



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

### Tratamiento médico tras la revascularización de las extremidades inferiores

E.M. San Norberto y C. Vaquero

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

En esta revisión, presentamos la evidencia de los estudios existentes sobre terapia farmacológica tras la cirugía de *bypass* infrainguinal y tras el tratamiento endovascular de la aterosclerosis de las extremidades inferiores. Este artículo se centra en el tratamiento antiagregante, anticoagulante y en otras terapias que han demostrado su utilidad para la prevención de la oclusión de *bypass*, así como para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. Las recomendaciones continúan a favor de la terapia antiagregante única en pacientes con *bypass* infrainguinales, excepto en casos con injertos protésicos por debajo de la rodilla, donde se recomienda doble antiagregación (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Los pacientes con injertos venosos pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con antagonistas de vitamina K que con antiagregantes, sin embargo, la evidencia no es concluyente. Las estatinas también han demostrado mejorar la permeabilidad del injerto tras los *bypass* infrainguinales.

#### Introducción

El tratamiento de la aterosclerosis de las extremidades inferiores incluye en determinados pacientes la realización de *bypass*, habitualmente fémoro-poplíteos y fémoro-distales (fig. 1). Dichos *bypass* consiguen aporte sanguíneo más allá del segmento arterial ocluido, mejorando la perfusión de las extremidades, mejorando los síntomas de claudicación, dolor de reposo o lesiones tróficas y permitiendo, en ocasiones, el salvamento de la extremidad.

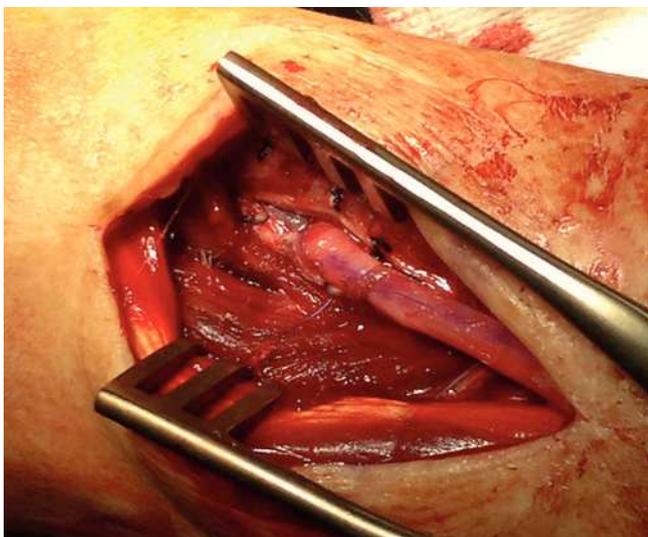
Existen diferentes materiales empleados para realizar dichos *bypass*, principalmente clasificados en 2 tipos: autó-



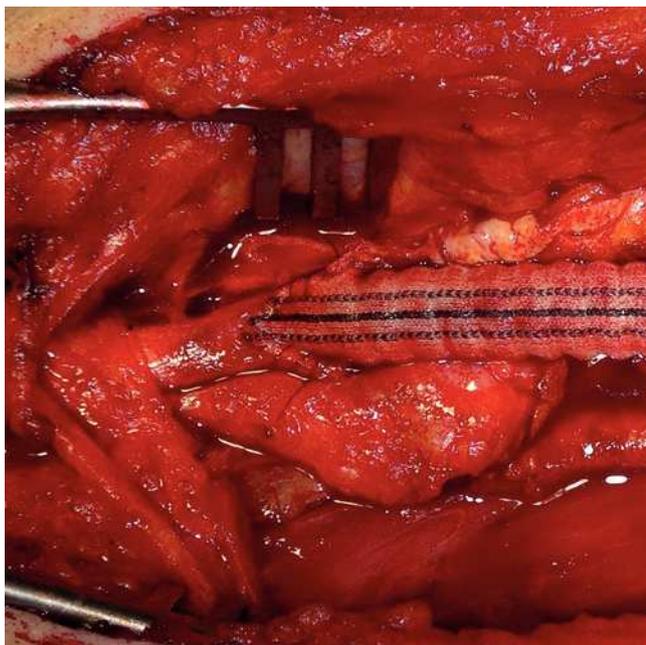
Figura 1 Angio TC reconstrucción 3D. *Bypass* fémoro-peroneo derecho con vena safena interna *in situ*.

logos (el más frecuente la vena safena interna) (fig. 2) y protésicos (dentro de ellos de dacron o politetrafluoroetileno) (fig. 3). La permeabilidad de dichos *bypass* depende de varios factores, que incluyen la indicación para su realización (claudicación o isquemia crítica), la calidad del lecho arterial previo y posterior al injerto, el tipo de material empleado, la técnica operatoria, la progresión de la arteriosclerosis en las arterias proximales y distales y la estenosis del *bypass* debida a la hiperplasia intimal.

Aproximadamente del 5 al 25% fallarán en el primer mes tras la cirugía (fase aguda), dependiendo del tipo de material utilizado, con las mayores tasas de trombosis para



**Figura 2** Anastomosis distal de *bypass* venoso fémoro-tibial posterior.



**Figura 3** Anastomosis proximal de *bypass* protésico con dacron fémoro-poplíteo.

*bypass* protésicos a las arterias tibiales. Hasta el 10% de los casos se relacionan con errores técnicos o por formación de material trombótico. Tras la realización de un *bypass* se han llegado a publicar tasas de oclusión con una incidencia anual global cercana al 15% por año cuando se trata de injertos venosos<sup>1</sup> y del 20% si se trata de material protésico (PTFE)<sup>2</sup>, alcanzando el 45 y el 75%, respectivamente, para los *bypass* con la anastomosis distal por debajo de la rodilla. El 80% de todas las trombosis de *bypass* ocurren en los 2 primeros años postoperatorios debido al desarrollo de estenosis, lo que continúa a un ritmo de 5 a 7% por año<sup>3</sup>.

En los casos en que el riego sanguíneo no puede ser restablecido en el *bypass* ocluido y no existen posibilidades de realizar un nuevo *bypass*, en algunos casos la perfusión de la extremidad se ve extremadamente comprometida, requiriendo en ocasiones la amputación de la misma. Por lo tanto, la prevención de la oclusión del *bypass* y la subsecuente necesidad de reintervención quirúrgica poseen una importancia clínica y económica crucial.

### Fundamentos biológicos

Los *bypass* venosos y protésicos poseen diversos mecanismos que influyen en la oclusión de los mismos.

Los *bypass* venosos, una vez son incorporados al sistema arterial de elevada presión, pierden su capa endotelial en días<sup>4</sup>. La exposición de las capas subendoteliales al flujo sanguíneo motivan la expresión y liberación del factor tisular, uno de los activadores a la cascada de la coagulación. El resultado de este proceso es una generación local de trombina con la subsecuente formación de trombo que se ve favorecida por un proceso inflamatorio simultáneo por la liberación de interleucinas (como la interleucina 1b, la interleucina 6 o el factor de necrosis tumoral), que atraen y activan a granulocitos y a monocitos. Esta cascada conlleva la formación de más factor tisular, lo que incrementa dicho proceso trombogénico local. Los *bypass* venosos continúan un proceso de remodelación activa durante varios meses hacia la arterialización, con un incremento del grosor de la pared, de la rigidez de la misma y del diámetro de la luz<sup>5</sup>. Durante este proceso pueden aparecer sitios de estenosis alrededor de las anastomosis o a lo largo de los mismos (fig. 4). En el mecanismo de formación de dichas estenosis se combinan el remodelamiento venoso o la hiperplasia intimal, lo que conlleva un estrechamiento de la luz y la subsecuente trombosis del *bypass*<sup>6</sup>. Aunque las plaquetas activadas juegan un papel importante en la formación del trombo y la hiperplasia intimal, parece que la activación del sistema de la coagulación debido a la lesión endotelial posee mayor peso, lugar donde la inhibición de la trombina con AVK puede presentar beneficios.

Por otra parte, la inhibición de depósitos de plaquetas en los *bypass* protésicos parece ser una terapia más eficiente. La hiperplasia intimal a nivel de la anastomosis distal parece ser la principal causa de oclusión del *bypass*. La diferencia de complianza entre el *bypass* protésico y la arteria nativa resulta en un estrés alterado de la pared y una lesión endotelial alrededor de la anastomosis. Un paso clave para la iniciación de hiperplasia intimal es la adherencia y agregación de plaquetas al endotelio lesionado, objetivo del tratamiento antiagregante<sup>7</sup>.



Figura 4 Arteriografía: estenosis en anastomosis distal de bypass poplíteo-poplíteo con vena safena interna invertida.

## Antiagregantes

Los antiagregantes han sido recomendados en los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) tanto por la capacidad potencial de reducir la trombosis de los *bypass* realizados, como por la prevención secundaria de eventos cardiovasculares<sup>9,10</sup>. De tal manera fueron incluidos en la recomendación 41 de la TASC II, otorgándoles un nivel de recomendación A: “El tratamiento antiagregante plaquetario debe iniciarse antes de la operación y debe continuarse luego como farmacoterapia adyuvante después de la intervención quirúrgica o endovascular. A menos que esté contraindicado debe continuarse de manera indefinida”<sup>9</sup>.

Existen 5 mecanismos de antiagregación plaquetaria: inhibición de la ciclooxigenasa (AAS), bloqueantes de receptores de adenosina difosfato (tienopiridinas), inhibición de la fosfodiesterasa (cilostazol y dipiridamol), los antagonistas

de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) y dextranos (inhibición plaquetaria, disminución de la polimerización de fibrina, disminución de la viscosidad sanguínea e incremento en el volumen plasmático)<sup>11</sup>.

Desde el año 1998, *The Antiplatelet Trialists' Collaboration*<sup>12</sup> estableció que la terapia antiagregante se asociaba a una disminución del riesgo relativo del 43% (SD 8%,  $p > 0,001$ ) para la oclusión de los *bypass* periféricos. A pesar de que el empleo del ácido acetilsalicílico (AAS) en monoterapia está bastante extendido, persiste el riesgo de trombosis del *bypass*.

La ticlopidina es un derivado de las tienopiridinas, con propiedades antiagregantes. En un estudio con 243 pacientes tras *bypass* infrainguinales venosos demostró un beneficio estadísticamente significativo frente a placebo en la permeabilidad a 6, 12 y 24 meses (OR 0,26; 95% CI, 0,11-0,63; OR 0,38; 95% CI, 0,19-0,75; y OR 0,37; 95%CI, 0,21-0,64, respectivamente)<sup>13</sup>.

El clopidogrel es otro derivado de las tienopiridinas, con efectos inhibidores sobre los receptores de adenosina difosfato, que puede complementar los efectos del ASA. Por lo tanto, se podría esperar que consiguiera disminuir, en combinación con AAS, la oclusión de los *bypass* periféricos. Este fue el objetivo del estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo CASPAR<sup>8</sup> (*Clopidogrel and AcetylSalicylic acid in bypass surgery for Peripheral Arterial disease*), publicado en 2010. La doble antiagregación con clopidogrel a dosis de 75 mg al día combinado con AAS entre 75 y 100 mg al día no mejoró la permeabilidad de los *bypass* por debajo de la rodilla. Únicamente demostró beneficio en pacientes con *bypass* protésicos y anastomosis distales por debajo de la rodilla. Este beneficio se acompaña de un ligero incremento en la incidencia de sangrados leves y moderados.

Burdess et al<sup>14</sup>, en un estudio basado en 108 pacientes con isquemia crítica sometidos a tratamiento mediante revascularización infrainguinal o amputación, examinaron la evolución postoperatoria de biomarcadores de aterotrombosis como la agregación plaqueta-monocito, la expresión de P-selectina en la superficie de las plaquetas y los niveles de troponina I en plasma. Los pacientes tratados mediante doble antiagregación con AAS y clopidogrel obtuvieron mejores niveles de dichos marcados, sin padecer un incremento de sangrados menores o mayores, aunque precisan un mayor número de transfusiones. Por lo tanto sugirieron que en pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores, la terapia antiagregante dual perioperatoria reduce los biomarcadores de aterotrombosis sin causar sangrados importantes.

La infusión intraoperatoria de dextrano durante la realización de *bypass* infrainguinales resultó beneficiosa en pacientes con *bypass* protésicos y no en *bypass* autólogos<sup>15</sup>.

De tal manera, la 9.ª guía de la ACCP (*American College of Chest Physicians*)<sup>16</sup> sobre terapia antitrombótica y prevención de la trombosis recomienda con un nivel de evidencia 1A el tratamiento antiagregante con AAS a dosis de 75 o 100 mg o clopidogrel 75 mg al día en el postoperatorio de pacientes sometidos a *bypass* arteriales periféricos. Sugiere terapia antiagregante simple (recomendación grado 2B), excepto en pacientes con *bypass* protésicos por debajo de la rodilla, en los que recomienda doble antiagregación con AAS y clopidogrel (grado 2C).

## Anticoagulantes

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, han sido propugnados también como tratamientos para evitar la oclusión de *bypass* infrainguinales. El *Dutch Bypass Oral Anticoagulation Study*<sup>17</sup> publicó el beneficio de la warfarina (con valores de INR entre 3,0-4,5) sobre el ASA a dosis de 80 mg/día como tratamiento adyuvante tras *bypass* venosos infrageniculares. No obstante, la asociación con la aparición de sangrados hizo que no se aceptara dicha recomendación.

La revisión Cochrane de Geraghty y Welch<sup>7</sup>, publicada en 2011, intentó evaluar si el tratamiento antitrombótico mejoraba la permeabilidad de los *bypass*, el salvamento de extremidad o la supervivencia en pacientes con EAP crónica sometidos a *bypass* infrainguinales. Incluyó un total de 14 estudios randomizados y controlados, analizando 4.970 pacientes, que estudiaban el efecto de AVK, AAS, dipiridamol, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular e incluso dextrano 70, sobre dichos *bypass*. Las conclusiones obtenidas sugieren que el empleo de los AVK aporta un beneficio superior que los antiagregantes para la prevención de oclusiones de *bypass* venosos. Para los pacientes que reciban un *bypass* protésico la antiagregación con AAS es suficiente.

De tal manera, dicho metaanálisis sugiere que para *bypass* venosos el empleo de AVK aporta un efecto positivo sobre la permeabilidad comparados con otros tratamientos, sin embargo no alcanza significación estadística. Los mayores sesgos de los estudios incluidos en dicha revisión son los diferentes niveles de anticoagulación y la no homogeneidad en las indicaciones para la realización de la cirugía de revascularización (claudicación intermitente o isquemia crítica). En cuanto a *bypass* protésicos, la utilización de AVK no mejora significativamente la permeabilidad a 3, 6, 12 o 24 meses, solamente una ligera mejoría a 5 años, y sin diferencias en cuanto a la pérdida de miembro o muerte.

La utilización de AVK se ha relacionado con una mayor aparición de complicaciones hemorrágicas. De tal forma se ha cuantificado la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores entre el 4 y el 5%, mientras que el empleo de AAS se le otorga el 2,5%<sup>7</sup>. No obstante, existen grandes diferencias entre los niveles de anticoagulación de los diversos estudios, recomendando alguno niveles de INR entre 1,4 y 2,8<sup>18</sup> y otros entre 3,0 y 4,5<sup>17</sup>.

## Otras moléculas

Las estatinas han demostrado un efecto beneficioso en pacientes con EAP, consiguiendo una reducción del riesgo relativo del 20% para eventos cardiovasculares. La terapia con estatinas (inhibidores de la 5-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) ha demostrado incrementar la permeabilidad primaria (94 frente a 83%;  $p < 0,02$ ) y la permeabilidad secundaria (97 frente a 87%;  $p < 0,02$ ) de los *bypass* venosos infrainguinales<sup>19</sup>. En un estudio con 293 pacientes sometidos a *bypass* infrainguinales venosos, protésicos o compuestos, han demostrado ser un factor independiente que incrementa la permeabilidad, con una *odds ratio* de 3,7<sup>20</sup>.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han conseguido reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con EAP, confiando una disminución del

riesgo relativo del 25%<sup>21</sup>. Respecto a pacientes sometidos a *bypass* infrainguinales, mejoran la supervivencia global, sin influir sobre la permeabilidad del injerto<sup>22</sup>. Además han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores 1 año tras la revascularización quirúrgica<sup>23</sup>.

El tratamiento perioperatorio de isquemia aguda de extremidades inferiores con iloprost (análogo de la prostaciclina) disminuye significativamente la mortalidad y la presencia de eventos cardiovasculares mayores<sup>24</sup>. En pacientes sometidos a *bypass* fémoro-distales no han demostrado beneficio sobre la permeabilidad de los mismos a 12 meses<sup>25</sup>.

La edifoligida es un inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, que ha demostrado la reducción de la hiperplasia intimal en modelos animales de lesión vascular. El estudio PREVENT III<sup>26</sup> investigó si la administración *in vivo* de edifoligida al *bypass* venoso justo antes de su implantación podía reducir la incidencia de oclusión del mismo en pacientes sometidos a *bypass* de extremidades inferiores por isquemia arterial crónica. Este estudio prospectivo, randomizado y controlado con placebo no consiguió demostrar con su uso ningún beneficio en cuanto a permeabilidad primaria, reintervención o salvamento de extremidad.

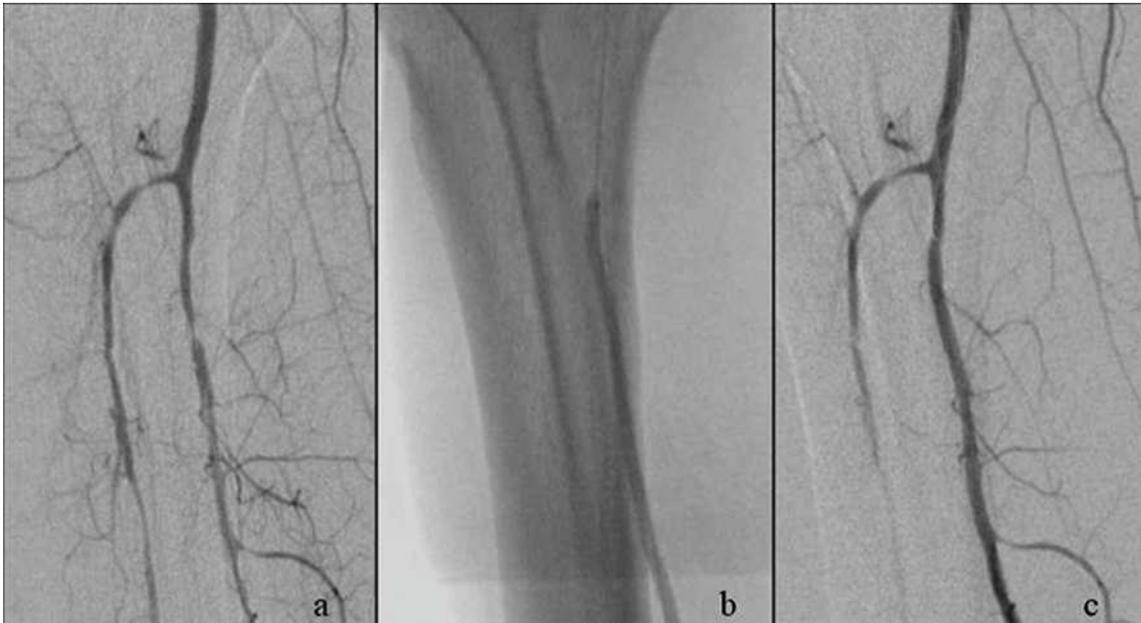
Futuras terapias actualmente en estudio para incrementar la permeabilidad de los *bypass* de extremidades inferiores incluyen compuestos precursores o donantes de óxido nítrico, los inhibidores MAP kinasa, las GTPasas pequeñas y los nuevos avances en la terapia antiplaquetaria como el prasugrel.

## Tratamiento farmacológico tras tratamientos endovasculares

Mueller et al<sup>27</sup>, en 1996, estudiaron un grupo de 100 pacientes con claudicación intermitente sometidos a angioplastia transluminal percutánea (ATP) electiva, tratados con AAS y agregometría. Hasta el 60% de los pacientes no alcanzan niveles correctos de antiagregación, los cuales presentaban un 87% más de riesgo de complicación isquémicas ( $p = 0,0093$ ).

Los estudios publicados han demostrado el beneficio de los pacientes tratados con AAS preintervención y los efectos protectores durante el período postoperatorio. La combinación de AAS y dipiridamol no ha demostrado beneficios, en comparación con el AAS solo en cuanto a permeabilidad. Schneider et al<sup>28</sup> compararon ticlopidina con warfarina, obteniendo una reducción en los porcentajes de oclusión a 12 meses en los pacientes tratados con ticlopidina. La terapia con AAS y HPBM reduce la restenosis tras 6 meses de ATP<sup>29</sup> (fig. 5).

La administración de abciximab en pacientes con isquemia aguda tratados mediante técnicas endovasculares y en aquellos pacientes crónicos tratados mediante ATP/*stent*, ha demostrado beneficios significativos<sup>30,31</sup> (fig. 6). Se han publicado prometedores resultados de permeabilidad con el empleo de abciximab durante 12 h postintervención en pacientes sometidos a tratamientos endovasculares complejos con elevado riesgo de trombosis temprana (duración de la intervención superior a 3 h, compromiso del flujo no solventado con *stent*, embolización distal no resuelta mediante tromboembolotomía mecánica y formación de trombo a pesar de una heparinización adecuada)<sup>32</sup>.

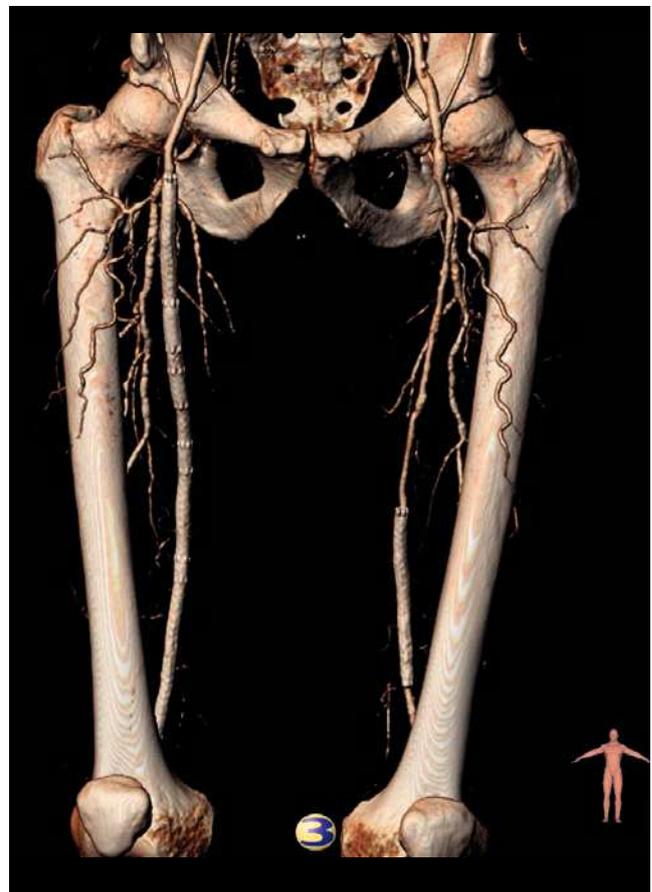


**Figura 5** Angio TC reconstrucción 3D. ATP/*stent* de ambas femorales superficiales, un *stent* en arteria fémoro-poplítea izquierda y 5 *stents* fémoro-poplíteos derechos.

lida et al<sup>33</sup> han propuesto la superioridad del tratamiento con AAS y cilostazol comparado con el tratamiento con AAS y ticlopidina para prevenir la restenosis tras ATP fémoro-poplíteo, en cuanto a la prevención de restenosis a 12, 24 y 36 meses (87 frente a 65%, 82 frente a 57%, 73 frente a 48%, respectivamente). Añadir 100 mg diario de cilostazol al tratamiento antiagregante con AAS ha demostrado mejorar la permeabilidad tras PTA o PTA de lesiones fémoro-poplíteas en pacientes en hemodiálisis<sup>34</sup>. Se trata de un estudio retrospectivo de 141 pacientes no randomizado, pero abre una importante aplicación de esta molécula. Por su parte, Soga et al<sup>35</sup>, en 2012, describieron una reducción significativa de la restenosis y reoclusión tras ATP infrapoplíteo mediante el tratamiento con cilostazol tras un seguimiento de 3 meses. No obstante, en este estudio se incluyeron 6 diferentes terapias antiagregantes y además no demostró mejoría en cuanto al salvamento de extremidad o cicatrización de úlceras.

Los pacientes que abandonan el tratamiento antiagregante tras la revascularización endovascular de la isquemia crítica de extremidades inferiores presentan una disminución significativa de la permeabilidad primaria y de salvamento de la extremidad<sup>36</sup>.

La revisión Cochrane realizada por Robertson et al<sup>37</sup> y publicada en 2012 sobre el tratamiento antiagregante o antiagregante para la prevención de la restenosis o reoclusión tras tratamiento endovascular periférico, recomienda el tratamiento antiagregante para mejorar los resultados a 6 meses, reconociendo alguna evidencia del empleo de cilostazol para mejorar los resultados a 12 meses. La 9.<sup>a</sup> guía de la ACCP<sup>16</sup>, publicada en 2012, recomienda en pacientes tratados mediante ATP periférica con o sin *stent* el tratamiento a largo plazo con AAS o clopidogrel (grado 1A), y en pacientes tratados con ATP/*stent* recomiendan la monoterapia antiagregante frente a la doble antiagregación (grado 2C).



**Figura 6** Arteriografía. A) Lesiones ateromatosas de arteria tibial anterior, tronco tibioperoneo y arteria peronea, trombo-sis de arteria tibial posterior. B) Angioplastia de tronco tibioperoneo y arteria peronea. C) Resultado final.

## Conclusiones

Actualmente existen pocas evidencias para el empleo de cualquier otro fármaco fuera de antiagregantes y anticoagulantes con la finalidad de mejorar la permeabilidad de *bypass* infrainguinales. Otros medicamentos como las estatinas o los IECA han demostrado mejorar la supervivencia y disminuir la aparición de eventos cardiovasculares, al igual que en el resto de pacientes con EAP.

Las diferencias en permeabilidad entre *bypass* venosos y protésicos han sido patentes durante años. El tipo de material empleado en la realización del *bypass* también influye en la respuesta a los fármacos antitrombóticos. La evidencia del empleo de AVK en *bypass* venosos es débil, pero parece ser más favorable su empleo que la terapia antiagregante en términos de permeabilidad, a pesar de un incremento en las complicaciones hemorrágicas. La evidencia para el empleo de antiagregantes en *bypass* protésicos es más consistente. La doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel parece indicada en pacientes con *bypass* protésicos por debajo de la rodilla.

En cuanto al tratamiento endovascular, la única evidencia concluyente aboga el empleo de antiagregantes en terapia única, sin existir indicaciones claras para la doble antiagregación o la anticoagulación. El cilostazol parece mejorar los resultados de permeabilidad a corto y medio plazo.

## Bibliografía

- Mills JL. Mechanisms of vein graft failure: the location, distribution, and characteristics of lesions that predispose graft failure. *Semin Vasc Surg.* 1993;6:78-91.
- Brittenden J, Bradbury AW. The durability of iliac and femoral angioplasty. In: Greenhalgh RM, editor. *The durability of vascular and endovascular surgery.* WB Saunders Co, 1999.
- Szilagyi DE, Elliot JP, Hageman JH, Smith RF, Dall'olmo CA. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. *Ann Surg.* 1973;178:232-46.
- Sasaki Y, Suehiro S, Becker AE, Kinoshita H, Ueda M. Role of endothelial cell denudation and smooth muscle cell dedifferentiation in neointimal formation of human vein grafts after coronary artery bypass grafting: therapeutic implications. *Heart.* 2000;83:69-75.
- Jacot JG, Abdullah I, Belkin M, Gerhard-Herman M, Gaccione P, Polak JF, et al. Early adaptation of human lower extremity vein grafts: wall stiffness changes accompany geometric remodeling. *J Vasc Surg.* 2004;39:547-55.
- Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg.* 2010;51:736-46.
- Geraghty AJ, Welch K. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD000536. doi: 10.1002/14651858.CD000536.pub2.
- Belch JFF, Dormandy J and the CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2012;52:825-33.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:S1-75.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, 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.
- Comerota AJ, Thakur S. Antiplatelet therapy for vascular interventions. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008;20:28-35.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy--II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ.* 1994;308:159-68.
- Becquemin JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med.* 1997;337:1726-31.
- Burdess A, Nimmo AF, Garden J, Murie JA, Dawson ARW, Fox KAA, et al. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg.* 2010;252:37-42.
- Rutherford RB, Jones DN, Bergentz SE, et al. The efficacy of dextran 40 in preventing early postoperative thrombosis following difficult lower extremity bypass. *J Vasc Surg.* 1984;1:765-73.
- Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e669S-90S.
- Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet.* 2000;355:346-51.
- Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32:268-77.
- Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2006;39:1178-85.
- Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg.* 2004;39:357-65.
- Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1:18-20.
- Lam EY, Landry GJ, Edwards JM, Yeager RA, Taylor LM, Moneta GL. Risk factors for autogenous infrainguinal bypass occlusion in patients with prosthetic inflow grafts. *J Vasc Surg.* 2004;39:336-9.
- Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47:774-81.
- Donato G, Gussoni G, Donato G, Androozzi GM, Bonizzoni E, Mazzone A, et al. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs. A randomized, placebo-

- bo-controlled, double-blind study by the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. *Ann Surg.* 2006;244:185-93.
25. The Iloprost Bypass International Study Group. Effects of perioperative iloprost on patency of femorodistal bypass grafts. *Eur J Vasc Surg.* 1996;12:363-371.
  26. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al, for the PREVENT III Investigators. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2006;43:742-51.
  27. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997;78:1003-7.
  28. Schneider E, Mahler F, Do DD, Biland I, Widmer LK, Bollinger A. Zur Rezidivprophylaxe nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA): Antikoagulation versus Ticlopidin. *Vasa.* 1987;16: S355-S6.
  29. Schweizer J, Muller A, Forkmann L, Hellner G, Kirch W. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent restenosis in patients with extensive wall damage following peripheral angioplasty. *Angiology.* 2001;52:659-69.
  30. Duda SH, Tepe G, Luz O, Ouriel K, Dietz K, Hahn U, et al. Peripheral artery occlusion: treatment with abciximab plus urokinase versus with urokinase alone—a randomized pilot trial (the PROMPT Study). Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis. *Radiology.* 2001;221: 689-96.
  31. Dorffler-Melly J, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: initial experience. *Radiology.* 2005;237:1103-9.
  32. Keo H, Diehm N, Baumgartner R, Husmann M, Baumgartner I. Single center experience with provisional abciximab therapy in complex lower limb interventions. *Vasa.* 2008;37:257-64.
  33. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kotani J, Awata M, et al. Cilostazol reduces target lesions revascularization after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal artery. *Cir J.* 2005;69:1256-9.
  34. 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. *Clin Ther.* 2010;32: 24-33.
  35. Soga Y, Iida O, Kawasaki D, Hirano K, Yamaoka T, Suzuki K. Impact of cilostazol on angiographic restenosis after balloon angioplasty for infrapopliteal artery disease in patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44:577-81.
  36. Lejay A, Thaveau F, Aleil B, Geny B, Kretz JG, Stephan D, et al. Platelet antiaggregation therapy and subinguinal endovascular revascularization. *Ann Vasc Surg* 2013 (in press).
  37. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15:CD002071.