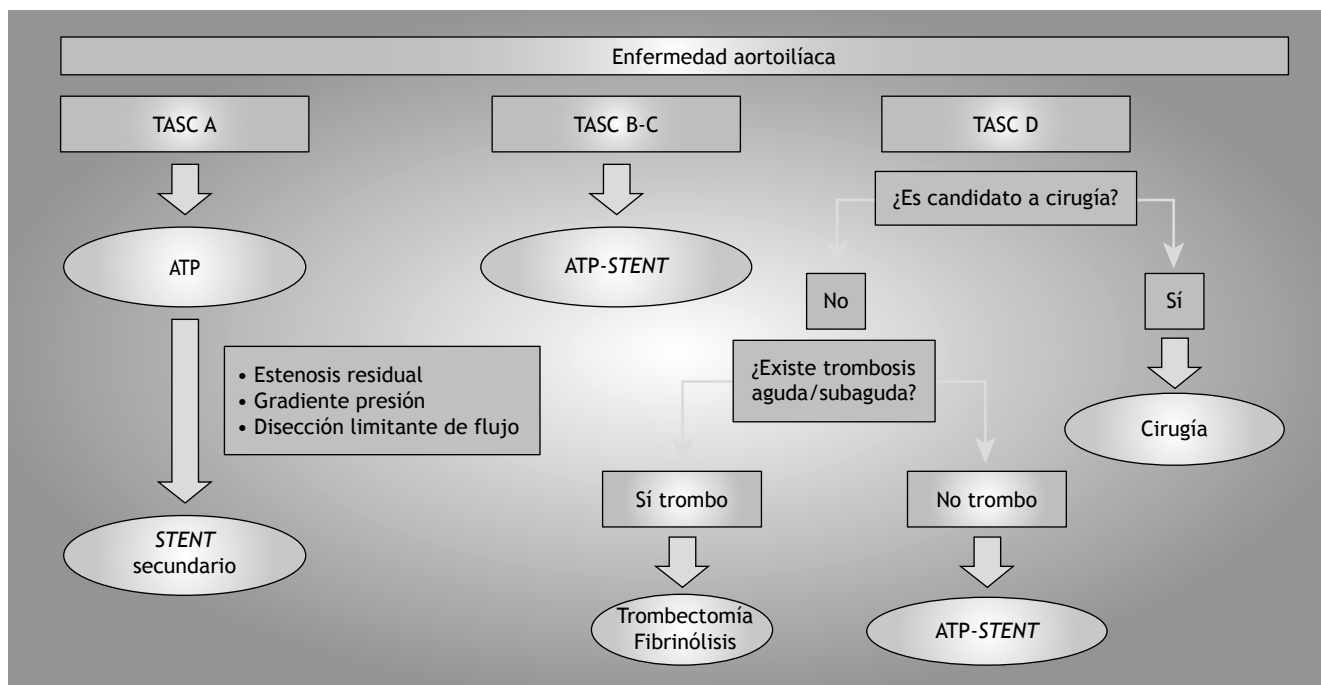


Figura 9 Recomendaciones de revascularización en los pacientes claudicantes con afectación del sector aortoiliaco, basadas en la clasificación de las lesiones del TASC II. ATP: angioplastia.

tremar la selección de pacientes, efectuando una valoración cardiológica preoperatoria completa por los especialistas correspondientes.

Bifurcación femoral

Cuando la bifurcación femoral está afectada, es aconsejable evitar la práctica de ATP + stent por debajo del arco inguinal, tanto por la movilidad de la articulación de la cadera como por preservar la suplencia de la arteria femoral profunda.

La endarterectomía local de la femoral común, que deberemos extenderla hacia el tronco principal de la profunda tanto como sea necesario para proceder al cierre en profundoplastia con parche sintético, es la técnica de elección, pudiendo extenderse como hemos comentado de forma retrógrada con anillo de Vollmar hacia la ilíaca externa².

Sector femoropoplíteo

Es en este sector donde se concentra la mayor parte de los debates sobre la necesidad de revascularización de los claudicantes.

A pesar de las precisiones que puede ofrecer la clasificación lesional TASC II², todavía quedan casos particulares que son difíciles de encajar en estas 4 clases. Nosotros también creemos que muchas de las estériles controversias que se han mantenido a lo largo de los años han sido por la deficiente metodología con que se han planteado la mayoría de los estudios no sólo por su falta de aleatorización, sino, además, porque no se ha tenido en cuenta el estadio clínico de los pacientes y tampoco, en muchos de ellos, se ha precisado la longitud de las lesiones tratadas de forma endovascular.

Así como en cirugía abierta los sectores y materiales están bien delimitados para poder hablar un lenguaje común: vena safena o prótesis, por encima o por debajo de la rodilla, en cirugía endovascular, posiblemente porque se ha revascularizado en ocasiones todo lo que ha sido capaz de atravesar una guía, los campos siempre han estado mucho más abigarrados. También puede influir, como ya hemos comentado, la ingente cantidad de balones de angioplastia y stents con que la industria, en una permanente carrera de mejora tecnológica, nos sigue ofertando.

Nosotros somos partidarios de revascularizar por ATP simple las lesiones tipo A, que producen claudicación subjetivamente sentida como invalidante para pacientes activos, después de suprimir los factores de riesgo, seguir el "mejor tratamiento médico" un mínimo de 3 meses y caminar activamente hasta el umbral de claudicación. Si no mejoran lo suficiente, comprobado de forma clínica y hemodinámica, se les ofrece la posibilidad de reparación endovascular. La longitud de las lesiones, en nuestra experiencia, creemos que tiene una gran influencia en el resultado a largo plazo. Las estenosis mayores de 5 cm son para nosotros una mala indicación, igual que las obstrucciones de más de 3 cm; por encima de esas longitudes posiblemente no merece la pena el tratamiento endovascular, por el alto porcentaje de reestenosis a medio y largo plazo. Con esas premisas hemos obtenidos permeabilidades asistidas comprobadas por eco-Doppler del 61% a los 2 años y del 54% a los 5 años³⁶.

El resto de tipos lesionales (B, C y D), para nosotros no tienen recomendación de tratamiento endovascular, excepto las estenosis u obstrucciones muy cortas en tándem (tipo B) (fig. 10).

Aunque las revascularizaciones sean técnicamente posibles, es preferible tratarlas de manera conservadora con tratamiento médico por los pobres resultados de permeabi-

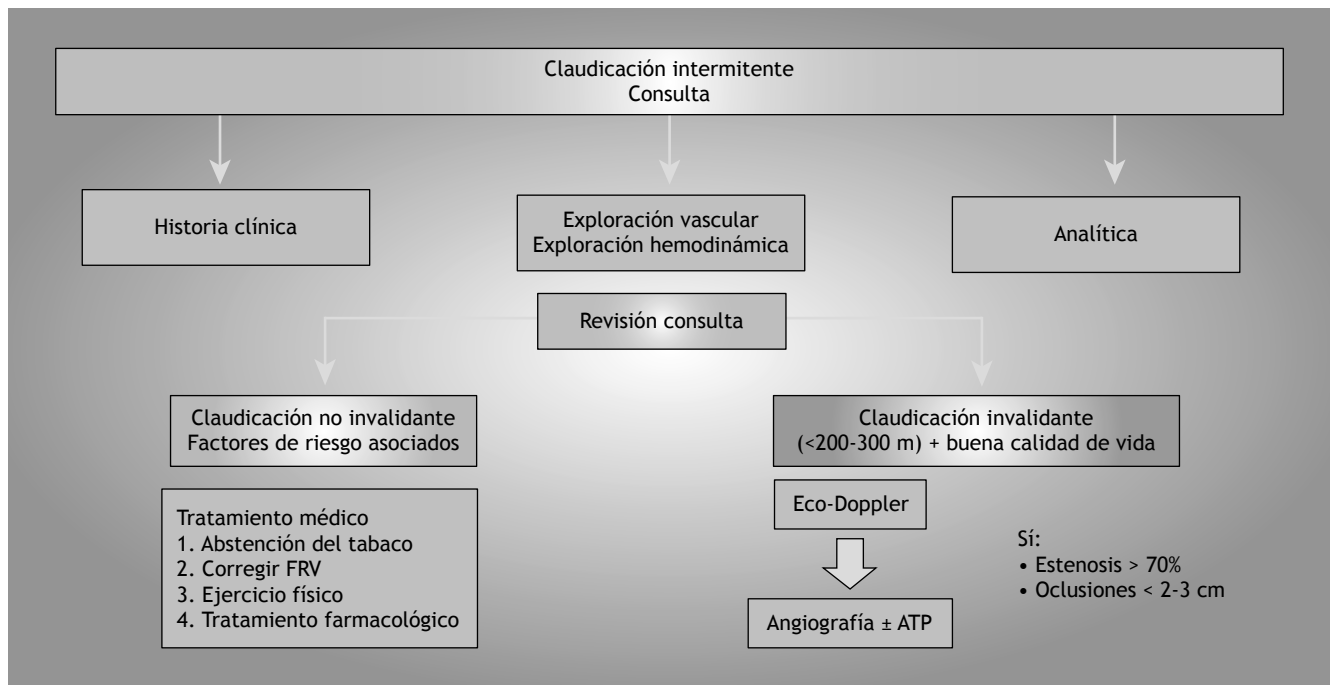


Figura 10 Recomendaciones de revascularización en los pacientes claudicantes con afectación del sector femoropoplíteo. ATP: angioplastia; FRV: factores de riesgo vascular.

lidad obtenidos a medio-largo plazo. Otra cuestión completamente diferente son las recomendaciones de tratamiento para la isquemia crítica, en este caso creemos absolutamente justificado comenzar siempre que sea técnicamente factible por cirugía endovascular.

Esta forma de actuar está muy cercana a la que propone Wilson³⁷ en su trabajo de revisión de 5 estudios aleatorizados, porque la selección de pacientes para cirugía endovascular en todos estos estudios incluye siempre casos de lesiones de tipos B y C. La conclusión es que el tratamiento endovascular sólo es superior al tratamiento médico en un único estudio. En los otros 4, el tratamiento médico proporciona una mayor distancia de claudicación al cabo de 1-2 años. Faltan óptimos controles para el tratamiento médico. Los nuevos estudios de ATP-*stent* deberán incluir en el futuro una rama de control de tratamiento de ejercicio supervisado, para comparar nuestra postura hacia las ventajas del ejercicio supervisado es reticente, pues si bien existen suficientes estudios que demuestran que esta forma de actividad supervisada⁹⁻¹¹ mejora la distancia de claudicación, también es cierto que no hay suficientes estudios que demuestren que este aumento de distancia recorrida con mantenimiento del fenómeno I/R y producción de RLO y metabolitos sea inocua. La revascularización mejora o cura la claudicación mientras está permeable, recupera el ITB y atenúa o hace desaparecer la consecuencias del fenómeno I/R²⁴⁻²⁶; el ejercicio físico supervisado mejora la distancia, pero ignoramos sus posibles efectos secundarios sistémicos y además no revierte el ITB.

Hace pocos meses, Mazari³⁸ publicó los resultados preliminares de un estudio controlado, aleatorizado, para valorar en los claudicantes del sector femoropoplíteo los beneficios del ejercicio supervisado, la ATP y la terapia combinada de las 2 anteriores. Concluye que el ejercicio supervisado debe

ser la primera línea de tratamiento por su coste-efectividad. La ATP-*stent* es la técnica que proporciona las mejores recuperaciones del ITB, pero no se refleja en la calidad de vida; deberá ser acompañada de ejercicio supervisado, porque la terapia combinada es la que da los mejores resultados. Crítica la poco definida selección de los pacientes para ATP y que no se refiera la longitud de la lesión en centímetros, si es estenosis u obstrucción, si es TASC A o B, ni tampoco el resultado técnico de permeabilidad inmediata.

Otro trabajo del año 2009 controlado, aleatorizado en este sentido, es el publicado por Spronk³⁹, que compara en claudicantes la efectividad clínica de la revascularización endovascular frente al ejercicio supervisado y entrenado en ambiente hospitalario. Estudia 151 pacientes (76, ATP y 75, ejercicio). La conclusión es que después de 6 y 12 meses el beneficio es similar, aunque la mejoría es más inmediata después de ATP.

Ante estos resultados, parece razonable tener en cuenta los beneficios del ejercicio supervisado, pero también parece razonable, antes de abrazar de forma entusiasta esta sencilla forma de tratamiento, que deberíamos valorar la claudicación como enfermedad (estudiando en profundidad el fenómeno I/R asociado), no sólo como síntoma, que es exclusivamente a lo que se refieren siempre todos los trabajos. También es necesario valorar que la selección de pacientes claudicantes en estos trabajos incluye lesiones del tipo A, B y en ocasiones C, por lo que parece sensato reducir el abanico de indicaciones, siendo más recomendable seleccionar las lesiones cortas que dan mejor resultado³⁶.

El empleo del *stent* de nitinol, para nosotros, apenas tiene indicación en los claudicantes, por tratar casi exclusivamente lesiones de tipo A. Lo colocamos en situaciones de resultado subóptimo, por disección de una placa corta calcificada. Su indicación más amplia se justifica en la revascula-

rización de tipos B y C, pero estas lesiones casi siempre están asociadas a situaciones clínicas de isquemia crítica. Las obstrucciones mayores de 5 cm pueden recanalizarse de manera transluminal o subintimal, pero la permeabilidad obtenida no se mantiene en el tiempo, por lo que no nos parece justificado este tipo de actuación.

También de este año 2010 es la actualización de la revisión de 2002 de la Cochrane sobre el verdadero valor de los *stents* para la claudicación⁴⁰. Tras la búsqueda por 2 autores independientes de trabajos aleatorizados que comparen ATP frente a ATP-*stent*, sólo se han hallado 2 estudios válidos que incluyen un total de 104 participantes; ambos se refieren a claudicantes del sector femoropoplíteo; el *stent* valorado en ambos estudios es el de Palmaz. Uno de los estudios muestra una leve mejoría de permeabilidad de la ATP sola, pero no hay diferencias cuando se combinan los resultados de ambos estudios. La conclusión es que el pequeño número de estudios relevantes con escaso número de pacientes y los defectos metodológicos limitan su utilidad como guías prácticas. Se necesitan resultados de mayores estudios aleatorizados multicéntricos.

El grupo de Schillinger⁴¹ ha publicado en 2009 un trabajo aleatorizado multicéntrico comparando la ATP frente al *stent* de nitinol para las lesiones intermedias de la femoral superficial de una longitud en torno a los 8 cm de media, pero incluyendo claudicantes severos e isquemia crítica. El resultado es que el *stenting* primario de nitinol para este tipo de lesiones es superior en resultado morfológico y clínico en plazo intermedio, comparado con la ATP-*stent* opcional si el resultado es subóptimo.

En otro trabajo en este sentido, muy reciente, no aleatorizado⁴², después de haber empleado el *stent* de forma primaria en claudicación e isquemia crítica en este sector, el autor concluye que no lo recomienda en las lesiones TASC C y D por obtener permeabilidades del 53, el 36 y el 18% al cabo de 1, 2 y 3 años, respectivamente.

Para terminar de comentar esta comparación entre ATP y *stent*, revisamos otro estudio del grupo de trabajo de la Cochrane⁴³, en el que se comparan los resultados en las lesiones de la femoral superficial no sólo en claudicantes, sino tratando isquemia crítica. Se analizan 4 estudios aleatorizados con 968 pacientes reclutados en total. Existe una pequeña mejoría del ATP-*stent* a los 6 meses y 1 año, pero sólo en un estudio se mantiene a los 2 años, por lo que la conclusión es que el beneficio del *stent* en la femoral superficial es muy limitado por lo que no puede recomendarse su empleo de forma rutinaria, basado en el resultado de estos análisis.

De la lectura de toda esta información, podemos extraer la conclusión que, aunque técnicamente sea factible repermeabilizar toda la femoral superficial y la poplíteo, los resultados no llegan a superar al tratamiento conservador, por no mantenerse la permeabilidad a lo largo del tiempo, como ocurre en cirugía abierta. Posiblemente, se necesitan nuevos estudios aleatorizados en que se analicen de forma diferenciada los resultados del tratamiento de las lesiones de tipo A y B frente a tratamiento médico.

Para ayudarnos en un futuro a la toma de decisiones a la hora de recomendar cirugía abierta, revisaremos el estudio ABC⁴⁴ en el que se compara la cirugía endovascular y el *by-pass* femoropoplíteo por encima de la rodilla. Deberá reclutar a 470 pacientes repartidos en sus 2 ramas de tratamiento, para poder dilucidar cuál de las 2 técnicas

proporciona una mejoría clínica sobre cinta rodante, sin necesidad de ninguna actuación instrumental intermedia al cabo de 24 meses; un 15% de diferencia será suficiente.

Para comparar los resultados del empleo de prótesis en el sector femoropoplíteo, podemos analizar los resultados del trabajo aleatorizado multicéntrico de Van Det⁴⁵, publicado en el 2009, usando dacron y PTFE por encima de la rodilla. Se analizan los resultados de 228 pacientes (114 de cada tipo de prótesis), intervenidos entre 1992 y 1996 por claudicación e isquemia crítica en tratamiento con warfarina. La permeabilidad del dacron a los 5 años fue del 52% primaria y del 70% secundaria; del PTFE del 36% primaria y del 51% secundaria. A los 10 años del dacron 28% primaria y 49% secundaria. Del PTFE 28% primaria y 28% secundaria, por lo que recomienda el dacron como material de elección en este sector cuando la vena safena no es satisfactoria.

Estos resultados contrastan vivamente con los publicados por Bosiers⁴⁶, aunque tendremos que esperar resultados a los 10 años basados en trabajos aleatorizados, para aclarar cómo se comportan las bondades de los nuevos materiales a lo largo del tiempo.

Conclusiones

La CI debe ser valorada de forma diferente a como ha sido tradicionalmente enfocada, y estudiarla en su dualidad: como síntoma de la EAP y como enfermedad asociada a los efectos del fenómeno I/R.

Por una parte, creemos que debemos ser consecuentes, tratando de revascularizar la mayor parte de los pacientes con claudicación molesta, cuando el sector aortoiliaco es el afectado, siendo más cautelosos en la indicación de revascularización del sector femoropoplíteo distal (claudicación verdaderamente invalidante), extremando las recomendaciones de suprimir en lo posible los factores de riesgo vascular, especialmente el tabaco, tan ligado a la EAP, vigilando el estricto control de los otros factores de riesgo e insistiendo en el cumplimiento por parte del paciente del "mejor tratamiento médico", que siempre deberemos prescribir.

Por otra parte, creemos conveniente criticar la acomodaticia situación actual de valorar exclusivamente la claudicación como síntoma, para considerarla como enfermedad, promoviendo un cambio en la clasificación clínica de la EAP capaz de integrar, además del estadio clínico-evolutivo, la extensión e intensidad de la claudicación.

Debemos estimular una completa línea de investigación en el claudicante para estudiar en profundidad el fenómeno I/R, la miopatía mitocondrial y todos los factores relacionados con el aumento de riesgo vascular y el ITB, buscando nuevos productos que atenúen y modulen estos procesos no para mejorar en estos pacientes "la distancia de claudicación", sino para prolongar la corta distancia que actualmente les separa del evento cardiovascular incierto.

Bibliografía

1. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001; 286:1599-606.

2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of PAD (TASC II). Section A: Epidemiology (S6-S14). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1.
3. Voght MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;311:1144-7.
4. Núñez D, Morillas P, Quiles J, Cordero A, Guindo J, Soria F, et al. Utilidad de un índice tobillo-brazo patológico en la identificación de la enfermedad coronaria multivaso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:54-9.
5. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. *JAMA*. 2008;300:197-208.
6. Coolen SA, Daykin CA, Van Duynhoven JP, Van Dorsten FA, Wulfert F, Mathot J, et al. Measurement of ischaemia-reperfusion in patients with intermittent claudication using NMR-based metabonomics. *NMR Biomed*. 2008;21:686-95.
7. Dalainas I. Cilostazol in the management of vascular disease. *Int Angiol*. 2007;26:1-7.
8. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral arterial disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008;47:330-6.
9. Gardner A, Poehlman E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA*. 1995;274:975-80.
10. Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, Hirsch A. Exercise training for the claudication. *N Engl J Med*. 2002;347:1941-51.
11. Hiatt W, Wolfel E, Meier R, Regensteiner J. Superiority of treadmill walking exercise vs. strength for the patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. 1994;90:1866-74.
12. Condorelli M, Brevetti G. Intermittent claudication: a historic review. *Eur Heart J*. 2002;4 Suppl B:2-8.
13. Vaquero F, Fernández MC, González MJ. El daño isquemia-reperusión y el síndrome de revascularización. En: SEACV. Vol. 1. Tratado de las Enfermedades Vasculares; Barcelona: Viguera Ed; 2006. p. 493-508.
14. Sherman CP, Gosling P, Gwynn BR. Systemic effects associated with intermittent claudication: a model to study biochemical aspects of vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;19:401-4.
15. Makris KI, Nella AA, Zhu Z, Swanson SA, Casale GP, Gutti TL, et al. Mitochondriopathy of peripheral arterial disease. *Vascular*. 2007;15:336-43.
16. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part I. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovasc Surg*. 2008;41:481-9.
17. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The miopathy of peripheral arterial occlusive disease. Part 2. Oxidative stress, neuropathy and shift in muscle fiber type. *Vasc Endovasc Surg*. 2008;42:101-12.
18. Edress WK, Lau LL, Young IS, Gardiner KR, Lee B, Hannon RJ, et al. The effect of lower limb ischaemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:330-5.
19. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, Marsik C, Macallister RJ, Kapiotis S, et al. Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *Atherosclerosis*. 2008;197:383-91.
20. Vaquero F, Ballesteros M, Fernández-Morán C. La miopatía isquémica en la enfermedad arterial periférica. *Angiología*. 2010;62:20-5.
21. Coolen SA, Wijnen MH, Reijenga JC, Vader HL, Roumen RM, Huf FA. A new method for measuring oxidative stress in claudicants during strenuous exercise using free radical derivatives of antipyrine as indicators: a pilot study. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32:181-7.
22. Burns P, Wilmsink T, Fegan C, Bradbury AW. Exercise in claudicants, is accompanied by excessive thrombin generation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:150-5.
23. Morsey H, Aslam M, Standfield N. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction. *Am J Surg*. 2003;185:360-3.
24. Iwata H, Matsushita M, Nishikimi N, Sakuray T, Nimura Y. Intestinal permeability is increased in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2000;31:1003-7.
25. Lewis DR, Day A, Jeremy JY, Baird RN, Smith FCT, Lamont PM. The systemic effects of intermittent claudication are reversed by angioplasty. *Vasc Endovasc Surg*. 2001;22:326-30.
26. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The constitutive procoagulant and hypofibrinolytic state in patients with intermittent claudication due to infrainguinal disease significantly improves with percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Vasc Surg*. 2006;43:40-6.
27. Gesele P, Migliacci R, Procacci A, De Monte P, Bonizzoni E. Prevention by NCX 4016, a nitric oxide-donating aspirin, but not by aspirin, of the acute endothelial dysfunction induced by exercise in patients with intermittent claudication. *Thromb Haemost*. 2007;97:331-3.
28. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Boska MD. Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy suggest a mitochondrial defect in claudicating skeletal muscle. *J Vasc Surg*. 2000;31:944-52.
29. McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease; associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg*. 2004;39:523-30.
30. Bauer TA, Brass EP, Hiatt WR. Impaired muscle oxygen use at onset of exercise in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40:488-93.
31. Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Rad Biol Med*. 2006;41:262-9.
32. Campbell WB, Birchley DW. What is the place of surgery for intermittent claudication? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.004. En prensa.
33. Bruce HG, Michael SC, Michael DD, Michael RJ, Krishna K, Stephen R, et al. AHA Conference Proceedings. Lower-Extremity Revascularization: State of de Art. *Circulation*. 2008;118:2864-72.
34. Murphy TP, Hirsch AT, Cutlip DE, Regensteiner JG, Comerota AJ, Mohler E, et al. Claudication: Exercise vs Endoluminal Revascularization (CLEVER) study update. *J Vasc Surg*. 2009;50:942-5.
35. Maurel B, Lancelevée J, Jacobi D, Bleuët F, Martínez R, Lermusiaux P. Endovascular treatment of external iliac artery stenoses for claudication with systematic stenting. *Ann Vasc Surg*. 2008;23:722-8.
36. Alonso AM, Ortega JM, García GM, González FMJ, Malo BE, Vaquero MF. ATP fémoropoplitea en pacientes claudicantes. *Angiología*. 2000;5:177-82.
37. Wilson SE. Trials of endovascular treatment for superficial femoral artery occlusive lesion: a call for medically managed control patients. 2010;DOI:10.1016/j.avsg.2009.08.013. En prensa.
38. Mazari FA, Gulati S, Rahman MN, Lee HL, Mehta TA, McCollum PT, et al. Early outcomes from a randomized controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:64-79.
39. Spronk S, Bosch JL, Den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PMT, Hunink MGM. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training-randomized controlled trial. *Radiology*. 2009;250:586-95.

40. Bachoo P, Thorpe PA, Maxwell H, Welc K. Endovascular stents for intermittent claudication. Cochrane database of systematic reviews (on line). 2010, Issue 1, pag. CD 003228.
41. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Cath Cardio Int*. 2009;74:1090-5.
42. Dearing DD, Patel KR, Compoginis JM, Kamel MA, Weaver FA, Katz SG. Primary stenting of the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg*. 2009;50:542-7.
43. Twine CP, Coulston J, Shandall A, Mc Lain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. Cochrane Database of Systematic reviews. 2009;(2) art no.CD006767.
44. Zimmermann A, Berger H, Eckstein HH. The ABC (Angioplasty or bypass surgery in Intermittent Claudication) Trial: Background and study design. *Gefasschirurgie*. 2010;15: 5-10.
45. Van Det RJ, Vriens BHR, Van der Palen M, Geelkerken RH. Dacron or ePTFE for femoro-popliteal above-knee bypass grafting: short- and long-term results of a multicentre randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:457-63.
46. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Schroë H, Lauwers G, Lansink W, et al. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene vascular graft for femoropopliteal and femorocrural bypass grafting: 1-year results. *J Vasc Surg*. 2006;43: 313-8.