

RESEÑA ANALITICA

Enfermedad arterial periférica en adultos mayores

Julio César Fernández Travieso

Grupo de Clínica, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

Recibido: 5 de marzo del 2013.

Aceptado: 14 de junio del 2013.

Palabras clave: enfermedad arterial periférica, adultos mayores, claudicación intermitente, índice tobillo-brazo, terapia antiagregante.

Key words: peripheral artery disease, elderly, intermittent claudication, ankle-brachial index, antiagregant therapy.

RESUMEN. La enfermedad arterial periférica junto con la enfermedad coronaria y la cerebrovascular son el resultado del desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, por lo cual constituye un importante problema de salud a nivel mundial, y constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en los adultos mayores. La claudicación intermitente de los miembros inferiores es la forma más frecuente de su presentación clínica. Dado que muchos pacientes se encuentran asintomáticos, esta enfermedad se encuentra frecuentemente infra-diagnosticada y secundariamente, infratratada. Es importante su diagnóstico y tratamiento, ya que la enfermedad arterial periférica se asocia con un incremento de la mortalidad. En este contexto, la medición del índice tobillo-brazo es especialmente útil, ya que permite un diagnóstico precoz de ella. Los Lineamientos de expertos consideran a los antiagregantes plaquetarios como los agentes de primera línea y se mantiene como primera opción la aspirina, mientras que en aquellos casos intolerantes, alérgicos o resistentes a esta se indica clopidogrel. En la presente revisión se aborda brevemente la enfermedad arterial periférica, su fisiopatología, sintomatología y clasificación clínica. Además, se discuten sus factores de riesgo, se enfatiza su control como medida clave en las estrategias de prevención, así como se aborda el adecuado diagnóstico y tratamiento para su manejo. Se concluye que la mejor manera de reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad arterial periférica en los adultos mayores radica en su prevención, control de los factores de riesgo, estilo de vida saludable y su adecuado manejo terapéutico.

ABSTRACT. The peripheral arterial disease, as well as the coronary and cerebrovascular disease are the result of development of the atherothrombotic disease and therefore constitute an important health problem all over the world, as the main causes of morbidity and disability in elderly. Intermittent claudication in the lower limbs is the most common clinical presentation. Many patients are asymptomatic so that this process is often underdiagnosed and undertreated. Diagnostics and treatment, are important since the peripheral artery disease is associated with increased mortality. Determining of the ankle-brachial index is especially useful as allows early diagnosis of peripheral artery disease. Expert guidelines consider antiplatelet agents as the first line drugs, maintaining aspirin as first option. In intolerance, allergic or resistant cases, clopidogrel is indicated. The present review summarizes the peripheral artery disease pathophysiology, symptomatology and clinical classification. Discussion of risk factors remarks its control as a key measure in prevention strategy. It is also discussed the appropriate diagnosis and pharmacological treatment for management. It is concluded that the best way to reduce the peripheral artery disease mortality and morbidity in elderly is based on prevention, risk factors control, healthy life style and suitable therapeutic management.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis generalmente se complica con la erosión o ruptura de la placa y la formación de un trombo en su superficie que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis, refiriéndose como enfermedad aterotrombótica para incluir ambos procesos. La enfermedad coronaria, la cerebrovascular y la arterial periférica son el resultado del desarrollo de la enfermedad aterotrombótica.^{1,2}

La enfermedad aterotrombótica puede afectar a la vez, pero con diferente grado de progresión, arterias de diferentes localizaciones como las que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales) y las manifestaciones clínicas dependen del lecho afectado. En las coronarias se manifiesta como infarto agudo del miocardio, muerte súbita o angina inestable, en el cerebro como un

ictus o un ataque transitorio de isquemia y en las arterias periféricas como claudicación intermitente o isquemia aguda de miembros inferiores.²

La enfermedad arterial periférica agrupa a un conjunto de cuadros clínicos agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores.³⁻⁵

La enfermedad arterial periférica aumenta linealmente con la edad, incidiendo a nivel mundial en un 10 - 15 % de los adultos mayores entre 60 y 70 años y en un 20 % de los mayores de 70 años, datos que pueden aumentar si se incluye un gran número de pacientes asintomáticos. Su incidencia es mayor en hombres, al igual que su manifestación clínica la claudicación intermitente, así como su localización más frecuente es en extremidades inferiores.⁴⁻⁶

A pesar de esto, en los adultos mayores no siempre se piensa en esta posibilidad, sobre todo, si se tiene en cuenta que aproximadamente solo la mitad de los adultos mayores con enfermedad arterial periférica presentan síntomas. Esto hace que un número importante de ellos sean diagnosticados de manera tardía, lo que retarda su tratamiento, y por consiguiente, que su pronóstico empeore.^{5,6}

La población envejece no solo en los países del primer mundo, sino en todo el planeta de forma imparable y el envejecimiento desde el punto de vista demográfico implica dos facetas: en primer lugar, se expresa como un aumento del peso relativo de las personas mayores de 60 años en la población total y en segundo lugar, como un aumento de la longevidad.⁷

El proceso de envejecimiento de la población cubana ha transitado desde un 11,3 % de personas de 60 años o más en 1985 hasta un 17,8 % en el 2010, por lo que el término de envejecimiento se ha incrementado en 6,5 puntos porcentuales y según estimaciones este proceso se incrementará a casi el 26 % en 2025 y a más de 30 % en 2050.⁸

El envejecimiento de la población es profundo y tendrá implicaciones en todas las facetas de la vida de la sociedad, específicamente tendrá consecuencias en el consumo, en el ahorro, en los mercados de trabajo, las pensiones, los impuestos, la epidemiología y fundamentalmente, en los sistemas de salud al producirse un aumento de las enfermedades.⁹

Tanto la asistencia médica, como los programas de seguridad y asistencia social, que tradicionalmente han permitido satisfacer las demandas de este grupo poblacional deben ser capaces de cubrir todas sus necesidades, lo que contribuirá al surgimiento de nuevos modelos de atención que den respuesta a las particularidades del proceso salud-enfermedad del adulto mayor.¹⁰

Responder de forma oportuna a esas demandas significa, no solo aumentar significativamente la calidad de vida de los adultos mayores, que es lo más importante, sino también, disminuir el costo relativo de la asistencia social y los servicios de salud, ya que con el envejecimiento las personas viven más, pero también viven mayor tiempo con algún tipo de discapacidad y con enfermedades crónicas.¹¹

La enfermedad arterial periférica junto con la enfermedad coronaria y la cerebrovascular son el resultado del desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, por lo cual constituye un importante problema de salud a nivel mundial, particularmente en los adultos mayores y constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en los ancianos. Por tal motivo, la presente revisión tiene como objetivo analizar los aspectos más relevantes fisiopatológicos, de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica en los adultos mayores.

Fisiopatología

La isquemia de los miembros inferiores puede clasificarse en funcional y crítica desde el punto de vista fisiopatológico. La isquemia funcional ocurre cuando el flujo sanguíneo es normal en reposo, pero insuficiente durante el ejercicio, manifestándose clínicamente como claudicación intermitente, mientras que la isquemia crítica se produce cuando la reducción del flujo sanguíneo ocasiona un déficit de perfusión en reposo y se define por la presencia de dolor en reposo o lesiones tróficas en la extremidad.¹²⁻¹⁴

El diagnóstico preciso es fundamental, ya que hay un riesgo de pérdida de extremidad si no se restablece un flujo sanguíneo adecuado, mediante cirugía o tratamiento endovascular. El grado de afectación clínica dependerá de dos factores: la evolución cronológica del proceso (agudo o crónico) y la localización y la extensión de la enfermedad (afectación de uno o varios sectores).^{12,13}

La enfermedad arterial oclusiva causa un inadecuado flujo sanguíneo a las extremidades por alteraciones de la anatomía y la función de las arterias. Esta disminución del flujo puede ocurrir de forma brusca, presentando un cuadro de isquemia arterial aguda, o de forma lenta y progresiva produciendo un cuadro de isquemia arterial crónica. La disminución crónica del flujo produce una disminución del aporte de oxígeno a los tejidos en situación de ejercicio, dando lugar a la claudicación intermitente.^{12,14}

Las causas más frecuentes de la isquemia aguda son la embolia arterial (30 %) ya sea de origen cardíaco, venoso o arterial y la trombosis arterial aguda (70 %) por arteriopatías degenerativas, inflamatorias, lesiones vasculares traumáticas o trastornos hematológicos, mientras que las causas más frecuentes de isquemia crónica son la arteriosclerosis obliterante (90 - 95 %), la tromboangiitis obliterante, arteritis, enfermedad del colágeno, arteriopatía diabética y el síndrome de atrapamiento vascular.¹⁵⁻¹⁹

La insuficiencia arterial se desarrolla por un mecanismo fisiopatológico que se basa en la presencia de estenosis arteriales que progresan en su historia natural hasta provocar una oclusión arterial completa. Cuando el desajuste entre las necesidades de los tejidos periféricos y el aporte de sangre se produce de manera más o menos abrupta (placa de gran riesgo), se está ante un cuadro de isquemia aguda de origen trombótico.^{16,18}

Las placas de elevado riesgo de las arterias de las extremidades inferiores son muy estenóticas y fibrosas y dicha estenosis, asociada con un estado de hipercoagulabilidad, contribuye de manera decisiva al desarrollo de eventos agudos.^{17,19}

Este tipo de placas contrasta claramente con las lesiones presentes en las arterias coronarias, que con frecuencia están compuestas por un gran núcleo lipídico extracelular y un gran número de células espumosas, recubierto por una fina cubierta fibrosa susceptible de rotura. En esta situación, la vulnerabilidad de la placa en los puntos más frágiles (mayor número de células espumosas y capa fibrosa más delgada) es la causa de los eventos agudos.^{18,19}

Al producirse la rotura de la placa, tiene lugar una trombosis que oblitera la luz vascular, desencadenando los cuadros agudos. Debido a que, antes de la rotura de la placa se ha neoformado circulación colateral, la clínica de la isquemia aguda es mejor tolerada que la que acontece cuando el cuadro de base de la isquemia aguda es de origen embólico.¹⁹

En la mayoría de las ocasiones, la evolución clínica de la enfermedad arterial periférica es bastante estable debido al desarrollo de circulación colateral, a la adaptación metabólica de las masas musculares implicadas y al uso, muchas veces inconsciente, de grupos musculares no isquémicos. La manifestación clínica de la enfermedad arterial periférica dependerá de manera decisiva del número de territorios afectados.^{18,20}

Se estima que solo un 25 % de los adultos mayores con claudicación experimentará un empeoramiento y evolucionará hacia la isquemia crítica, lo que suele ocurrir con más frecuencia después del primer año de diagnóstico.^{19,21}

Uno de los aspectos más importantes en la valoración de los adultos mayores con enfermedad arterial periférica será la identificación de los casos con un mayor riesgo de evolucionar a isquemia crítica y, por lo tanto, de perder la extremidad. Por ello, es muy importante realizar un diagnóstico precoz de la arteriopatía para iniciar una terapia de modificación de los factores de riesgo y reducir el riesgo de progresión de la enfermedad.²⁰⁻²²

Factores de riesgo

Edad

Se estima que la incidencia de claudicación intermitente entre 60 - 65 años es del 35 %, sin embargo, en los mayores de 70 años, se incrementa hasta un 70 %, por lo que la edad se considera el principal marcador de riesgo de la enfermedad arterial periférica.^{14,16,18,21,23}

Sexo

A pesar de que la incidencia de la enfermedad arterial periférica es mayor en hombres que en mujeres, en edades muy avanzadas prácticamente no se alcanzan diferencias entre ambos grupos. Además, la incidencia en los hombres es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica).^{23,24}

Consumo de tabaco

Existe una asociación muy fuerte entre el consumo de tabaco y la enfermedad arterial periférica, ya que los fumadores más severos no solo tienen un mayor riesgo, sino que presentan las formas más graves que ocasionan isquemia crítica. La eliminación del hábito de fumar se ha acompañado de una reducción en el riesgo de enfermedad arterial periférica y se ha comprobado que, aunque el riesgo de experimentar esta enfermedad en exfumadores es siete veces mayor que en no fumadores, en los fumadores activos es 16 veces más elevado, así como la tasa de amputaciones y la mortalidad también son mayores en pacientes fumadores.^{14,16,18,25}

Diabetes

La diabetes es un factor de riesgo de la enfermedad arterial periférica, ya que por cada aumento del 1 % de la hemoglobina glucosilada se produce un incremento del 25 % en el riesgo de la enfermedad. La afectación de vasos distales de las extremidades es típica y, junto con la microangiopatía y la neuropatía, que implican una mala respuesta a la infección y un trastorno específico de la cicatrización, condicionan un riesgo de amputación hasta diez veces superior al de los pacientes no diabéticos.^{16,18,26}

Hipertensión arterial

Se considera que el riesgo de enfermedad arterial periférica en los pacientes hipertensos es el doble con respecto a los normotensos.^{15,18,27}

Dislipidemia

Elevadas concentraciones de colesterol total y en particular, del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), de los triglicéridos y de la lipoproteína (a) constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad arterial periférica. Se ha comprobado que el tratamiento de la dislipidemia reduce la progresión de la enfermedad arterial periférica y el desarrollo de isquemia crítica.^{15,28}

Hiperhomocisteinemia

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína constituyen un importante riesgo de arterosclerosis y, en especial, de enfermedad arterial periférica, ya que hasta un 30 % de estos pacientes presentan hiperhomocisteinemia. El mecanismo de acción podría ser doble: por una parte, promover la oxidación de las LDL-C y, por otra, inhibir la síntesis de óxido nítrico.^{15,29}

Marcadores inflamatorios

Las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con enfermedad arterial periférica se han mostrado como un marcador de riesgo de futuros eventos vasculares, así como las de fibrinógeno y las alteraciones en las propiedades hemorreológicas de la sangre también se han asociado con una mayor incidencia de arteriopatía periférica. Algunos estudios revelan que las concentraciones elevadas de fibrinógeno condicionan una alteración de la microcirculación que se asocia con una clínica más acusada de claudicación intermitente.^{15,24,30}

Sintomatología y clasificación clínica

Los síntomas clásicos de la enfermedad arterial periférica son bien conocidos. La claudicación se caracteriza por ausencia de síntomas en reposo y la aparición de dolor isquémico al andar. El dolor suele afectar a una parte de la extremidad y menos frecuentemente se extiende a su totalidad.³¹⁻³³

El dolor aparece a una distancia predecible, al realizar una determinada actividad o alcanzar un cierto nivel de esfuerzo y desaparece a los pocos minutos de estar de nuevo en reposo, así como suele manifestarse como una sensación de quemazón y debe ceder a los 2 a 3 min de dejar de andar, el paciente mejora incluso permaneciendo de pie.^{31,32}

En los pacientes con claudicación intermitente, el dolor puede localizarse en las nalgas-caderas, los muslos, las pantorrillas o los pies. La localización del dolor suele asociarse con bastante precisión con el nivel de la estenosis arterial y la severidad de los síntomas suele relacionarse con la gravedad de la afección vascular y el pronóstico.³¹⁻³³

La sintomatología de los pacientes con insuficiencia arterial de las extremidades provocada por arteriopatía crónica se estratifica según la clasificación de Fontaine (Tabla 1). Esta clasificación agrupa a los pacientes que presentan una insuficiencia arterial progresiva, en cuatro estadios, y tiene valor pronóstico, por lo que es muy útil para la indicación de tratamiento.^{32,34}

Tabla 1. Clasificación clínica de Fontaine

Estadio I	Asintomático, detectable por índice tobillo-brazo < 0,9
Estadio IIa	Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente
Estadio IIb	Claudicación intermitente limitante para el paciente
Estadio III	Dolor o parestesias en reposo
Estadio IV	Lesiones tróficas, isquemia crítica, amenaza de pérdida de extremidad

Estadio I. Enfermedad subclínica. Incluye a los pacientes clínicamente asintomáticos, con evidencia de arteriopatía periférica corroborada por alteraciones en la exploración física (ausencia de pulsos, soplos) o pruebas complementarias (índice tobillo-brazo).

Estadio II. Claudicación que, según el nivel de esfuerzo al que aparece, se subdivide en IIa (claudicación a distancias > 200 m) y IIb (claudicación a distancias < 200 m).

La claudicación intermitente típica de estos pacientes se define como la aparición de dolor en masas musculares provocado por la deambulación y que cede inmediatamente tras cesar el ejercicio. Debe puntualizarse que el dolor se presenta siempre en los mismos grupos musculares y tras recorrer una distancia similar, siempre que se mantenga la misma pendiente y velocidad de la marcha.³³

Una gran cantidad de pacientes refiere una sintomatología dolorosa en las extremidades en relación con la deambulación, pero no con la presencia de enfermedad arterial. Muchos de ellos tienen enfermedad muscular, osteoarticular o neurológica, y en ocasiones, alguna de ellas coexiste con una enfermedad arterial obstructiva.^{31,35}

En esta situación es importante establecer un correcto diagnóstico diferencial, que inicialmente será clínico y con posterioridad se confirmará con estudios no invasivos. Cuando los síntomas se refieren a dolores musculares, estos no

suelen presentarse de forma sistemática en la misma localización, y en muchas ocasiones, no se localizan en grupos musculares implicados en la marcha (glúteos, cuádriceps y gemelos).³⁵⁻³⁷

Estadio III. En esta fase, el dolor en las extremidades inferiores aparece ya en reposo, en ausencia de necrosis visible. El paciente suele tener la extremidad fría y con un grado variable de palidez. Sin embargo, algunos pacientes con isquemia más intensa presentan una eritrosis del pie con el declive debido a vasodilatación cutánea extrema.

Estadio IV. Presencia de lesiones hísticas, que pueden variar desde la úlcera isquémica hasta la necrosis masiva de toda la extremidad.

Esta no es únicamente una clasificación de la capacidad funcional del paciente, sino que tiene importantes implicaciones pronósticas, ya que en los estadios I y II la mortalidad a los cinco años es de un 25 - 30 %, mientras que en los estadios III y IV la mortalidad es del 25 % al año y del 75 % a los cinco años.^{36,37}

Diagnóstico

La historia clínica, el examen físico y algunas pruebas no invasivas pueden aportar información suficiente para hacer el diagnóstico, el cual será confirmado y localizado específicamente con imágenes complementarias.³⁸⁻⁴⁴

En muchos casos, los pacientes pueden referir síntomas inespecíficos o no presentarlos, pueden referir calambres con el ejercicio que mejoran con reposo, dolor nocturno, úlceras en miembros inferiores que no mejoran, cambios de color o temperatura de piernas. Adicionalmente, hay que indagar por factores de riesgo o comorbilidades asociadas, antecedentes personales (profesión, patología vascular, traumatismos, hiperuricemia, consumo de alcohol) y familiares (diabetes, hipertensión, dislipidemia, patología vascular), clase funcional e independencia del paciente y tolerancia al ejercicio.^{38,39}

En consecuencia, en los adultos mayores, independientemente de si tienen síntomas de claudicación intermitente o no, siempre es importante pensar en esta posibilidad, sobre todo, si presentan algún factor de riesgo o enfermedad aterosclerótica asociada.⁴⁰

La exploración física debe incluir la medida de la presión arterial en ambos brazos, palpación de las carótidas, así como su auscultación, auscultación del abdomen y búsqueda de soplos, palpación del abdomen valorando especialmente la pulsación aórtica, la palpación de los pulsos (braquial, radial, cúbito, femoral, poplíteo, pedio, tibial posterior) y la auscultación de las arterias femorales en busca de soplos.^{41,42}

Es importante evaluar una posible cojera o dificultad para la marcha a la inspección, coloración anormal de la piel, pobre crecimiento del pelo, piel fría y seca, pobre crecimiento de las uñas, edema, presencia de úlceras o zonas de necrosis en los dedos del pie y disminución de la sensibilidad, hiporreflexia y atrofia muscular.^{42,43}

La exploración física es una herramienta útil en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica. Sin embargo, hay que tener presente que, aunque su especificidad y su valor predictivo positivo son muy elevados, su sensibilidad es baja.^{43,44}

Los tres elementos fundamentales de la exploración vascular son inspección, palpación y auscultación. La inspección permite apreciar trayectos arteriales hiperpulsátiles (dilataciones o elongaciones arteriales), como en los aneurismas de aorta en pacientes delgados. En las extremidades superiores se puede apreciar palidez o aspecto sonrosado de la piel, lesiones moteadas, o lesiones necróticas puntiformes (fenómenos embólicos) o ulceraciones, mientras en las extremidades inferiores puede observarse atrofia muscular, ausencia de vello y en estadios muy avanzados pueden aparecer lesiones ulceradas, necróticas o de gangrena.⁴²⁻⁴⁴

La exploración vascular siempre debe incluir la palpación arterial, la cual debe practicarse con el pulpejo de los dedos para la determinación de los pulsos y con el dorso de la mano para valorar la temperatura cutánea. Debe palparse la arteria femoral común (por debajo del pliegue inguinal), la poplíteo (hueco poplíteo), la tibial posterior (por detrás del maléolo tibial interno) y la pedia (dorso del pie, entre el primero y el segundo metatarsianos).⁴³

Mediante inspección y palpación pueden realizarse algunas maniobras para demostrar arteriopatía periférica, como la prueba postural de Ratschow: la palidez al elevar los pies y las alteraciones en la duración de la hiperemia reactiva al colocarlos en declive constituyen una ayuda al diagnóstico de isquemia de la extremidad.^{41,43}

La auscultación en busca de soplos se realiza en las arterias aorta abdominal, femoral y poplíteo, los soplos producidos por arteriopatía periférica habitualmente son de tipo sistólico y el soplo que se extiende hasta la diástole suele indicar una estenosis grave generalmente por encima del 80 %. La auscultación de la región inguinal puede poner de manifiesto la existencia de lesiones en la iliaca externa o la bifurcación femoral.⁴²⁻⁴⁴

En los pacientes con claudicación no suele apreciarse una disminución en la temperatura o el relleno capilar. Sin embargo, la disminución de la temperatura y la palidez, con o sin cianosis o eritrosis de declive, son habituales en los pacientes con isquemia crítica.^{31,33}

Por último, no debe olvidarse la exploración clínica de los miembros superiores y la auscultación cervical por la gran prevalencia de lesiones carotídeas o de troncos supraaórticos, que en la mayoría de las ocasiones serán subclínicas.⁴¹⁻⁴³

Los paneles de expertos recomiendan la determinación del índice tobillo/brazo (ITB) como prueba no invasiva de primera línea tanto para el cribaje como para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, el cual se ha validado contra angiografía, con una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 95 %.⁴⁵⁻⁴⁸

Se trata de la relación de la presión arterial sistólica de la arteria tibial posterior o pedia con la presión arterial sistólica del brazo (cifra más elevada comparando ambos brazos). Se considera normal si se encuentra entre 0,91 - 1,30; indeterminado > 1,30 (por arterias calcificadas, poco compresibles), y diagnóstico cuando el ITB es < 0,9.^{45,46}

Como desventajas no descarta aneurismas proximales o enfermedad arterial periférica distal al tobillo y puede haber falsos negativos por arterias calcificadas, por lo que en estos casos, se puede complementar la evaluación con la medición de presiones segmentarias y el volumen del pulso. Cuando existe sospecha clínica, pero el ITB es normal, se puede realizar una prueba de ejercicio, en la que se mide el ITB antes y después de su realización en banda sin fin o pidiendo al paciente que se empine hasta que se reproduzca el dolor.⁴⁶

Existe una correlación entre los niveles del ITB y la severidad de la enfermedad arterial periférica, de tal forma, que un ITB entre 0,6 y 0,9 habitualmente se correlaciona con una claudicación intermitente leve a moderada, un ITB de entre 0,4 y 0,6 con una claudicación severa, y entre 0,25 y 0,4; con dolor en reposo, mientras que cuando el ITB es < 0,5; el riesgo de amputación es elevado.^{45,46}

No obstante, en pacientes con diabetes o insuficiencia renal, en donde existe una importante calcificación de las arterias, lo que aumenta su rigidez, el ITB se encuentra falsamente elevado, lo que podría hacer que en algunos de estos pacientes el índice pueda presentar valores dentro del intervalo de la normalidad.⁴⁷

En los pacientes adultos mayores, la medición del ITB es especialmente útil, teniendo en cuenta que el infradiagnóstico de esta enfermedad en los adultos mayores es relativamente frecuente y que se ha sugerido que un ITB bajo puede ser un predictor precoz de deterioro cognitivo, lo que puede ser un valor añadido en la identificación de adultos mayores con un riesgo incrementado de daño cognitivo, tan común en edades avanzadas.^{48,49}

Otros métodos no invasivos como la medida de la presión sistólica a diferentes niveles y los registros de volumen del pulso, la pletismografía, la flujometría Doppler y la ultrasonografía dúplex están indicados como métodos de primera línea para confirmar el diagnóstico de enfermedad arterial periférica y localizar las lesiones. Asimismo, la ultrasonografía dúplex, la angiografía por tomografía axial computadorizada la angiografía por resonancia magnética están indicadas para localizar las lesiones de la enfermedad arterial periférica y considerar las opciones de revascularización.⁵⁰⁻⁵⁵

Tras la evaluación inicial clínica y exploratoria, los pacientes con sospecha de presentar una enfermedad arterial oclusiva deben ser estudiados en un laboratorio de exploración vascular no invasiva. Esta evaluación permite cuantificar el grado de afectación funcional y la localización topográfica de las lesiones oclusivas.⁵¹

El estudio básico consiste en el registro de presiones segmentarias en la extremidad (muslo alto, muslo bajo, pantorrilla y tobillo) mediante un equipo Doppler que permite detectar flujos en las arterias maleolares (tibial anterior, tibial posterior y peronea). La comparación entre la presión sistólica obtenida en la arteria braquial con la obtenida en los diferentes segmentos de la extremidad inferior permite determinar la localización de la lesión y ofrece información sobre la intensidad de la afectación hemodinámica.^{50,51}

Algunos pacientes pueden presentar un cuadro de claudicación típica a media-larga distancia, con una exploración y un ITB dentro de la normalidad. En estos casos, es conveniente realizar una claudicometría, que consiste en la determinación del ITB tras caminar en una cinta sin fin.⁵¹

Las técnicas de imagen están indicadas si se contempla una reparación quirúrgica o endovascular en el caso de identificarse una lesión apropiada. La situación clínica (claudicación corta o progresiva, dolor en reposo o lesiones tróficas) será el principal factor que se debe valorar para indicar una posible intervención.⁵²⁻⁵⁵

La angiografía sigue siendo la exploración de referencia, pero comporta algunos riesgos, como las reacciones intensas al contraste yodado, la posibilidad de deterioro de la función renal y otras complicaciones locales, como disección, ateroembolia o problemas relacionados con el lugar de acceso (hemorragia, pseudoaneurisma o fístula arteriovenosa).

La eco-Doppler es una técnica menos costosa y más segura que, en manos expertas, puede ofrecer con buena fiabilidad las características anatómicas principales para realizar una revascularización. Sus principales limitaciones radican en que es excesivamente dependiente del explorador, en una baja fiabilidad en la valoración de los vasos infrapoplíteos y en el tiempo necesario para realizar una exploración completa.⁵³

Tanto la angiotomografía computadorizada multicorte como la angiorresonancia se están utilizando cada vez con mayor frecuencia para el diagnóstico y el planteamiento quirúrgico. La angiorresonancia permite obtener de una forma segura imágenes tridimensionales de todo el abdomen, la pelvis y las extremidades inferiores en una única exploración. Su utilidad está limitada por la presencia de desfibriladores, implantes cocleares, endoprótesis intracerebrales, etc., así como en los pacientes con claustrofobia. La exploración no resulta afectada por la presencia de calcio parietal ni por las endoprótesis de nitinol, aunque las endoprótesis de acero inoxidable pueden provocar artefactos.^{51,52}

La tomografía computadorizada multicorte puede también ofrecer excelentes imágenes tridimensionales e informar sobre las características de la placa, y todo ello con una exploración muy rápida. Sin embargo, se precisan dosis significativas de contraste yodado, puede afectarse por la presencia de calcio y el paciente es expuesto a radiación.⁵⁴

Finalmente, las diferentes guías internacionales señalan que los datos anatómicos obtenidos por las pruebas de imagen deben siempre valorarse junto con las pruebas hemodinámicas antes de tomar una decisión terapéutica.^{55,56}

También se pueden indicar exámenes complementarios, enfocados a evaluar factores de riesgo como hemograma con recuento de plaquetas, glicemia o HbA1c, perfil lipídico, creatinina, parcial de orina en busca de glucosuria o proteinuria y electrocardiograma.⁵⁵

Tratamiento

A) Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de los adultos mayores con enfermedad arterial periférica no debe limitarse únicamente a reducir la sintomatología o plantear la necesidad de revascularización, sino que se debe realizar una aproximación global mediante las modificaciones en los estilos de vida para controlar todos los factores de riesgo y enfermedades asociadas, indicar actividad física regularmente, una alimentación adecuada reduciendo las grasas, el colesterol y los carbohidratos simples y aumentando el consumo de frutas y verduras, así como suprimir el hábito de fumar.⁵⁶

En todos los pacientes con enfermedad arterial periférica debe evitarse o eliminarse el hábito de fumar. Es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo y progresión de la enfermedad arterial periférica y aunque la terapia sustitutiva de nicotina no mejora la distancia máxima tolerable de ejercicio, puede reducir la severidad de la claudicación, la progresión de la enfermedad (menores tasas de amputación o de isquemia) y el riesgo de eventos mayores.^{56,57}

Por otra parte, debe realizarse un tratamiento intensivo de las patologías existentes que podrían agravar la enfermedad arterial periférica como la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia.⁵⁶

En cuanto a la diabetes mellitus, las guías establecen que en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica, las concentraciones de HbA1c debería ser < 6,5 %, ya que una reducción de HbA1c de 1 % resulta en 42 % de reducción de enfermedad arterial periférica, lo que justifica su tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, en los adultos mayores hay que ser especialmente cuidadosos en el tratamiento para evitar las hipoglucemias, por lo que un control glicémico estricto puede ayudar a controlar infecciones y amputaciones y tener cierto impacto en menos complicaciones propias de la enfermedad arterial periférica.^{56,58}

En el caso concreto de los adultos mayores, las recomendaciones internacionales señalan que en esta población ninguna de las clases terapéuticas de antihipertensivos difiere en su capacidad para reducir la presión arterial. Asimismo, también recomiendan que en la población anciana el tratamiento farmacológico debe comenzar cuando la presión arterial sistólica sea mayor 140 mmHg, con precaución para evitar los eventos adversos debido a una reducción excesiva o demasiado rápida.^{56,59}

Por otra parte, las recientes guías para el manejo de los pacientes con dislipidemia recomiendan un objetivo de LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) y/o una reducción de al menos el 50 % si no es posible este objetivo en pacientes con un riesgo muy elevado, incluyendo a aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica. En la mayoría de los pacientes con esta enfermedad arterial periférica se recomienda el empleo de estatinas u otro hipolipemiente para conseguir esos objetivos, máxime cuando algunos ensayos aleatorizados han mostrado que los pacientes que están recibiendo estatinas presentan una mejoría en la distancia de claudicación.^{60,61}

También hay estudios que han demostrado que un programa formal de ejercicios mejora tanto los síntomas como la capacidad de ejercicio en pacientes con claudicación intermitente, al aumentar el tiempo tolerable para caminar. Se recomiendan sesiones de caminata de más de 30 min, al menos tres veces a la semana, en las que el paciente camine hasta casi el máximo de dolor, al menos por seis meses. Su efecto se debe a la mejoría en la función vasodilatadora endotelial, la respuesta inflamatoria y el metabolismo músculo-esquelético que se revela en menor isquemia por mayor aporte de oxígeno.^{56,62}

B) Tratamiento farmacológico

El tratamiento antiagregante es fundamental en el paciente con enfermedad arterial periférica, ya que la trombosis arterial se desarrolla sobre lesiones ateroscleróticas vulnerables, en condiciones asociadas a flujo sanguíneo alterado y daño vascular, por lo cual los antiagregantes plaquetarios son la terapia de primera opción para la prevención de eventos aterotrombóticos.^{61,63}

Para ello, se recomienda la aspirina, la cual inhibe la función plaquetaria bloqueando irreversiblemente las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico (AA) en prostaglandina H₂ (PGH₂), precursor de PGD₂, PGE₂, PGF₂, prostaciclina (PGI₂) y tromboxano A₂ (TXA₂), por lo cual inhibe tanto la formación de TXA₂ (vasoconstrictor y proagregante), como la de PGI₂ (vasodilatador y antiagregante).^{63,64}

La aspirina inhibe la agregación al AA, colágeno y epinefrina a una dosis diaria de 75 a 325 mg. Diferentes estudios han demostrado una reducción significativa de los eventos vasculares con el empleo de aspirina, así como se recomienda su uso en pacientes con isquemia crónica, ya que aumenta el tiempo libre de dolor al caminar y el flujo sanguíneo en reposo. Los principales experiencias adversas de la aspirina son gastrointestinales (náuseas, ardor, dolor estomacal) y episodios de sangrado (fundamentalmente gastrointestinales).^{65,66}

En resumen, la aspirina se mantiene como estándar de oro de la terapia antiagregante, por su eficacia, costo y por la evidencias de más de cien estudios aleatorizados que establecen su eficacia y seguridad en la prevención de eventos aterotrombóticos.⁶⁷ Por otra parte, varios estudios han analizado los efectos de diferentes fármacos en pacientes con claudicación intermitente, como la pentoxifilina, ticlopidina, clopidogrel, naftidrofuro y el cilostazol.⁶⁸⁻⁷⁷

La pentoxifilina (200 mg/8 h) o (400 mg/8 h dosis mantenimiento) es un inhibidor de la fosfodiesterasa que disminuye la viscosidad sanguínea al aumentar la flexibilidad de los hematíes, y de esta forma, mejora el flujo sanguíneo en la microcirculación y oxigenación de los tejidos. Su mecanismo de acción se basa en aumentar la deformidad de los hematíes, aunque también reduce la viscosidad sanguínea, inhibe la agregación plaquetaria y reduce los valores de fibrinógeno.^{69,70} Su uso en pacientes con claudicación intermitente se ha asociado con una mejora significativa en la distancia al caminar y está contraindicada en pacientes con hemorragia grave o hemorragia retiniana extensa, y en el infarto de miocardio reciente. Dado que los adultos mayores son más susceptibles al efecto hipotensor y a la insuficiencia renal, se recomienda en esta población utilizar dosis menores.⁷⁰

Sin embargo, el beneficio real de este fármaco es controvertido y ha sido cuestionado en diferentes estudios. Algunos autores han descrito un beneficio tan sólo en la fase inicial del tratamiento, no modificándose la distancia de claudicación transcurridas 12 semanas de tratamiento, mientras que meta-análisis realizados han confirmado la discordancia de resultados y se ha concluido que el beneficio de la pentoxifilina en la claudicación intermitente es realmente pequeño.^{69,71} La ticlopidina es una tienopiridina que inhibe la activación plaquetaria bloqueando los receptores ADP de plaquetas e interviene con la función de la membrana plaquetaria. Disminuye la frecuencia de eventos vasculares, mejora la distancia caminada y el ITB. Es la más efectiva en mejorar distancia y mortalidad, sin embargo, es mucho más cara que la aspirina y menos segura, ya que produce neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica y púrpura trombótica trombocitopénica.^{68,72} El clopidogrel (300 - 600 mg) es otra tienopiridina que inhibe la agregación plaquetaria al ADP a las dos horas, con un máximo (40 % de inhibición) a las 6 h, estable por 48 h. Una dosis única de 50 mg/d produce una inhibición de un 12 %, y repetida por 4 - 7 d produce una inhibición mayor (50 - 70 %), similar a lo que ocurre con la aspirina.^{73,74} Al considerar el costo del tratamiento y la cantidad de datos que sustentan el uso de la aspirina, se concluyó que el clopidogrel no debe sustituirla, sino que debe reservarse para

pacientes alérgicos, intolerantes ó que bajo tratamiento sistemático con aspirina hayan sufrido eventos aterotrombóticos. Es un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención secundaria de eventos ateroscleróticos en pacientes con enfermedad arterial periférica.⁷⁴ El naftidrofuro reduce la agregación plaquetaria y eritrocitaria. Se ha observado que tiene un efecto positivo tanto sobre la distancia al caminar como sobre la calidad de vida en los pacientes con claudicación intermitente, aunque en adultos mayores hay que tener cierta precaución ya que son más sensibles al efecto hipotensor.^{70,75} El cilostazol (100 mg/12 h) es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, vasodilatador con propiedades antiagregantes que ha demostrado mejorar la distancia máxima que pueden caminar los pacientes con claudicación intermitente y la calidad de vida en esta población.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, insuficiencia cardíaca congestiva, embarazo, predisposición a hemorragias, pacientes con antecedentes de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, así como pacientes con prolongación del intervalo QTc. Sin embargo, no hay recomendaciones específicas en la población anciana.^{76,77} El cilostazol aumenta la distancia tolerable al caminar y el tiempo libre de dolor con una mejoría de la claudicación, disminuye los triglicéridos y aumenta niveles de HDL-C. Se puede utilizar asociado a aspirina o clopidogrel sin aumentar el riesgo de sangrado. Debe consumirse 30 min antes o 2 h después de la comida ya que las comidas ricas en grasa aumentan su absorción y es mejor tolerado que la pentoxifilina.⁷⁷ La pentoxifilina y el cilostazol son actualmente los únicos dos fármacos autorizados por la FDA específicamente para la claudicación intermitente.⁷⁰

La indicación de tratamiento quirúrgico (convencional o endovascular) de la enfermedad arterial periférica dependerá sobre todo de la valoración conjunta de dos aspectos fundamentales, como la situación clínica del paciente y el territorio vascular que precisa reconstrucción (Tabla 2).⁷⁸

C) Tratamiento Quirúrgico

La indicación de tratamiento quirúrgico (convencional o endovascular) de la enfermedad arterial periférica dependerá sobre todo de la valoración conjunta de dos aspectos fundamentales, como la situación clínica del paciente y el territorio vascular que precisa reconstrucción (Tabla 2).⁷⁸

Tabla 2. Indicación quirúrgica de la enfermedad arterial periférica

Estadio clínico	Sector afectado		
	Aortoiliaco	Femoropoplíteo	Femorotibial
IIb	Sí	Sí	No
III	Sí	Sí	Sí
IV	Sí	Sí	Sí

La indicación de revascularización la constituye el paciente con estadios de isquemia IIB, III y IV, debido al elevado riesgo de pérdida de extremidad que conllevan estas situaciones. En estos casos, independientemente del territorio afectado, se debe realizar algún tipo de reparación quirúrgica.⁷⁹⁻⁸²

Se puede realizar stent endovascular, utilizar trombolíticos intraarteriales (urokinasa o activador de plasminógeno recombinante) directos por catéter, angioplastia, angioplastia + braquiterapia y bypass. El procedimiento se elige según la localización de la lesión, los riesgos del paciente y del procedimiento, el tipo de coágulo, y si existe contraindicación de trombolisis. La terapia endovascular se realiza cuando la condición interfiere con la actividad laboral o estilo de vida, cuando no hay una respuesta adecuada al ejercicio y al manejo farmacológico y cuando hay isquemia aguda de la extremidad.^{79,80}

Sin embargo, en pacientes con claudicación intermitente, la actitud dependerá en gran parte del territorio que precise reconstrucción. Esto es debido a que los resultados de las intervenciones en términos de permeabilidad son diferentes según el sector reconstruido. Por ejemplo, en un paciente con claudicación intermitente por enfermedad oclusiva aortoiliaca puede contemplarse la reconstrucción de este sector de forma abierta o endovascular, con unas tasas de permeabilidad elevadas al cabo de cinco años. En el extremo opuesto del escenario estaría el paciente con enfermedad infrapoplítea en el que los resultados tardíos no hacen aconsejable una actitud intervencionista.^{80,81}

En la indicación de la intervención se debe valorar la técnica quirúrgica que precise el paciente, ya que es conocido que las cirugías de derivación femoropoplítea e infrapoplítea muestran mejores permeabilidades cuando se utiliza la vena safena que cuando es preciso implantar un conducto protésico, por ello, es poco recomendable implantar una prótesis en el sector femoropoplíteo para tratar una claudicación.⁸²

Un análisis más detallado sobrepasa los objetivos de esta reseña, por lo que puede resumirse que para las lesiones más sencillas se recomienda la cirugía endovascular, y para las más avanzadas la cirugía abierta. La indicación en las otras categorías dependerá de la valoración de las comorbilidades del paciente, los resultados del equipo quirúrgico y las preferencias de este una vez informado exhaustivamente.⁸³

Por último, la isquemia crítica de miembros inferiores es el estadio terminal de la enfermedad arterial oclusiva, con una incidencia estimada de 30 pacientes por 100000 habitantes/año y tiene un gran impacto tanto en el paciente como en su entorno a causa de la gravedad y de los factores de riesgo asociados.^{5,84}

En el 20 - 30 % de los casos de isquemia crítica no hay posibilidad de tratamiento revascularizador, por las características de las lesiones o porque ya se han agotado las distintas opciones quirúrgicas y la farmacoterapia basada en el control del dolor constituye el principal tratamiento. Sin embargo, a pesar de los tratamientos analgésicos y del control de las lesiones tróficas, la amputación de la extremidad suele ser la única opción, con tasas de pérdida de extremidad que varían entre un 70 y un 95 %.⁸⁵

En los últimos años, distintas investigaciones han establecido que es posible utilizar genoterapia, proteínas recombinantes (factores de crecimiento) o tratamiento celular para aumentar el desarrollo de vasos colaterales en los tejidos isquémicos. Sin embargo, la forma de aplicar el tratamiento (transferencia génica, implante celular, proteínas recombinantes), la dosis, la frecuencia y la vía de administración para una máxima eficacia, junto a un intervalo de seguridad óptimo, continúan en estudio.^{86,87}

El tratamiento celular consiste en la administración de células con capacidad progenitora endotelial en los tejidos isquémicos con el fin de que se diferencien y formen nuevas estructuras vasculares. Las células madre pueden definirse como células no especializadas, con capacidad para diferenciarse hacia distintos tejidos. El principal atractivo de este tratamiento reside en que las células segregan un amplio espectro de factores angiogénicos que promueven una respuesta coordinada que lleva a la formación de vasos normofuncionales lo que determina una mayor efectividad que la administración de una única proteína o que la genoterapia.^{88,89}

A pesar de estos resultados, son muchas las preguntas que se plantean, ya que no se conoce del todo el mecanismo exacto por el que estas células se diferencian para formar nuevas estructuras vasculares. De la misma forma, todavía está en estudio la necesidad de inyecciones celulares repetidas para mantener el efecto en pacientes con isquemia crítica, así como por determinar si este tratamiento celular tendrá los mismos efectos en pacientes con enfermedades vasculares de distinta etiología (inflamatoria o degenerativa).⁸⁹

En cualquier caso, el uso de células mononucleares se ve favorecido por el hecho de que tienen un margen de seguridad muy elevada para el paciente, que viene definido por el hecho de introducir células adultas y, por lo tanto, con una menor capacidad de producir procesos neoformativos en comparación con las células embrionarias. El uso de material autólogo, junto con la ausencia de manipulación genética, hace que se minimicen las posibilidades de rechazo, con lo que disminuyen las posibilidades de manifestaciones adversas al tratamiento y aumenta la seguridad de la técnica.⁹⁰

En el futuro, el manejo de la enfermedad arterial periférica podrá ir encaminado a modalidades terapéuticas que incrementen la formación y el desarrollo de nuevos vasos, con lo que se mejorará la viabilidad de los tejidos isquémicos. No obstante, se necesitarán estudios aleatorizados que determinen la verdadera fiabilidad de estos nuevos tratamientos, así como cuál es el que mejor intervalo de seguridad terapéutica que pueden ofrecer en los casos no revascularizables.

CONCLUSIONES

La enfermedad arterial periférica junto con la enfermedad coronaria y la cerebrovascular son el resultado del desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, y constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en los adultos mayores.

Su diagnóstico temprano es importante para iniciar no solo el tratamiento no farmacológico que comprende las medidas preventivas, estilos de vida saludables y el control de los factores de riesgo (tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipidemia, entre otros), sino también, el tratamiento farmacológico necesario para disminuir los síntomas y prevenir futuros eventos vasculares, para lo cual recomendando iniciar manejo antiagregante con aspirina y en aquellos casos intolerantes, alérgicos o resistentes a esta indicar clopidogrel. En cuanto al manejo del dolor, actualmente es el cilostazol el fármaco que ha demostrado tener mejores resultados, y por último, el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que así lo requieran.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ueda M. Pathology of atherothrombosis. *Drugs*. 2010;70:3-8.
2. Altman R. Antithrombotic prevention in vascular disease: bases for a new strategy in antithrombotic therapy *Thromb J*. 2007;5:11-16.
3. Ramos R, De la Rubia AM. Isquemia arterial periférica aguda y crónica. *AMF*. 2008;4:496-505.
4. Mohler ER, Jaff MR. *Peripheral arterial disease*. Philadelphia: ACP-American College of Physicians; 2008.
5. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Inter Aging*. 2007;2:645-654.
6. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120:2053-2061.
7. Colectivo de autores. *Centenarios en Cuba. Los secretos de la Longevidad*. Instituto de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED). Publicaciones Acuario. Centro Félix Varela. La Habana, Cuba, 2012.
8. *Encuesta Nacional de Envejecimiento Poblacional 2010: Principales resultados*. Oficina Nacional de Estadística. Edición 2011.
9. Vega E. *Envejecimiento en América*. Organización Panamericana de la Salud. 2010.
10. Minaberriet AD, Martin R, Dias BT. Longevidad familiar y enfermedades comunes en familias de centenarios. *Rev Panorama Cuba y Salud*. 2009; 4(1):7-12.
11. Rodríguez L. Longevidad. Genética vs. Ambiente. *Rev Cubana Alimen Nutr*. 2009; 19:S57-S58.
12. Serrano FJ, Conejero AM. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:969-982.
13. Dres G, Peach M, Griffin KG, Jones MM, Thompson RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ*. 2012;345:e5208.
14. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleve Clin J Med*. 2006;4:S8-S14.
15. Chi YW, Jaff MR. Optimal risk factors modification and medical management of the patients with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Intern*. 2008;71:475-489.
16. Muir RL, Periphan AD. Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *J Vasc Nurs*. 2009;27:26-30.
17. Levy PJ. Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease. *Clin Cornestone*. 2002; 4:1-15.
18. Bradberry JC. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, and role of antithrombotic therapy. *J Am Pharm Assoc*. 2003;44:S37-S44.
19. Lawrence A, García MD. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther*. 2006;13:II-3-II-9.
20. Lay JF, Weinberg MD, Olin JW. Peripheral arterial disease. Part I: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:405-418.
21. Merino J, Planas A, Elosua R, de Moner A, Gasol A, Contreras C, Vidal F, Clara A. Incidence and risk factors of peripheral arterial disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World J Surg*. 2010;34:1975-1979.
22. Lyden SP, Joseph D. The clinical presentation o peripheral arterial disease and guidance for early recognition . *Cleve Clin J Med*. 2006;73:S15-S21.
23. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:583-589.
24. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, Yie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factors profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;27:37-45.

25. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5:189-193.
26. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes – a review. *Diabet Med.* 2010;27:4-14.
27. Lane DA, Lip GY. Treatment of hipertensión in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Oct 7 (4) CD003075.
28. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.
29. Asfar S, Safar HA. Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature. *J Cardiovasc Surg.* 2007;48:601-605.
30. Vainas T, Stassen FR, De Graaf R, Twiss EL, Herngreen SB. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J. Vasc Surg.* 2005;42:243-251.
31. Olson KW, Treat-Jacobson D. Symptoms of peripheral arterial disease: a critical review. *J Vasc Nurs.* 2004;22:72-77.
32. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:229-234.
33. White C. Intermittent Claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-250.
34. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med.* 2006;73:S2-S7.
35. Mills JL. Lower extremity arterial disease. In: Cronenwett JL, Johnston W, *eds.* *Rutherford's Vascular Surgery.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier section 15.2010.
36. Creager MA, Libby P. Peripheral arterial disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, *eds.* *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed chap 61. Philadelphia, Pa: Saunders; 2011;.
37. Mukherjee D, Eagle K. The importance of early diagnosis and treatment on peripheral arterial disease: insights from the PARNERS and REACH registries. *Curr Vas Pharmacol.* 2010;8:293-300.
38. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;26:131-141.
39. Mukherjee D, Cho L. Peripheral arterial disease: considerations in risks, diagnosis, y treatment. *J Natl Med Assoc.* 2009;101:999-1008.
40. Aronow H. Peripheral arterial disease in the elderly: recognition and management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:353-364.
41. Sontheimer DL. Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2006;73:1971-1976.
42. Arain FA, Cooper LT. Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:944-950.
43. Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchiffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ.* 2012;345:e5208
44. Olin JW, Sealove BA. Peripheral arterial disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:678-692.
45. Tahir HK, Falabat AF, Khusrow N. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4:101-106.
46. Klein S, Hage JJ. Measurement, calculation, and normal range of the ankle-arm index: a bibliometric analysis and recommendation for standardization. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:282-292.
47. Potier L, Khalil C, Mohammadi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:110-116.
48. Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, Lacroix P, Clément JP, Preux PM. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis.* 2011;216:251-257.
49. Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FG. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Vasc Med.* 2009;14:51-61.
50. Ferreira AC, Macedo FY. A review of simple, non-invasive means of assessing peripheral arterial disease and implications for medical management. *Ann Med.* 2010;42:139-150.
51. Begelman SM, Jaff MR. Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2006;73:S22-S29.

52. Tang GL, Chin J, Kibbe MR. Advances in diagnostic imaging for Peripheral arterial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:1447-1455.
53. Owen AR, Rodeti GH. Peripheral arterial disease: the evolving role of non-invasive imaging. *Postgrad Med J.* 2011;87:189-198.
54. Collin R, Cranny G, Burch J, Aguiar R, Craig D, Wright K. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-189.
55. Chan D, Anderson ME, Dolmactch BL. Imaging evaluation of low extremity infrainguinal disease: role of the non invasive vascular laboratory, computed tomography angiography, and magnetic resonance angiography. *Tech Vasc Intern Radiol.* 2010;13:11-22.
56. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:S1-S75.
57. Kod IM, Hirsch AT. Effectiveness of smoking cessation program for peripheral arterial disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:2105-2112.
58. Escobar C, Blanes I, Ruiz A, Vinuesa D, Montero M, Rodríguez M. Prevalence and clinical profile and management of peripheral arterial disease in elderly patients with diabetes. *Eur J Intern Med.* 2011;22:275-281.
59. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Cauleld MJ. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-2158.
60. Augg PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Oct 17(4) CD000123.
61. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard- Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:463-474.
62. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Oct 8(4) CD00990.
63. Lipsitz EC, Kim S. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Disease. *Cardiol Clin.* 2008;26:289-298.
64. Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, Robless P, Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. Issue 11. Art No.CD001272.
65. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med.* 2007;261:276-284.
66. Sanmuganathan y P, Ghahramani P, Jackson P, Ramsay L. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-1860.
67. Manson SC, Benedict A, Pan F, Wittrup-Jensen KU, Fendrick AM. Potential economic impact of increasing low dose aspirin usage on CVD in the US. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2365-2373.
68. Shamoun F, Sural N, Abela G. Peripheral arterial disease: therapeutic advances. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:539-553.
69. Salhiyyah K, Sennayake E, Abdel-Hade M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Jan 18 (1) CD005262.
70. Jacoby D, Mohler ER. Drug treatment of intermittent claudication. *Drug.* 2004;64:1657-1670.
71. Charansonney OL, Spriet A. Pentoxifylline and intermittent claudication: critical analysis of clinical trials. *Therapie.* 2005;50:73-78
72. Hackam DG, Eikelboom JW. Antithrombotic treatment for peripheral arterial disease. *Heart.* 2007; 93:303-308
73. Nayak KR, Cavendish JJ. Risk reduction with clopidogrel in the management of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:289-297.
74. Mohlen ER. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is this best therapy aspirin, clopidogrel or both?. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:S1-S6.
75. De Backer T, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ.* 2009;338:603-610.
76. Falconer TM, Eikelboom JW, Hankey GJ, Norman PE. Management of peripheral arterial disease in the elderly: focus on cilostazol. *Clin Interv Aging.* 2008;3:17-23.
77. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2009;49:1226-1234.
78. Rice TW, Lumsden AB. Optimal medical management of peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40:312-327.

79. Allagaband S, Kirvaitis R, Jan F, Bajwa T. Endovascular treatment of peripheral arterial disease. *Curr Probl Cardiol.* 2009;34:359-476.
80. Almhammed A, Bhatt DL. Confirmatory management of peripheral arterial disease: endovascular and surgical management. *Cleve Clin J Med.* 2006;73:545-551.
81. Urasawa K, Sato K, Koshida R, Honma Y. Endovascular therapies for peripheral arterial disease. *Nihon Rinsho.* 2011;69:318-322.
82. Gevonemus AR, Peña CS. Endovascular treatment of femoral-popliteal disease. *Semin Intervent Radiol.* 2009;26:303-314.
83. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2011;124:2020-2045.
84. Escobar C, Barrios V, Manzano L. Relevancia de la enfermedad arterial periférica en sujetos de edad avanzada. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2012; 29:14-21.
85. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33:S5-S75.
86. Lara R, Lozano P, Cordibis J. Nuevos tratamientos de la enfermedad arterial periférica oclusiva no revascularizable: angiogenesis terapéutica. *Med Clin.* 2008; 131:665-669.
87. Rowlands TE, Donnelly R. Medical therapy for intermittent claudication. *Eur J Endovasc Surg.* 2007; 34:314-321.
88. Simons M. Angiogenesis. Where do we stand now? *Circulation.* 2005; 111:1556-1566.
89. Weissman IL, Baltimore D. Disappearing stem cells, disappearing science. *Science.* 2007; 292:601-607.
90. Kawamura A, Horie T, Tsuda I, Ikeda A, Egawa H, Imamura E, et al. Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. *Ther Apher Dial.* 2005; 9:59-63.