



## SEACV. MESA REDONDA: TRATAMIENTO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

### ¿Debemos ser más agresivos en el tratamiento revascularizador del paciente claudicante? En contra

P. Lozano Vilardell

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

#### Introducción

La historia natural de la claudicación intermitente (CI) es relativamente benigna. El control de los factores de riesgo y el ejercicio físico supervisado deben ser el tratamiento inicial en todos los pacientes con CI, ya que son terapéuticas que han demostrado ser efectivas en estos pacientes. El ejercicio físico tiene varias ventajas; por un lado, aumenta la salud cardiovascular global y, por otro, aumenta la capacidad funcional de los miembros inferiores, disminuyendo los síntomas de CI. Esta mejoría se explica por varios mecanismos, que incluyen la mejoría de la función endotelial, del metabolismo muscular, de la viscosidad sanguínea y de las respuestas inflamatorias. Otros beneficios del ejercicio físico en estos pacientes incluyen la reducción de la presión arterial, la mejoría del perfil lipídico, la reducción de la obesidad y el mejor control de la glucemia en los pacientes diabéticos.

La CI es un síntoma de la enfermedad arterial oclusiva de los miembros inferiores (EAO) y ésta es una manifestación más de la aterosclerosis sistémica. La CI puede estar presente hasta en un 40% de los pacientes con EAO, y es una causa importante de invalidez y reducción de la calidad de vida en los pacientes que la presentan<sup>1</sup>. La historia natural de la claudicación intermitente puede considerarse relativamente benigna. Las guías de la American Heart Association (AHA) sobre EAO y basadas en estudios epidemiológicos, sugieren estas tasas en la historia natural de la EAO con CI: a los 5 años, el 70-80% de los pacientes tendrá una claudicación estable, un 10-20% de los pacientes habrá presentado empeoramiento de su sintomatología y un 1-2% progresará a isquemia crítica; de éstos con isquemia crítica, el 50% esta-

rá vivo y con las 2 piernas, el 25% amputado y el 25% muerto. No se debe olvidar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en estos pacientes: un 20% habrá presentado un ictus o un infarto de miocardio no mortal, un 15-30% habrá fallecido (y de éstos, el 75% de causas cardiovasculares)<sup>2,3</sup>. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CI fallecerá en 10 años por estas causas; esta tasa de mortalidad es el doble que en los controles sanos equiparados por edad<sup>4</sup> (fig. 1).

El objetivo del tratamiento de la CI debe ser mejorar el deterioro funcional que causan sus síntomas y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. No menos importante

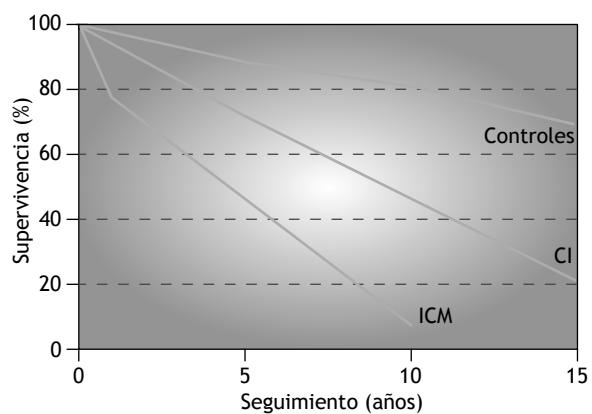


Figura 1 Supervivencia de los pacientes con enfermedad arterial oclusiva de los miembros inferiores (EAO). Tomada de TASC II.

es tratar la enfermedad aterosclerótica sistémica responsable de la alta tasa de mortalidad en estos pacientes. Aunque la cirugía y la revascularización basadas en la angioplastia y el *stent* pueden conseguir la repermeabilización arterial y el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente, se trata de un procedimiento local sobre una enfermedad sistémica que puede o no mejorar la calidad de vida del paciente, y que su relativa eficacia y durabilidad en comparación con el ejercicio físico no ha sido todavía claramente determinada. Varios estudios han demostrado que en los pacientes con CI el ejercicio físico puede aumentar la capacidad de caminar<sup>5,6</sup>. Esta mejoría se ha atribuido a varios factores: desarrollo de circulación colateral, cambios en el metabolismo local de los tejidos isquémicos y mejoría de la función cardiovascular global<sup>7</sup>.

## Desarrollo

Los pilares básicos del tratamiento de la CI son: el control y reducción de los factores de riesgo, la rehabilitación con programas de ejercicio físico, el tratamiento farmacológico y la revascularización.

### Efecto del control y reducción de los factores de riesgo sobre la claudicación intermitente

El control y la reducción de los factores de riesgo son doblemente importantes, ya que, por un lado, ayudan a reducir la tasa de eventos cardiovasculares y, por otro, la progresión de la enfermedad en los miembros inferiores. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la EAO y para la aparición de CI son el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Un estudio que incluyó a casi 7.000 pacientes con EAO estimó que en el 70% de éstos, estos factores eran los responsables del desarrollo de su enfermedad<sup>8</sup>. Además, los pacientes con EAO y que comparten estos factores de riesgo, presentan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad por otros eventos cardiovasculares; así, los pacientes con EAO se considera que presentan un riesgo equivalente a los que tienen enfermedad coronaria, entrando en la categoría de riesgo superior<sup>9</sup>.

### Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante y el que más está relacionado con la evolución de la EAO de los miembros inferiores<sup>8,10</sup>. Dejar de fumar reduce la progresión de la enfermedad, determinada por la disminución de la incidencia de isquemia crítica y la disminución de las tasas de amputación mayor, igualmente reduce la tasa de mortalidad cardiovascular por otras causas<sup>11</sup>. No está demostrado que dejar de fumar reduzca la gravedad de los síntomas de la CI, y no parece que mejore la distancia máxima recorrida (DMR) en la prueba de esfuerzo en cinta rodante<sup>12</sup>.

Sólo un 10% de los pacientes que tratan de dejar de fumar por ellos mismos lo consigue; 2 estrategias han demostrado ser efectivas para dejar de fumar: la farmacológica y la orientación psicológica. Cada una es efectiva por sí misma, pero combinadas consiguen las tasas más altas de éxito<sup>13</sup>. Siguiendo las recomendaciones del TASC II, el médico debe

aconsejar a sus pacientes para dejar de fumar, y a todos los pacientes se les debe prescribir sustitutivos de nicotina y participar en grupos de apoyo<sup>2</sup>.

### Hipercolesterolemia

Varios estudios han demostrado los beneficios del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con EAO de miembros inferiores, y con enfermedad coronaria y cerebrovascular coexistente. Antes de la aparición de las estatinas ya se demostró la regresión y la disminución de la tasa de la progresión de la arteriosclerosis de la arteria femoral superficial en pacientes con tratamiento con hipolipemiantes<sup>14</sup>, y una disminución de la incidencia de CI e isquemia crítica en pacientes con hipercolesterolemia tras realizar cirugía de derivación ileal<sup>15</sup>. Estudios posteriores han confirmado estos beneficios en los pacientes tratados con estatinas. Se ha descrito la regresión de la arteriosclerosis de la femoral superficial, disminución de la tasa de aparición de CI en pacientes con EAO de miembros inferiores y la mejoría en la DMR y la DSD<sup>16,17</sup>. En el ensayo clínico Heart Protection Study, la administración de 40 mg diarios de simvastatina redujo de forma muy significativa la tasa de eventos cardiovasculares en todos los pacientes, incluso en el subgrupo de pacientes con EAO, independientemente del valor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos efectos fueron mucho más patentes a partir del primer año de inicio del tratamiento<sup>18</sup>.

Siguiendo las recomendaciones del TASC II, todos los pacientes con EAO deben tener el colesterol unido a LDL < 100 mg/dl. En pacientes con EAO y otra sintomatología cardiovascular el LDL debe ser < 70 mg/dl<sup>2</sup>.

### Hipertensión arterial

La hipertensión es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EAO, pero el efecto del tratamiento antihipertensivo en la progresión de la enfermedad y en la aparición de la claudicación intermitente se desconoce. Evidentemente, de los resultados de los grandes estudios sobre enfermedad coronaria se puede inferir que el tratamiento de la hipertensión arterial juega un papel importante en los pacientes con EAO, y que la hipertensión debe ser controlada en estos pacientes para reducir la morbilidad y mortalidad derivadas de la enfermedad cardíaca y cerebrovascular<sup>10</sup>. Existe evidencia de que la administración de ramipril, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, puede incrementar la DMR y DSD en los pacientes con claudicación<sup>19</sup>.

Siguiendo las recomendaciones del TASC II, el objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial debe ser mantenerla < 140/90 mmHg<sup>2</sup>.

### Hiperglucemia

No existe ninguna evidencia de que el control de la glucemia disminuya la incidencia de CI. Sin embargo, la hiperglucemia sí que está relacionada con el desarrollo de la EAO y su control disminuye y retrasa la tasa de aparición de los eventos vasculares relacionados con la EAO, como la CI, la necesidad de revascularización, la isquemia crítica y la amputación<sup>20</sup>. A esto se añade que el control estricto de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía), la tasa de pie diabético infectado y de amputación secundaria.

Siguiendo las recomendaciones TASC II, el control de la glucemia debe ser estricto, y el objetivo debe ser unos valores de A1C tan cerca de 6,0 como sea posible<sup>2</sup>.

## Rehabilitación con ejercicio físico

A causa del deterioro progresivo en su capacidad para caminar, los pacientes con CI experimentan una considerable dificultad para llevar a cabo sus actividades diarias, y muchos acaban por no salir de casa. Esta falta de actividad se convierte en un círculo vicioso que acentúa aún más su intolerancia al ejercicio, llegando en casos extremos a hacerse totalmente dependientes de otros.

En los años ochenta y noventa del siglo pasado, muchos estudios prospectivos demostraron que un programa de ejercicio físico es un tratamiento eficaz para mejorar los síntomas de la CI<sup>5,21</sup>. Aunque la mejora en la capacidad de caminar ha sido ampliamente demostrada, sin embargo, la magnitud de esta mejoría varía mucho de un estudio a otro. Esta variabilidad se explica, en parte, por las diferencias en el diseño de estos estudios. Diferencias en la intensidad, en la duración, en la frecuencia del ejercicio y en los métodos para medir la capacidad de ejercicio<sup>22</sup>. El ejercicio físico mejora el tiempo de deambulación sin dolor (TRSD) y el tiempo de deambulación máxima recorrida (DMR)<sup>5</sup>. El ejercicio incrementa la distancia de inicio de la claudicación en un 179% según un metaanálisis de 21 estudios publicados<sup>22</sup>.

Otro metaanálisis más reciente de la *Cochrane Collaboration*, que incluyó 22 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.200 pacientes, demostró que el ejercicio físico produce una mejoría importante en la distancia recorrida sin dolor (DRSD) y en la DMR, tanto comparado con el tratamiento estándar (antiagregación plaquetaria) como comparado con placebo. Este metaanálisis apreció que el ejercicio producía un incremento significativo en el tiempo máximo recorrido (TMR) entre un 50 y un 200% (una media de 5,12 min). Igualmente, la capacidad de caminar sin dolor (TRSD) aumentaba significativamente en un 100% (una media de 2,91 min). En cuanto a la DRSD, aumentaba significativamente en un 75-200% (una media de 82,2 m) y la DMR mejoraba significativamente hasta en un 100% (una media de 113,2 m). En cuanto a otros parámetros, como el índice tobillo-brazo (ITB) o el flujo sanguíneo en la pantorrilla, no se demostraban diferencias significativas entre la situación basal y tras completar un programa de rehabilitación<sup>21</sup>. Este mismo metaanálisis determinó que las mejorías más grandes en la capacidad de caminar se obtienen cuando la sesión de ejercicio es supervisada, dura más de 30 min, se realizan al menos 3 sesiones por semana, cuando el paciente camina hasta el umbral del máximo dolor y cuando el programa dura, al menos, 6 meses<sup>21</sup>.

Hasta ahora, 2 estudios habían comparado el ejercicio físico con la angioplastia<sup>23,24</sup>. En estos estudios, el TMR mostraba un incremento inicial y significativo en el grupo angioplastia, a los 6 meses el TMR disminuía progresivamente en el grupo angioplastia a la vez que aumentaba progresivamente en el grupo ejercicio físico y a los 12 meses era más alto en el grupo ejercicio (una media de 3,12 min); este resultado implica que se duplicaba el TMR en el grupo ejercicio físico. Sin embargo, un problema importante para poder tener conclusiones significativas de estos ensayos es los

pocos pacientes que consiguieron reclutar (59 pacientes entre los 2 ensayos clínicos).

Recientemente, se ha publicado el ensayo clínico MIMIC<sup>25</sup>. En realidad, son 2 ensayos clínicos diseñados para determinar si hay beneficio de la angioplastia sobre el ejercicio físico supervisado en el tratamiento de la CI estable, leve o moderada. Un ensayo se centró en los pacientes con lesiones de la femoral superficial e incluyó a 93 pacientes (48 en el grupo angioplastia) y el otro se centró en los pacientes con lesiones del sector aortoiliaco e incluyó a 34 pacientes (19 en el grupo angioplastia). A los 24 meses de seguimiento hubo mejorías significativas en la DRSD y en la DMR a favor del grupo angioplastia en los 2 ensayos clínicos. Así, la DMR fue un 38% mayor en el ensayo del grupo del sector femoral y un 78% mayor en el ensayo del grupo del sector aortoiliaco. Además, se demostró que el ITB aumentaba con la angioplastia, pero no así la calidad de vida. Los investigadores del ensayo concluyen que la angioplastia confiere beneficio sobre el ejercicio supervisado en términos de mejoría en las distancias recorridas y en el ITB. Sin embargo, este ensayo presentó algunos problemas. La idea inicial del estudio MIMIC era reclutar un total de 340 pacientes, y sólo consiguió incluir 127. En un número significativo de pacientes aleatorizados al grupo angioplastia, ésta no se realizó porque los síntomas mejoraron espontáneamente (dejando la duda en el aire de que si la demora de la angioplastia hubiera sido más alta, cuántos pacientes más hubieran mejorado). Otro problema es que en el 15% de los pacientes del grupo angioplastia no pudo realizarse ningún tipo de control en el seguimiento, generalmente porque con sus condiciones comórbidas asociadas eran incapaces de realizar ejercicio sobre la cinta rodante. Por lo tanto, dada la pequeña potencia y los sesgos de este ensayo, todavía no se puede afirmar que la angioplastia sea beneficiosa en estos pacientes. En la actualidad, se está desarrollando en Estados Unidos el ensayo clínico CLEVER<sup>26</sup>. Este estudio pretende comparar el ejercicio físico frente a la revascularización endovascular en pacientes con CI moderada o grave y pretende reclutar a 217 pacientes. Probablemente para el año 2011 nos pueda aportar alguna información relevante.

En estos ensayos clínicos sólo se ha valorado el ejercicio de las extremidades inferiores (caminando o en cinta rodante). El efecto del ejercicio de las extremidades superiores sobre la CI se ha valorado en otros estudios, que a los 6 meses han demostrado incrementos similares en la mejoría de la DSD (51 y 57%) y en la DMR (29 y 31%) con el ejercicio de extremidades inferiores o con el ejercicio de extremidades superiores<sup>27</sup>. Incluso se ha visto que el ejercicio combinado, tanto de miembros inferiores y miembros superiores como el que se realiza en la marcha nórdica (caminar ayudado por 2 bastones), produce una mejoría de forma rápida e inmediata en los pacientes con claudicación más que el ejercicio aislado de miembros inferiores, mejorando la DMR en un 38% y la DSD en un 69%, a pesar incluso de aumentar la carga de trabajo<sup>28</sup>.

## Efectos del ejercicio físico en los pacientes con claudicación intermitente

Hay varias causas que pueden explicar la mejoría que experimentan los pacientes con CI al realizar programas de rehabilitación con ejercicio físico. El ejercicio mejora la

capacidad funcional a través de mecanismos multifactoriales, como un menor empleo del metabolismo anaerobio, una redistribución del flujo sanguíneo y una técnica de deambulación más eficaz. Evidentemente, a todas ellas se añade que el ejercicio físico mejora la salud global y el estado funcional cardiovascular.

- *Estimulación de la angiogénesis.* El entrenamiento con ejercicio físico en estos pacientes causa hipoxia transitoria en la musculatura de las piernas. Esta hipoxia durante el ejercicio puede estimular la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que mejoraría la angiogénesis endógena<sup>22</sup>. De todas formas, a pesar de que haya mejoría clínica, ni el flujo sanguíneo de la pantorrilla ni el ITB se modifican, pero el ejercicio podría, además, causar redistribución del flujo sanguíneo de grupos musculares inactivos a grupos activos<sup>29</sup>.
- *Mejoría de la función endotelial.* Se ha comprobado que el ejercicio físico estimula la vasodilatación dependiente del endotelio, mediada por óxido nítrico, hasta en un 60%<sup>29</sup>. Igualmente, el ejercicio físico disminuye la producción de citocinas proinflamatorias<sup>30</sup>. Pero, además, el ejercicio, a través de mecanismos indirectos como la inducción de pérdida de peso y la reducción de la grasa, la disminución de la presión arterial, la mejoría del perfil lipídico y el control del metabolismo de la glucosa, también contribuye a la mejoría de la función endotelial<sup>31</sup>.
- El ejercicio puede mejorar el estado hemorreológico alterado que se observa en los pacientes con EAO, inhibiendo la agregación de glóbulos rojos, disminuyendo la viscosidad sanguínea y plasmática, y facilitando el intercambio de oxígeno a los tejidos isquémicos<sup>32</sup>.
- *Cambios en el metabolismo muscular.* En los pacientes con EAO, el ejercicio físico estimula e incrementa el metabolismo oxidativo del músculo esquelético, disminu-

yendo la acumulación de lactato y otros intermediarios del metabolismo oxidativo, como la carnitina, favoreciendo al máximo la extracción de oxígeno de la sangre capilar<sup>22</sup>.

- *Mejoría de la biomecánica al caminar.* Los pacientes con CI responden al dolor de las piernas adaptando un patrón de marcha típico, con disminución de la velocidad y aumento de la estabilidad. Tras un programa de ejercicio este patrón se corrige. Pero, además, se ha comprobado que estos pacientes consumen menos oxígeno que los pacientes no claudicantes a una misma carga de trabajo (aumentando su capacidad cardiovascular y disminuyendo la frecuencia cardíaca)<sup>22</sup>.

Algunos autores han postulado un efecto nocivo del ejercicio físico, ya que éste induce la isquemia muscular, que puede provocar inflamación local, estrés oxidativo, liberación de radicales libres, activación de neutrófilos y daño endotelial<sup>33</sup>. De hecho, en estos pacientes pueden verse lesiones difusas en el ADN mitocondrial del tejido muscular<sup>34</sup>. Sin embargo, otros autores sugieren que el ejercicio físico produce una atenuación a largo plazo en la respuesta inflamatoria y que estos daños, aunque presentes, no son importantes; de hecho, en estos pacientes, tras el ejercicio se observa una disminución de los marcadores inflamatorios<sup>33</sup>. Lo que sí parece claro es que el pequeño riesgo de daño en las fibras musculares está superado por la gran mejoría que experimentan estos pacientes en la capacidad de caminar.

### Programas de ejercicio físico supervisado

El ejercicio físico supervisado debería estar disponible como herramienta fundamental para el tratamiento inicial de los pacientes con CI en todos los servicios de cirugía vascular. Como estos pacientes suelen tener asociadas hipertensión arterial, diabetes o patología coronaria, es importante monitorizar estos parámetros al inicio del programa para prevenir posibles contraindicaciones y problemas.

Los programas más eficaces utilizan el ejercicio sobre una cinta rodante o deambulación por un recorrido preestablecido, con ciclos alternos de ejercicio y reposo. El ejercicio debe tener una intensidad suficiente para inducir claudicación en un plazo entre 3 a 5 min, seguido de períodos de reposo, sentado o en bipedestación, hasta que el dolor desaparezca. La sesión inicial debe ser de 30 min, y se aumenta en 5 min en sesiones posteriores hasta alcanzar una duración de 50-60 min. Estas sesiones deben realizarse al menos 3 veces por semana durante 3 meses. Según mejora la capacidad de caminar del paciente, se debe aumentar la carga de trabajo, aumentando la velocidad o la pendiente de la cinta rodante, para asegurar siempre el estímulo doloroso de la claudicación<sup>22</sup> (tabla 1).

### Conclusión

El control de los factores de riesgo y el ejercicio físico supervisado son terapéuticas que han demostrado ser efectivas en los pacientes con CI. El ejercicio físico tiene varias ventajas: por un lado, aumenta la salud cardiovascular glo-

**TABLA 1** Componentes de un programa de rehabilitación con ejercicio físico

Características	Períodos de ejercicio alternados por descansos de 5 a 10 min cada uno
Tipo de ejercicio	Cinta rodante Deambulación por recorrido preestablecido
Intensidad	Carga de trabajo que suponga aparición de los síntomas de claudicación entre los 3 y 5 min Cuando aparece el dolor, breves períodos de descanso hasta que desaparezca A medida que la capacidad de caminar mejora, aumentar la carga de trabajo (velocidad o pendiente de la cinta)
Duración sesión	Sesión inicial de 35 min e ir añadiendo 5 min a cada sesión hasta llegar a los 50-60 min
Frecuencia	De 3 a 5 sesiones semanales
Duración programa	De 3 a 6 meses

bal y, por otro, aumenta la capacidad funcional de los miembros inferiores, disminuyendo los síntomas de CI. Esta mejoría se explica por varios mecanismos que incluyen mejoría de la función endotelial, del metabolismo muscular, de la viscosidad sanguínea y de las respuestas inflamatorias. Otros beneficios del ejercicio físico en estos pacientes incluyen la reducción de la presión arterial, la mejoría del perfil lipídico, la reducción de la obesidad y el mejor control de la glucemia en los pacientes diabéticos.

Pero, a pesar del progreso que se ha conseguido en otros territorios y patologías (coronarias, carótidas, aneurismas, etc.), no sucede lo mismo en la EAO de los miembros inferiores, y el escenario no ha cambiado mucho en los últimos 40 años, y un gran número de conceptos, entre ellos la selección de pacientes y la eficacia de la angioplastia y el tratamiento quirúrgico, no han sido resueltos todavía, ya que no se dispone de estudios clínicos potentes, como en otras áreas, en los que basar nuestra toma de decisiones<sup>35</sup>. Es por eso que el tratamiento inicial de la CI siempre debe ser conservador, controlando los factores de riesgo, administrando fármacos coadyuvantes e implementando programas de rehabilitación con ejercicio físico.

## Bibliografía

- Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286:1317-24.
- Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
- Hirsch A, Haskal Z, Hertzler N, Bakal C, Creager M, Halperin J, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, And Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and The ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Transatlantic Inter-Society Consensus; And Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:E463-654.
- Shearman C. Management of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2002;89:529-31.
- Gardner A, Poehlman E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *Jama*. 1995; 274:975-80.
- Walker R, Nawaz S, Wilkinson C, Saxton J, Pockley A, Wood R. Influence of upper- and lower-limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2000;31:662-9.
- Lundgren F, Dahllof A, Schersten T, Bylund-Fellenius A. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci (Lond)*. 1989;77:485-93.
- Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2934-8.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med*. 2002;112:49-57.
- Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*. 1987;221:253-60.
- Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafroxyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:337-45.
- Krupski WC, Nguyen HT, Jones DN, Wallace H, Whitehill TA, Nehler MR. Smoking Cessation Counseling: A Missed Opportunity For General Surgery Trainees. *J Vasc Surg*. 2002;36:257-62; Discussion 62.
- Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation*. 1991;83:438-47.
- Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, Nguyen P, Williams SE, Boen JR. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH). *Surgery*. 1996;120:672-9.
- Mondillo S, Ballo P, Barbatì R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med*. 2003;114: 359-64.
- Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481-6.
- MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering With Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:660-4.
- Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. Ukpds 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:894-9.
- Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):Cd000990.
- Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002;347:1941-51.
- Creasy TS, Mcmillan PJ, Fletcher Ew, Collin J, Morris Pj. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Surg*. 1990;4:135-40.
- Hobbs SD, Bradbury AW. The exercise versus angioplasty in claudication trial (EXACT): reasons for recruitment failure and the implications for research into and treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2006;44:432-3.
- Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:680-8.
- 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 E2.

27. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper-vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2005;42:1122-30.
28. Oakley C, Zwierska I, Tew G, Beard JD, Saxton JM. Nordic poles immediately improve walking distance in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:689-94; Discussion 95-6.
29. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:324-9.
30. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol.* 2009.
31. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1652-60.
32. Ernst EE, Matrai A. Intermittent claudication, exercise, and blood rheology. *Circulation.* 1987;76:1110-4.
33. Tisi PV, Shearman CP. The evidence for exercise-induced inflammation in intermittent claudication: should we encourage patients to stop walking? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15: 7-17.
34. Brass EP, Wang H, Hiatt WR. Multiple skeletal muscle mitochondrial DNA deletions in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2000;5:225-30.
35. Cao P, De Rango P. Endovascular treatment of peripheral artery disease (PAD): so old yet so far from evidence! *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:501-3.