



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



SECCIÓN MEDICINA VASCULAR. MESA REDONDA: ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA VASCULAR – ANGIOLOGÍA

Actualización en el tratamiento de la claudicación intermitente

A. García-León^a y A. Rodríguez-Morata^b

^aAngiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

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

La claudicación intermitente es el síntoma invalidante más frecuente de la isquemia crónica de miembros inferiores, enfermedad habitualmente infradiagnosticada y con una alta prevalencia en nuestro medio. El tratamiento sintomático comprenderá varios aspectos, entre los que destaca el cese del hábito tabáquico y la inclusión del paciente en programas de ejercicio físico supervisado (normalmente ausentes en nuestro medio) y la utilización de fármacos vasoactivos según evidencia: naftidrofurilo y cilostazol en primera línea o pentoxifilina como alternativa. Siendo la claudicación intermitente un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular, puesto que la arteriosclerosis ya estará establecida a nivel sistémico, deberemos promover el control de los factores de riesgo vascular e inducir cambios a estilos de vida saludable, pautando fármacos para prevención secundaria de eventos isquémicos en otros sectores arteriales como antiagregantes, estatinas y antihipertensivos.

Introducción

La claudicación intermitente (CI) es el síntoma invalidante más frecuente de la enfermedad arterial periférica (EAP) en forma de isquemia crónica de miembros inferiores. Se caracteriza por la aparición de dolor durante el ejercicio físico en, al menos, una extremidad, que se alivia con el reposo en un breve espacio de tiempo. La EAP está habitualmente infradiagnosticada en nuestro medio y su prevalencia se estima entre el 4,5-8% en población general, presentándose en forma de claudicación intermitente hasta en un tercio de los casos¹. La evolución de la CI suele ser benigna, con una tendencia a la mejoría o estabilización del 75% de los enfermos, si bien esta se comporta como un factor independiente de morbimortalidad cardiovascular, siendo 2,5 veces mayor

entre los pacientes con CI². Así pues, el tratamiento del paciente claudicante no solo irá encaminado a mejorar la calidad de vida del paciente, sino que uno de sus principales objetivos será la prevención de eventos cardiovasculares, debiendo cubrir varias facetas de la enfermedad, desde la promoción de hábitos saludables hasta el tratamiento sintomático y preventivo de nuevos eventos isquémicos.

Cese del tabaquismo

El cese del tabaquismo ha demostrado una disminución de las tasas de mortalidad, de eventos coronarios, de amputación y de progresión de EAP. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al aumento de la distancia de claudicación, el abandono tabáquico mejora la calidad de vida del paciente claudicante³. La combinación de consejo médico junto a medidas de apoyo, terapia sustitutiva de nicotina y el uso de fármacos como bupropión o varenicilina, han demostrado ser más eficaces que una única línea de aproximación⁴.

Ejercicio

El ejercicio físico no solo ha demostrado ser beneficioso en pacientes con CI para aumentar la distancia de claudicación, sino también para reducir la morbimortalidad cardiovascular, mejorando la adaptación metabólica del músculo isquémico y de la función cardíaca^{5,6}. A pesar de que no parece aumentar la formación de red arterial colateral arterial⁷, la realización de ejercicio físico supervisado, 3 veces por semana durante 6 meses, ha demostrado aumentar la distancia de claudicación hasta en 150 m, sin quedar claro por ello

el beneficio de otras alternativas de ejercicio no supervisado⁸. Indudablemente, el consejo médico de realización de ejercicio físico, y especialmente caminar de forma habitual y pautada, parece una medida coste-efectiva que debe hacerse, sobre todo teniendo en cuenta la falta de programas de ejercicio físico supervisado en nuestro medio.

Otras medidas mecánicas actualmente en evaluación y que parecen interesantes para aumentar la distancia de claudicación serían el uso de zapatos terapéuticos de suela curvada⁹ y la terapia de compresión neumática intermitente¹⁰, aunque se necesitan más estudios para establecer recomendaciones al respecto.

Antiagregantes

Dentro de la faceta de prevención secundaria en pacientes con EAP, pues no olvidemos que la arteriosclerosis ya está establecida en el paciente con CI, el principal objetivo será la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, siendo los antiagregantes la primera línea de fármacos que disminuiría este riesgo (nivel de evidencia A)¹¹. Además, el tratamiento antiagregante no solo es útil en cuanto a la prevención de los eventos isquémicos referidos como primer objetivo, sino que también lo es para la propia evolución de la patología arterial periférica, reduciendo tanto el riesgo de oclusión arterial a medio plazo (hasta en un 30% a los 19 meses) como la necesidad de revascularización¹².

El ácido acetilsalicílico (AAS) ejerce su acción antiagregante mediante una inhibición de la ciclooxigenasa, y en dosis de 75 a 325 mg al día (especialmente entre 75 y 150 mg/día)¹³ reduce eficazmente los eventos isquémicos en pacientes con claudicación intermitente hasta en un 23%¹⁴.

El triflusal se diferencia del AAS por actuar también inhibiendo la fosfodiesterasa plaquetaria además de la ciclooxigenasa¹⁵. Aunque no se han encontrado diferencias significativas entre este y el AAS en la prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo, parece que el triflusal se asocia a menores complicaciones hemorrágicas¹⁶, además de ser el único antiagregante con una forma de presentación también en solución oral.

Las tienopiridinas son otros fármacos antiagregantes que bloquean el receptor de ADP en las plaquetas e interfieren en la unión del receptor IIb-IIIa al fibrinógeno¹⁵. Una de ellas, el clopidogrel, demostró una reducción de los eventos isquémicos mayores del 8,7% frente al AAS, en el clásico ensayo CAPRIE, que comparaba AAS frente a clopidogrel en pacientes con historia de infarto de miocardio, ictus o EAP. Además, en el subgrupo de pacientes con EAP y pacientes revascularizados, el clopidogrel demostró una reducción del 23,8% en la aparición de estas complicaciones isquémicas cardiovasculares mayores frente al AAS, además de un mejor perfil de aparición de efectos adversos hemorrágicos¹⁷. La doble antiagregación utilizando clopidogrel más AAS fue objeto de amplio estudio en el ensayo clínico CHARISMA y sus numerosas revisiones *post hoc*, incluyendo el subgrupo de pacientes con enfermedad arterial periférica¹⁸, en los cuales esta doble terapia antiplaquetaria puede otorgar algunos beneficios comparados con la AAS aislada, reduciendo la tasa de infarto de miocardio y hospitalización por eventos isquémicos en general, pero con un aumento significativo de hemorragias menores¹³. En relación con el ictus, por el

contrario, no parece alterar significativamente la tasa ni la severidad de los mismos entre los pacientes de alto riesgo de este mismo ensayo clínico¹⁹.

La ticlopidina, otra tienopiridina, a pesar de haber demostrado reducir eficazmente el riesgo de eventos isquémicos mayores en varios ensayos clínicos, está actualmente en desuso por sus efectos adversos hematológicos (trombopenia y neutropenia), utilizándose en su lugar de forma rutinaria el clopidogrel.

Con relación a los anticoagulantes orales, solos o asociados a antiagregantes, no se dispone de datos que nos indiquen una reducción del riesgo de eventos isquémicos vasculares en pacientes con EAP (nivel de evidencia C de la AHA)¹², ya que además de no mejorar los resultados ofrecidos por los antiagregantes, incrementan el riesgo hemorrágico.

Actualmente no se dispone de datos de los nuevos anti-coagulantes orales en cuanto a EAP se refiere, aunque hay un estudio en marcha (COMPASS) que evalúa la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares mayores con el uso de rivaroxabán en este tipo de pacientes.

Antihipertensivos

En cuanto al control de la HTA, el uso de IECA mejora los síntomas en claudicantes y reduce en un 22% a los 5 años (ensayo HOPE) el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAP (nivel de evidencia B del TASC II)¹¹, aunque habrá que tener en cuenta la presencia o no de afectación arteriosclerótica renal en este tipo de pacientes, previamente a su pauta. Siguiendo a los IECA, y en orden de prioridad decreciente, estarían indicados los ARA-II, con mejor tolerancia que los IECA, los calcioantagonistas, los diuréticos y los betabloqueantes², los cuales no parecen empeorar la distancia de claudicación²⁰.

Estatinas

Las estatinas son otra de las piezas clave en el paciente con EAP en cuanto a la reducción de su riesgo vascular, mediante efectos hipolipemiantes, inmunomodulador y antiinflamatorio, actuando también como protectores del endotelio y modulando la hemostasis²¹⁻²⁵. Actualmente, la evidencia recomienda su uso en pacientes con EAP, salvo contraindicación²⁶. El primer estudio aleatorizado y controlado que demostró el efecto de las estatinas en estos pacientes fue el 4S²⁷, y tras este una serie de estudios aleatorizados y doble ciego²⁵ permiten concluir que el uso de estatinas en los pacientes con enfermedad arterial periférica mejora la distancia caminada libre de dolor, aumenta la permeabilidad de los injertos arteriales infrainguinales y reduce el riesgo relativo en un 25% a los 5 años de eventos cardiovasculares mayores². Los beneficios del uso de estatinas en los pacientes con enfermedad arterial periférica, en referencia exclusivamente a la propia claudicación intermitente, se constataron a partir del estudio 4S²⁷ y con posterioridad al mismo. Las estatinas en estos enfermos reducen el riesgo de aparición de claudicación o el empeoramiento de la misma en los que ya la padecían, además de mejorar la distancia caminada libre de dolor, aunque no la distancia máxima. Es por eso que, en la clasificación del consenso TASC II, se recomienda

su uso para tratar sintomáticamente la propia claudicación intermitente, aunque se reconoce la necesidad de más estudios¹¹. De todas formas, el uso en estos pacientes de estatinas en la prevención primaria y secundaria de eventos isquémicos mayores no se discute actualmente, por lo que la consideración de si mejoran o no, y hasta qué punto, la propia claudicación, queda relegada a un segundo plano en la práctica clínica diaria.

Tratamiento sintomático de la claudicación intermitente

Tras el primer objetivo de prevención secundaria de eventos aterotrombóticos coronarios, cerebrovasculares y periféricos, será necesario tratar sintomáticamente el motivo que ha llevado al paciente a la consulta, la propia claudicación intermitente. La farmacoterapia dirigida al tratamiento de la propia claudicación intermitente²⁸ ha ido modificándose en el tiempo en función de su evidencia y utilidad clínica. En los últimos años se han elaborado varias guías directrices sobre la farmacoterapia en la claudicación, entre las que destacamos las del *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*¹¹, las directrices de la guía clínica *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹³ y, más recientemente, las de la *American Heart Association (AHA)*¹², las del *American College of Chest Physicians (CHEST)*²⁹, y las de la guía NICE para enfermedad arterial periférica de miembros inferiores³⁰. A continuación revisamos los detalles más importantes sobre los tratamientos más habituales y de mayor evidencia.

Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III^{31,32}, que se absorbe vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 2,7 h y niveles estables al cabo de 4 días de tratamiento. Se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina, hasta un 97% y se distribuye ampliamente por los tejidos. La dosis habitual es de 100 mg cada 12 h y la recomendación de la toma es de 30 min antes o 2 h tras el desayuno y la cena, debido a que su absorción aumenta rápidamente con alimentos grasos, incrementando así los efectos adversos más frecuentes, que son cefalea, mareo, diarrea y palpitaciones. El metabolismo del cilostazol es hepático y mediado por el citocromo P450, eliminándose sus 2 metabolitos principales junto a la molécula originaria, principalmente por vía renal, con una vida media de eliminación de 12 h. Es por eso que los efectos adversos del fármaco aumentan notablemente cuando se administra junto a fármacos inhibidores del citocromo P450³³, por lo que deben conocerse bien las posibles interacciones farmacológicas del cilostazol que, por su metabolismo en el citocromo P450, debe ser reducido de dosis en pacientes que tomen inhibidores de este: macrólidos, diltiazem, nifedipino, verapamilo, omeprazol, midazolam, ketoconazol, itraconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina^{32,34}. De las estatinas, únicamente la lovastatina aumenta su concentración cuando se administra conjuntamente con cilostazol, por lo que es recomendable reducir la dosis (de lovastatina) o utilizar otra³⁵. Se desaconseja directamente en pacientes que toman otros

inhibidores de fosfodiesterasas, como el sildenafil, por la suma de sus efectos adversos^{36,37}.

Los efectos atribuidos a este fármaco son la inhibición de la activación y agregabilidad plaquetaria, vasodilatación arterial y venosa, aumento de la síntesis de NO, inhibición de la hiperplasia de músculo liso, incremento del HDL-colesterol, reducción de la trigliceridemia, potenciación de la angiogénesis y reducción de la inflamación y estrés oxidativo³³. También se ha descrito una reducción de la hiperplasia intimal, reduciendo la tasa de reestenosis tras la angioplastia percutánea en el sector coronario (ensayo clínico CILON-T)³⁸, en el sector femoropoplíteo³⁹ y en el sector carotídeo tras implante de *stent*⁴⁰ o tras endarterectomía carotídea⁴¹.

El cilostazol aumenta la distancia de claudicación frente a placebo entre un 40 y un 60% a partir de las 12 semanas, mejorando la calidad de vida de los pacientes con CI³¹. Sin conocerse el mecanismo exacto por el cual la extremidad isquémica mejora, se ha constatado un efecto vasodilatador, un aumento del índice tobillo-brazo y un aumento de las velocidades de flujo media y máxima en la arteria femoral en este tipo de pacientes. Mientras que la AHA mantiene una recomendación grado IA¹² para el uso del cilostazol en la claudicación intermitente y la guía CHEST una recomendación 2C en pacientes refractarios al ejercicio físico y cese de tabaquismo, la guía NICE relega su uso a una segunda línea de tratamiento, aunque parece controvertida tal afirmación^{42,43}.

A pesar de que el paciente con EAP habitualmente deberá estar en tratamiento antiagregante, el cilostazol puede pausarse conjuntamente con cualquier antiplaquetario, pues no afecta significativamente a los parámetros de coagulación⁴⁴. De forma aproximada nos resultarán orientativos los datos de un estudio sobre el tiempo de sangría: el tiempo basal es de aproximadamente 4,3 min; con cilostazol aumenta a 5,5 min; con AAS a 6,6 min, con clopidogrel aumenta a 10,1 min. Con doble terapia (clopidogrel+AAS) aumenta a 17,4 min y con triple terapia aumenta a 17,9 min³². En el estudio CASTLE, diseñado para evaluar la seguridad del cilostazol a largo plazo, de 1.435 pacientes con EAP combinando AAS+cilostazol frente a placebo no existían diferencias significativas en la incidencia de hemorragias, así como tampoco aumentaron en los pacientes con doble terapia antiplaquetaria a los que se añadía cilostazol, o en los que recibían anticoagulación⁴⁵. De todas formas, recientemente la Agencia Europea del Medicamento ha emitido un comunicado, desaconsejando el uso conjunto de cilostazol en pacientes que estén recibiendo doble antiagregación, o en pacientes con angina inestable, con infarto miocárdico o que hayan sido sometidos a angioplastia coronaria en los últimos 6 meses. Otras contraindicaciones del cilostazol están en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes con historia de taquiarritmias o en aquellos con un QT largo. El motivo es que el aumento del AMPc intracelular, además de esa vasodilatación (arterial y venosa), provoca un incremento del gasto cardíaco por un efecto inotrópico y cronotrópico, aumentando el consumo de oxígeno miocárdico^{31,46}. Otras contraindicaciones formales del cilostazol son la insuficiencia renal severa, pues en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min se puede elevar su concentración plasmática hasta un 200%, aunque algunos pacientes en hemodiálisis podrían beneficiarse de su uso³⁹. También por su metabolismo hepático el cilostazol se debe contraindicar en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Naftidrofurilo

El naftidrofurilo es un antagonista tipo 2 de la 5-hidroxitriptamina, provocando un efecto de mejora del metabolismo muscular, así como una reducción de la agregabilidad plaquetaria. En un metanálisis de 5 estudios con un total de 888 pacientes claudicantes el naftidrofurilo, de forma estadísticamente significativa, incrementó la distancia caminada libre de dolor hasta en un 26% frente a placebo. En 3 estudios posteriores con un seguimiento hasta de 12 meses se demostraron beneficios similares, con una dosis de 600 mg diarios. Tiene un buen perfil de tolerancia y sus efectos adversos se limitan a algunas molestias gastrointestinales^{11,13}.

El naftidrofurilo es el único fármaco vasoactivo, junto al cilostazol, que mantiene un efecto significativo, aunque moderado, en cuanto al aumento de la distancia de claudicación⁴⁷, recomendándose como primera línea de tratamiento en la guía clínica NICE³⁰ cuando el paciente no ha respondido a ejercicio físico supervisado. El naftidrofurilo mantiene un nivel de evidencia A en el consenso TASC II en el tratamiento de la claudicación intermitente¹¹.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es una metilxantina que actúa como agente hemorreológico, modificando la viscosidad sanguínea mediante un aumento de la deformabilidad de la membrana del hematíe, una reducción de los niveles de fibrinogenemia y una disminución de la agregabilidad plaquetaria²⁸. Existen numerosos ensayos clínicos y metanálisis sobre la pentoxifilina^{48,49} y los datos hasta la fecha son lo suficientemente claros como para entender que si aporta un beneficio sobre la claudicación intermitente, este parece ser solo de carácter marginal y no bien establecido. De ahí la recomendación de clase IIb y nivel de evidencia A de la AHA, que considera su uso como segunda alternativa al cilostazol en pacientes claudicantes¹². En otro metanálisis hecho sobre más de 20 ensayos clínicos⁴⁸, se demostró que la pentoxifilina aumentaba solo moderadamente (una media de 30 m) la distancia caminada libre de dolor frente al placebo. Sin embargo, en un ensayo posterior con 698⁵⁰ claudicantes aleatorizados, se evaluó cilostazol frente a pentoxifilina frente a placebo, demostrándose a los 6 meses de tratamiento que el cilostazol incrementaba hasta en un 54% la distancia máxima caminada (una media de 107 m) y que la pentoxifilina solo aumentaba un 30% de la distancia (64 m de media), lo cual equivalía a la mejoría que experimentaba el grupo de placebo (65 m de media, incremento del 34%).

La pentoxifilina tiene una buena tolerancia, siendo los efectos adversos más frecuentes de carácter gastrointestinal, no graves y fácilmente se atenúan o desaparecen con la reducción de la dosis recomendada, usualmente de 1.200 mg diarios, repartidos en 2 o 3 tomas³¹.

Otros fármacos

Carnitina

Los pacientes con claudicación intermitente desarrollan anomalías metabólicas en los músculos esqueléticos de

las extremidades inferiores sometidos a isquemia. Tanto L-carnitina como, especialmente, la propionil-L-carnitina interaccionan con el metabolismo oxidativo del músculo esquelético mejorando la distancia de claudicación. Se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos multicéntricos con un total de 730 pacientes, donde se comprobó la mejoría de la distancia máxima caminada con propionil-L-carnitina frente a placebo, constatando además una mejoría en la calidad de vida global y mínimos efectos adversos frente a placebo¹¹. No obstante, la efectividad real de estos fármacos sobre la mejoría de la distancia caminada no está bien establecida (nivel de evidencia B de la AHA); de hecho, en las guías clínicas SIGN no se recomienda para la claudicación por un nivel insuficiente de evidencia^{12,13}.

Prostanoides

Los prostanoides ejercen numerosas funciones, aunque con intensidad variable, al actuar sobre sus receptores en plaquetas, leucocitos y células musculares lisas: aumentan el flujo sanguíneo por vasodilatación, actividad antiplaquetaria, inhibición de la activación de neutrófilos, inhibición de la adhesión de monocitos, inhiben la hiperplasia de células musculares lisas, potencian la fibrinólisis natural, tienen efecto reológico aumentando la deformabilidad del hematíe y mejoran la homeostasis del colesterol³¹. Tanto la prostaglandina E1 (PGE1) como el iloprost han demostrado mejorar la isquemia crítica de las extremidades y la evolución de lesiones tróficas isquémicas en aplicación diaria intravenosa. En cambio, el uso de PGE1 intravenosa en pacientes claudicantes parece de difícil justificación teniendo en cuenta la invasividad del tratamiento y la limitación de su beneficio. Por ello se han estudiado prostanoides orales como el beraprost y también iloprost, aunque con resultados como mínimo contradictorios, por lo que tanto en las recomendaciones SIGN como de la AHA y el consenso TASC II, no son considerados útiles en la claudicación intermitente por carecer de evidencia suficiente^{11-13,51}.

Los efectos adversos más frecuentes son la flebitis en el lugar de infusión y en menor medida la cefalea, la rubefacción y la diarrea. Se contraíndican en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada y en infartos de miocardio reciente³¹.

Buflomedilo

El buflomedilo es un fármaco con un efecto adrenérgico y una acción directa sobre las células musculares lisas que produce una vasodilatación periférica, y de uso extendido en nuestro medio hasta 2011, cuando se suspendió la comercialización por la Agencia Española del Medicamento, debido a la aparición de reacciones adversas de perfil cardíaco y neurológico, recomendando revisar su prescripción en pacientes que ya lo estuvieran tomando, aunque no requería la suspensión del mismo. En una reciente revisión se establece un escaso beneficio en relación a su perfil de efectos adversos y su estrecho margen terapéutico, desaconsejándose su uso⁵².

Bosentán

Otro fármaco vasodilatador en estudio actualmente es el bosentán, un antagonista dual de los receptores de la en-

dotelina, con efectos antifibrótico, antiinflamatorio y antihipertrofico, junto una capacidad para vasodilatar de forma selectiva el lecho vascular periférico. Parece que el bosentán mejora significativamente la distancia de claudicación en pacientes con EAP, aunque los resultados del ensayo clínico (CLAU)⁵³ están pendientes de publicación, no pudiéndose establecer recomendaciones de uso hasta la fecha.

Además de lo expuesto, numerosos tratamientos alternativos han sido evaluados en la claudicación intermitente con estudios aleatorizados y ciegos frente a placebo⁵⁴⁻⁵⁷: Ginkgo biloba, L-arginina, factores de crecimiento angiogénicos, vitamina E, agentes quelantes, ácidos grasos omega 3, antagonistas de la serotonina, defibrótico, cafeína, padma 28, acupuntura, *Allium sativum* (ajo) y aplicaciones de CO₂ subcutáneo. Como nexos comunes solo tienen la consistente falta de evidencia para su uso en esta patología, por lo que no se profundiza sobre ninguna de estas terapias.

Conclusiones

Ante un paciente con claudicación intermitente no solo tendremos que tratar el síntoma que lo ha traído a nuestra consulta, sino que dicha claudicación la valoraremos como un factor de riesgo independiente y elevado de mortalidad de origen cardiovascular, lo cual nos deberá llevar a recomendar en primer término hábitos de vida saludables, planteándonos una primera intervención antitabáquica y una recomendación de ejercicio físico, a ser posible supervisado. En su tratamiento deberán incluirse fármacos para reducir el riesgo de eventos isquémicos, contando con antiagregantes, estatinas y antihipertensivos, y en cuanto a la mejora de su claudicación, optaremos en primer lugar por los fármacos de mayor evidencia actual, cilostazol o nifedipina, reservando la pentoxifilina para aquellos casos que presenten intolerancia o contraindicaciones a los primeros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Suarez C, Lozano FS, coordinadores, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Manzera J, Carrasco E, "Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1º ed.," Madrid; Luzan 5, S.A., 2012.
2. Vega de Céniga M. Control de factores de riesgo vascular en pacientes claudicantes. *Angiología*. 2010;62:57-67.
3. Fritschi C, Collins EG, O'Connell S, McBurney C, Butler J, Edwards L. The Effects of Smoking Status on Walking Ability and Health-Related Quality of Life in Patients With Peripheral Arterial Disease. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2012;1-7.
4. Abdulhannan P, Russell D, Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: a literature review. *British medical bulletin*. 2012;104:21-39.
5. Fakhry F, Van de Luijtgarden KM, Bax L, Den Hoed PT, Hunink MGM, Rouwet EV et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2012; 56:1132-42.
6. Brunelle CL, Mulgrew JA. Exercise for intermittent claudication. *Physical Therapy*. 2011;91:997-1002.
7. Versluis B, Leiner T, Nelemans PJ, Wildberger JE, Schurink GW, Backes WH. Magnetic resonance imaging-based monitoring of collateral artery development in patients with intermittent claudication during supervised exercise therapy. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;9-12.
8. McDermott MM, Domanchuk K, Liu K, Guralnik JM, Tian L, Criqui MH, et al. The Group Oriented Arterial Leg Study (GOALS) to improve walking performance in patients with peripheral arterial disease. *Contemporary clinical trials*. 2012;33:1311-20.
9. Hutchins SW, Lawrence G, Blair S, Aksenov A, Jones R. Use of a three-curved rocker sole shoe modification to improve intermittent claudication calf pain--a pilot study. *Journal of Vascular Nursing: official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*. 2012;30:11-20.
10. Anthonysamy D, Azizi ZA, Tajri HM. The effect of sequential intermittent pneumatic compression of foot and calf on popliteal artery mean systolic blood flow in patients with intermittent claudication. *Asian Journal of Surgery / Asian Surgical Association*. 2012;35:131-5.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J, Nehler MR, Harris K, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45 Suppl:S5-67.
12. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss K, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:2020-45.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), "Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline." Edinburgh, Scotland, 2006.
14. A. T. Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002; 324:71-86.
15. Ros-Die E, Fernández-Quesada F. Fármacos que modifican la coagulación. In *Tratado de las Enfermedades Vasculares*, Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, 2006.
16. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Álvarez-Sabín J, Torres F. Triflusal for Preventing Serious Vascular Events in People at High Risk. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006.
17. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
18. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *European Heart Journal*. 2009;30:192-201.
19. Hankey GJ, Hacke W, Easton JD, Johnston SC, Mas JL, Brennan DM, et al. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41: 1679-83.
20. Pal N, Shearman C. Medical management of risk factors for vascular disease. *Surgery (Oxford)*. 2012;30:377-82.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
22. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct anti-inflammatory effects of statins. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25:1231-6.

23. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, Burger F, Pelli G, Steffens S, et al. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006;188:51-8.
24. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35 Suppl 1:2708-11.
25. Erez G, Leitersdorf E. The rationale for using HMG-CoA reductase inhibitors ('statins') in peripheral arterial disease. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33:192-201.
26. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Seminars in Vascular Surgery*. 2007;20:10-4.
27. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
28. Rodríguez-Morata A, Esteban-Gracia C, Fernández-Heredero A, Riera-Vázquez R, Vaquero-Lorenzo F, March-García JR. Farmacoterapia en el paciente con claudicación intermitente. *Angiología*. 2011;63:113-8.
29. A.C. of C. Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 suppl.
30. N. H. S. Evidence and C. Practice. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. 2012.
31. Esteban-Gracia C. Tratamiento médico de la claudicación intermitente. *Angiología*. 2010;62:68-71.
32. Caballero TJ, Gómez R. Revisión del fármaco: Pletal®, *Drugs in Context*, 2009.
33. Chi YW, Lavie CJ, Milani RV, White CJ. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:1197-203.
34. Suri A, Bramer SL. Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;37 Suppl 2:53-9.
35. Bramer SL, Brisson J, Corey AE, Mallikaarjun S. Effect of multiple cilostazol doses on single dose lovastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;37 Suppl 2:69-77.
36. Supuran CT, Mastrolorenzo A, Barbaro G, Scozzafava A. Phosphodiesterase 5 inhibitors--drug design and differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12:3459-65.
37. Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2006;22 Suppl B:56B-60B.
38. Lee SP, Suh JW, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, et al. Study design and rationale of 'Influence of Cilostazol-based triple anti-platelet therapy on ischemic complication after drug-eluting stent implantation (CILON-T)' study: A multicenter randomized trial evaluating the efficacy of Cilostazol on ischemic vas. *Trials*. 2010;11:87.
39. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. *Clinical Therapeutics*. 2010;32:24-33.
40. Yamagami H, Sakai N, Matsumaru Y, Sakai C, Kai Y, Sugiu K, et al. Periprocedural cilostazol treatment and restenosis after carotid artery stenting: the Retrospective Study of In-Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting (ReSiSteR-CAS). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21:193-9.
41. Yoshimoto T, Fujimoto S, Muraki M, Kobayashi R, Yoshidumi T, Yamauchi T, et al. Cilostazol may suppress restenosis and new contralateral carotid artery stenosis after carotid endarterectomy. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2010;50:525-9.
42. Bellmunt S, Roset PN. Cilostazol in NICE guideline. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98:1107-8.
43. Brosa M, García-Cases C, Clerch L, March JR, Lozano FS. Análisis de los costes y la efectividad del uso de cilostazol frente a naftidrofurilo y pentoxifilina en el tratamiento de la claudicación intermitente en España. *Angiología*. 2011;63:103-7.
44. Kim JS, Lee KS, Kim YI, Tamai Y, Nakahata R, Takami H. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2004;11:600-2.
45. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *Journal of Vascular Surgery*. 2008;47:330-6.
46. Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, Kishida H, Hayakawa H. Chronotropic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998;31:534-9.
47. De Backer TLM, Vander Stichele R, Leher P. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;12:CD001368.
48. Moher D, Pham B, Aulsejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs*. 2000;59:1057-70.
49. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;1:CD005262.
50. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *The American Journal of Medicine*. 2000;109:523-30.
51. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vascular Medicine (London, England)*. 2008;13:5-13.
52. De Backer TLM. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;3:CD000988.
53. De Haro J, Bleda S, Varela C, Esparza L, López I. Randomized Comparison of Bosentan in Intermittent Claudication in Peripheral Arterial Disease : The Clinical and Endotelial Function Assessment after Endothelin Receptor Antagonism (CLAU) Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2012;126: Abstract 19723.
54. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: systematic review. *Atherosclerosis*. 2005;181:1-7.
55. Villarruz M, Dans A, Tan F. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002;4:CD002785.
56. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard-Andersen T, Lindholt JS. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study of caffeine in patients with intermittent claudication. *The British Journal of Surgery*. 2010;97:1503-10.
57. Sommerfield T, Price J, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007;4:CD003833.