

Dolor isquémico y enfermedad vascular periférica en el paciente con diabetes

A. PÉREZ

RESUMEN

La enfermedad vascular periférica (EVP) es una manifestación frecuente de la arteriosclerosis y se asocia a un riesgo importante de muerte, principalmente por enfermedad cardiovascular, y una reducción marcada de la calidad de vida. El consumo de tabaco y la diabetes son los principales factores de riesgo, pero la dislipemia, hipertensión e hiperhomocisteinemia también son factores de riesgo importantes. El síntoma más frecuente de la EVP es la claudicación intermitente, estando presente en aproximadamente el 40% de los pacientes sintomáticos. La progresión de la EVP puede llevar a la isquemia crítica y una pequeña proporción requerirán amputación. Los objetivos del tratamiento de la EVP incluyen la mejora del estado funcional del sujeto, reducir o eliminar los síntomas de isquemia, y prevenir la progresión de la enfermedad. La práctica de ejercicio físico y la modificación agresiva de los factores de riesgo representan las piedras angulares del tratamiento. Los fármacos antiagregantes reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares. El ejercicio aumenta la distancia máxima caminada y la distancia sin dolor, y el cilostazol (un nuevo fármaco) reduce los síntomas de claudicación. Cuando el tratamiento médico falla, la movilidad del paciente está muy limitada por la claudicación o si existe isquemia crítica, deben considerarse las intervenciones de revascularización. Los pacientes con dolor en reposo deben recibir la analgesia necesaria. La preservación de la extremidad es el objetivo en la mayoría de pacien-

Servicio Endocrinología
Hospital Sant Pau
Barcelona

SUMMARY

Peripheral vascular disease (PVD) is a common manifestation of atherosclerosis and is associated with a substantial risk of death, predominantly from cardiovascular disease, and a marked reduction in quality of life. Smoking and diabetes are the most significant risk factors, but dyslipidemia, hypertension and hyperhomocysteinemia are also important risk factors. The most frequent symptom of PVD is intermittent claudication, being present in approximately 40% of symptomatic patients. Progression of PVD can result in critical limb ischemia and a small proportion requiring amputation. Treatment of PVD is aimed at improving functional status, reducing or eliminating ischemic symptoms and preventing disease progression. Exercise increased maximal and free of pain walking distance, and cilostazol (a new drug) reduces claudication symptoms. Revascularization procedures should be considered if medical treatment fails if the patient's mobility is severely limited by claudication or if there is critical limb ischemia. Patients with ischemic rest pain should be given pain medication as necessary. Revascularization is cost-effective and results in less perioperative morbidity than amputation, and limb preservation should be the goal in most patients with critical limb ischemia.

Dirección para correspondencia:

Dr. Antonio Pérez Pérez
Servicio de Endocrinología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona

tes con isquemia crítica y la revascularización es superior a la amputación en relación con la morbilidad perioperatoria y el costo-efectividad.

Palabras clave: Enfermedad vascular periférica. Diabetes mellitus. Dolor isquémico. Claudicación intermitente. Isquemia crítica. Tratamiento médico.

Key words: Peripheral vascular disease. Diabetes mellitus. Ischemic pain. Intermittent claudication. Critical limb ischemia. Medical treatment.

INTRODUCCIÓN

El dolor isquémico (claudicación intermitente o dolor en reposo) constituye el síntoma más común de la enfermedad vascular periférica (EVP) en los pacientes con y sin diabetes mellitus. El término EVP hace referencia a la arteriopatía de las extremidades, aunque la afectación de las arterias de las extremidades inferiores es mucho más frecuente que las de las superiores. Constituye la causa más frecuente de obstrucción arterial de las extremidades inferiores y su repercusión sociosanitaria es importante, ya que afecta la calidad de vida por las limitaciones a la deambulación y realización de las actividades socio-laborales que condiciona el dolor y, también, por el incremento considerable del riesgo de amputación y de muerte.

IMPORTANCIA DE LA EVP

La EVP, en general, se percibe como menos grave que la enfermedad coronaria y cerebrovascular, pero la incidencia en la población general es similar y es, por tanto, un indicador de arteriosclerosis difusa. Dependiendo de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas utilizadas, el 30-90% de los pacientes con EVP tienen enfermedad coronaria y el 50-75% enfermedad cerebrovascular¹⁻³. La mortalidad de los pacientes con EVP es 2-4 veces mayor y las tasas de mortalidad en los pacientes con claudicación intermitente a los 5, 10 y 15 años es del 30, 50 y 70%, respectivamente, siendo las causas cardiovasculares responsables del 70-80% de las muertes^{2,3}.

La prevalencia varía ampliamente entre diferentes estudios, siendo uno de los principales motivos la diversidad de criterios utilizados, desde la ausencia de pulsos distales hasta métodos invasivos^{3,4}. La prevalencia de claudicación intermitente se sitúa entre el 1 y el 1,5% en la población de menos de 50 años, y aumenta hasta el 5-6% en los grupos

de mayor edad^{3,4}. La prevalencia es inferior en las mujeres, que suelen manifestar claudicación intermitente unos 10 años más tarde que los hombres y la incidencia se iguala a partir de los 65 años.

En los pacientes con diabetes el proceso arteriosclerótico es similar, pero existen diferencias clínicas importantes (Tabla 1). No existen diferencias entre sexos y la prevalencia de claudicación intermitente es hasta 5 veces superior a la de la población no diabética. En el estudio de Framingham la incidencia de claudicación intermitente, después de 20 años de seguimiento, fue del 12,6% por año, mientras que en la población no diabética fue del 3,3%⁵. Utilizando como criterios la ausencia de pulsos distales, gangrena previa o amputaciones, o bien índices tobillo-brazo inferiores a 0,9, la prevalencia está en torno al 20% en los pacientes con diabetes tipo 2 y en torno al 10% en los pacientes con diabetes tipo 1⁶. En el estudio UKPDS⁷, la prevalencia en el momento del diagnóstico fue del 1,2% y a los 18 años de seguimiento del 12,5%, definiendo la EVP como la presencia de 2 o más de los siguientes: índice tobillo-brazo < 0,8, ausencia de pulsos pedios y tibiales posteriores en al menos un pie y claudicación intermitente.

FACTORES DE RIESGO DE LA EVP

La susceptibilidad al proceso arteriosclerótico no parece ser uniforme en los diferentes territorios vasculares y, de hecho, se han observado diferencias considerables entre las placas arterioscleróticas iniciales y su extensión a nivel de aorta y coronarias respecto a las arterias cerebrales. Estas diferencias pueden deberse, entre otros posibles mecanismos, a diferencias estructurales de la pared arterial y a diferentes sensibilidades para los diferentes factores de riesgo. En este sentido, existen diversos hallazgos que indican que los diferentes factores de riesgo cardiovascular se asocian con el predominio y ocasionalmente con la afectación exclusiva de un terri-

Tabla 1. Diferencia de la EVP en los pacientes con y sin diabetes mellitus

	Pacientes con diabetes	Pacientes sin diabetes
Clínica	Más frecuente Pacientes más jóvenes Evolución más rápida	Menos frecuente Pacientes de más edad Evolución más lenta
Hombre/mujer	Hombre = mujer	Hombre > mujer
Oclusión	Multisegmentaria	Segmento único
Vasos adyacentes a la oclusión	Afectados	No afectados
Vasos colaterales	Afectados	En general normales
Extremidades inferiores	Afectación bilateral	Afectación unilateral
Vasos afectados	Arteria tibial Arteria peronea Vasos pequeños Arteriolas	Arteria aorta Arteria ilíaca Arteria femoral

torio vascular específico. En el caso de la EVP, el consumo de tabaco y la diabetes mellitus parecen ser los factores de riesgo que mayor papel desempeñan en el desarrollo de la enfermedad^{1,3,9}. Por otra parte, la topografía de la lesión en la EVP también parece estar influenciada por los factores de riesgo. Así, mientras en los fumadores predominan las lesiones aortoiliacas, en los pacientes con diabetes mellitus y/o síndrome metabólico es mucho más frecuente la afectación del sector femoropoplíteo y troncos tibio-peroneales, las lesiones son multisegmentarias y bilaterales y la circulación colateral es escasa¹⁰.

El consumo de tabaco se considera el factor de riesgo de mayor relevancia para el desarrollo de EVP y el efecto en este territorio parece ser superior que el ejercido en el coronario^{2,11,12}. El tabaquismo incrementa el riesgo de EVP 3-9 veces, dependiendo de la edad y sexo, y más del 90% de los pacientes con claudicación intermitente son o han sido fumadores. Así mismo, el tabaco también es el factor más significativo en la progresión de la enfermedad, siendo el riesgo de amputación 3 veces superior y la mortalidad a los 5 años del 40-50% en los sujetos que continúan fumando¹¹.

La hipertensión arterial también incrementa el riesgo de EVP y se ha asociado con el desarrollo de enfermedad grave^{13,14}. En el estudio de Framingham, tras 26 años de seguimiento, la hipertensión arterial sistólica se asoció con un riesgo 3 veces superior de padecer EVP.

En estudios caso-control y prospectivos se ha demostrado relación entre las alteraciones lipídicas y el desarrollo de EVP^{9,15-20}. Las alteraciones características del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2 (aumento de los triglicéridos y de las VLDL e LDL, y la disminución del cHDL) son las más frecuentemente relacionadas con la EVP, mientras que la relación con el cLDL es más controvertida. Así mismo, los datos de los estudios de intervención con hipolipemiantes sobre la regresión de la arteriosclerosis periférica confirman que la VLDL elevada y el cHDL bajo son los parámetros lipídicos que mejor se correlacionan con la arteriosclerosis de las extremidades inferiores. Más recientemente, los niveles elevados de la lipoproteína (a) y los de la apolipoproteína B se consideran factores de riesgo de arteriosclerosis precoz en las extremidades inferiores.

La hiperhomocisteinemia moderada y diversas alteraciones de la hemostasia (principalmente fibrinógeno, PAI-1), también se han relacionado con mayor riesgo de EVP²¹⁻²⁴.

Como ya se ha indicado, la prevalencia de EVP está incrementada en los pacientes con diabetes y el proceso arteriosclerótico es más precoz y progresa más rápidamente^{1,3,7,13}. Datos recientes del estudio UKPDS⁷ muestran que, en los pacientes con diabetes tipo 2, la hiperglucemia (HbA1c), el consumo de tabaco, la hipertensión sistólica, el cHDL bajo y la presencia de enfermedad cardiovascular son facto-

res de riesgo independientes para el desarrollo de EVP. En este estudio, el consumo de tabaco fue el factor de riesgo más importante y, por cada punto que aumenta la HbA1c, se estimó un incremento del 28% en el riesgo de EVP, que es superior que el estimado para el infarto de miocardio. Por tanto, aunque no existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia, la reducción de estos factores de riesgo es posiblemente la medida más eficaz para prevenir la EVP y las complicaciones derivadas y asociadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obstrucción arteriosclerótica de las arterias de las extremidades inferiores puede permanecer asintomática muchos años. Se considera que aproximadamente el 50% de los pacientes de más de 55 años con EVP están libres de síntomas²⁵. En los pacientes con sintomatología, los síntomas y signos son múltiples y generalmente evolutivamente progresivos en cuanto a la gravedad (Tabla 2). Los síntomas aparecen cuando el grado de obstrucción origina deterioro hemodinámico, primero generalmente con el ejercicio (claudicación intermitente) y finalmente también en reposo (dolor en reposo, lesiones cutáneas).

La **claudicación intermitente** es la forma de presentación más frecuente de la EVP en pacientes con y sin diabetes y está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes sintomáticos²⁵. Se define como la sensación de dolor, cansancio, debilidad y calambres musculares que se experimentan durante la marcha y es causada por la isquemia del músculo en ejercicio. Son características de la claudicación intermitente: 1) la distancia a la que se produce la

claudicación suele ser constante, se acorta al caminar cuesta arriba y al andar más rápido (reflejando la estrecha relación con la cantidad de trabajo realizado), cuando hace frío o tras una comida copiosa; 2) el rápido alivio del dolor al dejar de caminar (menos de 5 min), incluso permaneciendo de pie. Los grupos musculares afectados están condicionados por el nivel segmentario de lesión arterial. Así, la claudicación glútea y/o de los muslos es secundaria a estenosis u obstrucción aortoiliaca y puede asociarse a disfunción eréctil, mientras que las lesiones a nivel femoropoplíteo y troncos tibio-peroneales condicionan claudicación gemelar y, de forma excepcional por la escasa masa muscular, en los músculos del pie (claudicación plantar). La claudicación intermitente se suele reconocer fácilmente mediante el interrogatorio del paciente, pero debe diferenciarse de otros procesos no vasculares que producen dolor en las extremidades al caminar, como la artrosis, dolores musculares, radiculopatías o estenosis del canal raquídeo, que como rasgo diferencial no se suelen agravar e incluso mejoran al progresar la deambulación. Los pacientes con "claudicación neurológica" secundaria a la compresión en la columna (p. ej.: estenosis del canal raquídeo), presentan un ciclo "ejercicio-dolor-reposo-alivio", pero el incremento del dolor es mayor al caminar cuesta abajo que cuesta arriba y el dolor tarda en desaparecer más de 5 min y hay un cierto alivio al inclinarse hacia delante. En el 25% de los pacientes la claudicación intermitente empeora y aproximadamente el 5% sufren una amputación a los 5 años²⁶.

La sensación de frialdad es frecuente tanto en los pacientes con neuropatía periférica como en los pacientes con EVP, pero en éstos el pie está frío y en aquellos no.

El **dolor en reposo** afecta al 5-10% de los pacientes con EVP sintomática²⁵ y el riesgo de amputación es importante²⁷. Aparece al progresar la isquemia y traduce una situación fisiopatológica en la que el aporte de sangre a las partes acras de la extremidad afectada desciende por debajo del umbral crítico necesario para salvaguardar la integridad de los tejidos; es decir, que la presión parcial de oxígeno es insuficiente aun en ausencia del más mínimo ejercicio. Generalmente afecta a los dedos de los pies y al talón en la posición de decúbito supino. Tiene fases de exacerbación, que coinciden con el descanso nocturno, y está en relación con la posición de decúbito supino y, sobre todo, con la disminución de la presión arterial, que comporta un deterioro de la perfusión de las extremidades

Tabla 2. Signos y síntomas de la EVP

- Claudicación intermitente
- Pie frío
- Dolor en reposo
- Dolor en reposo que mejora con el declive
- Palidez con la elevación del pie
- Retraso del llenado venoso tras la elevación del pie
- Eritema con el declive
- Atrofia de la piel y fanereas
- Engrosamiento de las uñas y onicomycosis
- Úlceras y gangrena

inferiores. La elevación del pie y el calor también lo empeoran. Mejora, al menos temporalmente, con la bipedestación, la sedestación, al caminar y al dejar colgar la pierna, ya que aumenta la presión hidrostática y mejora la perfusión de las extremidades. Por el alivio que les comporta, los pacientes suelen dormir sentados en una silla y es frecuente la aparición de edema, que acaba complicando la situación de isquemia. Es característica la aparición constante, todas las noches, a diferencia del dolor neuropático, que suele ser intermitente, mejora al caminar y es más resistente al cambio de posición. Como consecuencia de la pérdida de sensibilidad, los pacientes con diabetes pueden tener isquemia sin síntomas, hasta el punto de desarrollar necrosis sin dolor.

La palidez del pie con la elevación y el retraso del relleno capilar constituyen otros signos de isquemia. La piel suele ser fina, atrófica y fría, con pérdida del vello de los dedos y del dorso del pie, engrosamiento de las uñas y frecuentemente onicomicosis.

Las **lesiones cutáneas** de isquemia crónica se desarrollan espontáneamente en la parte más distal de los dedos o en el talón, o se inducen por traumatismos menores, sobre todo en zonas de presión. No suelen remitir espontáneamente, sino que tienden a crecer formando áreas de necrosis y gangrena. Excepto en presencia de neuropatía periférica, las lesiones isquémicas son muy dolorosas. La piel perilesional suele ser eritematosa por la vasodilatación capilar refleja que, a diferencia de la celulitis y/o linfangitis, desaparece al levantar el pie y reaparece con el declive.

Clásicamente, la gravedad clínica de la EVP se ha clasificado en los estadios de Fontaine: estadio 1 o enfermedad asintomática, estadio 2 o claudicación intermitente, estadio 3 cuando existe dolor isquémico en reposo, y estadio 4 cuando existen lesiones cutáneas o gangrena. Más recientemente, basándose en criterios clínicos y hemodinámicos, se han establecido los siguientes conceptos: 1) isquemia crónica funcional, que hace referencia a la claudicación intermitente; 2) isquemia crónica subcrítica, que engloba los pacientes con dolor en reposo o úlcera pero que no cumplen los criterios de isquemia crítica, y 3) isquemia crónica crítica, que implica la asociación de dolor en reposo isquémico persistente y recurrente que requiere analgesia regular más de 2 semanas, o úlcera o gangrena en el pie o en los dedos del pie con presión sistólica en el tobillo de ≤ 50 mmHg y/o presión sistólica en el dedo ≤ 30 mmHg²⁸.

DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes con diabetes deben tener un examen de la situación vascular en las extremidades inferiores al menos 1 vez al año y, en aquellos con EVP, más frecuente²⁹. El diagnóstico de la EVP y su estadio clínico se basa en la anamnesis, el examen físico que debe incluir la valoración de los pulsos (pedios, tibiales posteriores, poplíteos y femorales), soplos femorales, asimetría de temperatura y coloración, y la repleción capilovenosa. Un tiempo de llenado venoso entre 15-25 s indica isquemia moderada y >15 s isquemia grave. En los pacientes con EVP y especialmente en aquellos con diabetes, los signos físicos no están siempre estrechamente relacionados con la extensión y la intensidad del proceso arteriosclerótico, por lo que la valoración debe incluir el examen funcional hemodinámico. La información derivada de la exploración basada en el método doppler (índices tensionales, índice de pulsatilidad y claudicometría) y en el método pletismográfico, permiten realizar una valoración correcta de la situación de perfusión arterial con una fiabilidad cercana al 100%. En condiciones normales, la presión obtenida en el tobillo es igual o discretamente superior a la del brazo. Índices tobillo/brazo inferiores a 0,9 indican la existencia de afectación arterial y los menores de 0,3 o presiones sistólicas inferiores a 50 mmHg reflejan isquemias graves. En los pacientes con disminución de la compresibilidad de los vasos arteriales debido a la calcificación de la media genera una elevación falsa de las presiones sistólicas. Esta situación es más frecuente en el paciente con diabetes y su detección es fácil en los sujetos con índices tobillo/brazo muy elevados, pero muy difícil cuando las presiones son falsamente normales o ligeramente disminuidas. Mediante el uso del doppler se puede determinar la existencia y dirección del flujo de las arterias pedia y tibial posterior. El índice de pulsabilidad y el intervalo de progresión se modificará con la presencia de lesiones estenosantes en sectores proximales. Las curvas normales en las arterias del pie suelen ser trifásicas, mientras que una curva bifásica sugiere una isquemia de mediana intensidad y una monofásica una oclusión grave. El eco-doppler es una técnica que combina la ecografía con el análisis doppler para localizar y determinar estenosis significativas y oclusiones. Puede ser un buen instrumento para detectar lesiones estenosantes aortoiliacas y femoropoplíteas, siendo un correcto complemento a los índices de presiones

segmentarias. La pletismografía digital da información cualitativa de la circulación arterial troncular y arteriolar. Para ello, se coloca un anillo sensor de los cambios de volumen alrededor de la zona que deseamos estudiar (dedos).

La angiografía es una técnica invasiva que aporta información anatómica detallada y que, por tanto, debe indicarse únicamente cuando se considera la posibilidad de realizar un procedimiento quirúrgico de revascularización.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EVP debe centrarse fundamentalmente en el retraso del proceso arteriosclerótico, en la reducción de los síntomas isquémicos y la prevención del desarrollo de úlceras y de la amputación. Para la mayoría de pacientes la actuación prioritaria es la modificación agresiva de los factores de riesgo asociados con la progresión de la arteriosclerosis y sus complicaciones, mediante la utilización de medidas higienico-dietéticas y farmacológicas. La instauración de estas medidas terapéuticas conservadoras también permite mejorar e incluso revertir los síntomas de la isquemia en la mayor parte de los pacientes, pero en los pacientes con claudicación intermitente invalidante o isquemia crítica el mejor tratamiento es eliminar o reducir la obstrucción mediante una intervención quirúrgica de revascularización. En la figura 1 se muestra un esquema para la evaluación y tratamiento de la EVP.

PREVENCIÓN DE LA EVP Y COMPLICACIONES

La reducción de los factores de riesgo implicados en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis constituye todavía la piedra angular en la prevención tanto primaria como secundaria de la EVP. En la actualidad existen suficientes evidencias, tanto experimentales como clínicas, acerca de la eficacia de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, en pacientes no diabéticos y con diabetes, mediante el tratamiento de los diferentes factores de riesgo, especialmente las alteraciones lipídicas y la hipertensión arterial. La información

sobre la eficacia de la modificación de los factores de riesgo para la prevención de la EVP y sus secuelas son muy escasas y se limitan al abandono del consumo de tabaco y al control de la dislipemia. No obstante, aunque tampoco existen razones para pensar que la prevención o modificación de los factores de riesgo no sea eficaz para alterar la historia natural y las secuelas de la EVP, tal como ocurre en otras formas clínicas de la arteriosclerosis, la relevancia que puede tener el control de cada factor de riesgo puede ser diferente para cada territorio vascular⁷.

Por tratarse de pacientes con diabetes, cuyo riesgo cardiovascular es equivalente al de la enfermedad coronaria, los objetivos, tanto en prevención primaria como secundaria de la EVP, serán los de la prevención secundaria (Fig. 1)^{7,29,30}. La obtención de estos objetivos es difícil y, por tanto, deberán utilizarse las diferentes medidas terapéuticas disponibles de forma escalonada, considerando la eficacia sobre los diferentes factores de riesgo y el cociente riesgo/beneficio.

MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

En general, cualquier modificación del estilo de vida que reduzca los factores de riesgo de la EVP es beneficiosa. Por tanto, se consideran elementos terapéuticos cruciales y deben utilizarse todos los recursos para conseguir el abandono del consumo de tabaco, modificar la dieta y realizar ejercicio físico.

Abandono del consumo de tabaco: reduce la progresión de la EVP y aumenta la supervivencia, reduciendo la mortalidad cardiovascular³¹⁻³³.

Modificaciones de la dieta: constituye un elemento imprescindible para reducir el peso y contribuye al control de la hiperglucemia, dislipemia e hipertensión arterial. Las recomendaciones fundamentales son la adecuación del aporte calórico y la reducción de la grasa saturada a menos del 10% del aporte calórico total^{29,30}.

Ejercicio físico: además de los efectos claramente beneficiosos sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia, obesidad, hipertensión arterial...) y la reducción de la mortalidad cardiovascular, la práctica regular de ejercicio físico incrementa la distancia de claudicación³³⁻³⁹. Por todo ello, se considera uno de los elementos terapéuticos de mayor relevancia en los pacientes con EVP.

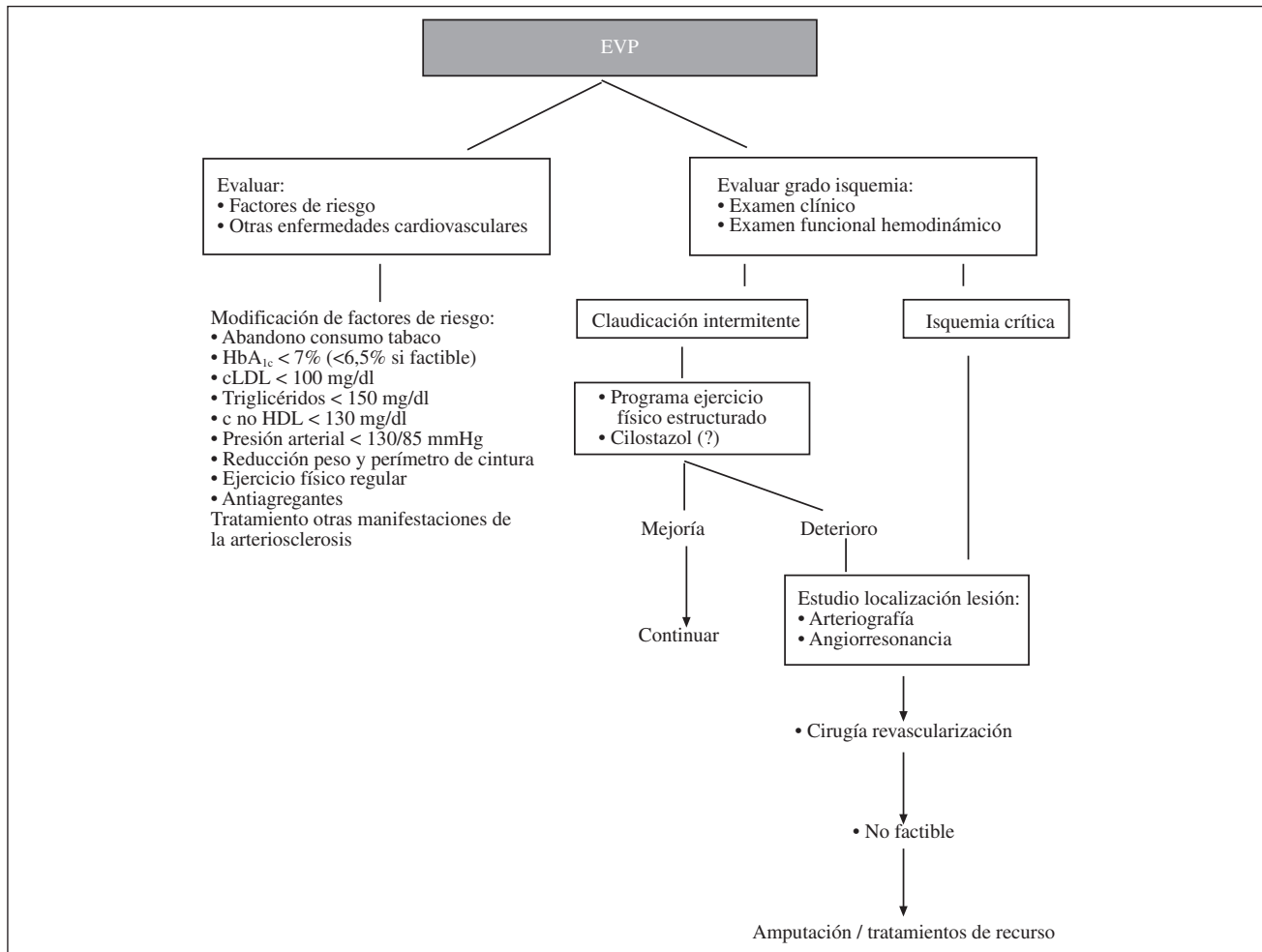


Figura 1. Evaluación y tratamiento de los pacientes con EVP.

Tratamiento farmacológico

Agentes hipoglucemiantes: aunque no existen datos definitivos sobre la eficacia de la mejoría del control glucémico sobre la evolución de la EVP, los datos epidemiológicos y la tendencia a la protección observada con la reducción de 0,9% de la HbA1c en el estudio UKPDS apoyan la obtención del mejor control glucémico posible⁴⁰. Por tanto, cuando las medidas higienicodietéticas no consiguen los objetivos de control glucémico adecuados, es necesario iniciar tratamiento farmacológico con agentes orales y/o insulina. No se dispone en la actualidad de datos sobre la eficacia comparada de los diferentes agentes hipoglucemiantes sobre la evolución de la EVP, por lo que la elección debe basarse en otros aspectos relacionados con las características de la diabetes y del paciente.

Agentes hipolipemiantes: como ya se ha indicado, la corrección de las alteraciones lipoproteicas con

fármacos hipolipemiantes reduce la progresión de todas las manifestaciones de la arteriosclerosis, incluida la EVP, y la supervivencia⁴¹⁻⁴³. En los pacientes con diabetes, con o sin enfermedad cardiovascular, debe iniciarse tratamiento con fármacos hipolipemiantes cuando con las medidas higienicodietéticas no se consiguen los objetivos propuestos (Fig. 1). La elección del fármaco, fundamentalmente estatina o fibrato, vendrá determinada por el perfil lipídico.

Agentes hipotensores: no existen datos sobre si el tratamiento de la hipertensión modifica la progresión de la EVP, pero las evidencias epidemiológicas y la eficacia ampliamente demostrada sobre otras manifestaciones de la arteriosclerosis apoyan las recomendaciones actuales de control de la presión arterial¹⁴. Los efectos desfavorables sobre la EVP tradicionalmente atribuidos a los betabloqueantes no parecen confirmarse excepto en los pacientes con afectación más grave⁴⁴.

Agentes antiagregantes: los fármacos antiagregantes, fundamentalmente el ácido acetilsalicílico, pero también la ticlopidina y el clopidogrel, tienen efectos favorables sobre la reducción de eventos en los pacientes con enfermedad cardiovascular, así como sobre la permeabilidad tras intervenciones de revascularización y la prevención de complicaciones trombóticas de la EVP^{45,46}.

Tratamiento de la claudicación intermitente

Ejercicio físico: el ejercicio físico mejora la distancia de claudicación aproximadamente en un 150%, la distancia máxima caminada en un 122%^{38,39} y puede ser tan eficaz como la intervención mediante *bypass* y la angioplastia^{47,48}. Aunque se han propuesto diversos mecanismos para explicar los efectos beneficiosos del ejercicio (redistribución del flujo, extracción aumentada de oxígeno, mejoría de la función endotelial, etc.), no existen datos concluyentes sobre ninguno de ellos.

Tratamiento farmacológico: se han utilizado diversos tratamientos farmacológicos para mejorar la claudicación intermitente; sin embargo, aún existe escepticismo acerca de la utilidad real de la mayoría de ellos⁴.

Pentoxifilina: aunque los ensayos clínicos iniciales mostraron un aumento de la distancia de claudicación con el tratamiento con pentoxifilina, en los más recientes^{33,49} no existe mejoría o es mínima.

Cilostazol: tiene propiedades antiagregantes, mejora la vasodilatación, aumenta el c-HDL y reduce los triglicéridos^{4,50}. En los estudios de los que se dispone, mejora la distancia de claudicación un 41%⁵¹, pero no se conoce el mecanismo por el que consigue este efecto. Fue aprobado por la FDA en 1999, pero en España no está disponible.

Otros: existen otras sustancias actualmente en estudio que han mostrado una eficacia modesta en los pacientes con claudicación intermitente: prostaglandinas, levocarnitina y propionil levocarnitina, factores angiogénicos, etc.⁴

TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA CRÍTICA

Las medidas terapéuticas iniciales para los pacientes con dolor en reposo es la utilización de la medicación necesaria para eliminar el dolor, corregir cualquier causa sistémica que reduzca el flujo sanguíneo (insuficiencia cardíaca, hipotensión, etc.), investigar

la presencia de infección y tratarla de forma adecuada con antibióticos y/o desbridamiento quirúrgico, mantener un control glucémico adecuado y otras intervenciones para mejorar la situación clínica general del paciente.

Aunque existen ensayos clínicos con prostaglandinas que demuestran aumento de la curación de las úlceras, alivio del dolor en reposo y reducción de las amputaciones^{52,53}, actualmente se considera que el tratamiento farmacológico disponible no aporta un beneficio terapéutico consistente y su uso no debe retrasar la revascularización quirúrgica. Por tanto, una vez instauradas las medidas terapéuticas conservadoras iniciales, deberá plantearse con mayor o menor urgencia la realización de cirugía de revascularización con el objetivo de preservar la extremidad. Por las características de las lesiones en los pacientes con diabetes (afectación preferente del sector femoropoplíteotibial y polisegmentariedad de la lesión), la técnica quirúrgica de elección es el *bypass* distal con vena safena. El desarrollo de la cirugía arterial distal está suponiendo una franca disminución de las amputaciones mayores en los pacientes con diabetes. Además, respecto a la amputación, la preservación de la extremidad mediante cirugía de revascularización, mejora la calidad de vida, conlleva menor morbimortalidad perioperatoria y mejor relación coste/eficacia⁵⁴. En aquellos pacientes con persistencia del dolor o evolución tórpida de la lesión, la cirugía debe realizarse lo antes posible, mientras que en los pacientes con isquemia crítica estable o lentamente progresiva puede demorarse, ya que el riesgo de la pérdida de la extremidad no es inminente. La factibilidad de la revascularización y el tipo de intervención vendrá determinada por los hallazgos del estudio angiográfico.

Si la revascularización no es viable o fracasa, o bien cuando la necrosis es extensa, en la mayoría de ocasiones la extremidad afecta está abocada a la amputación y deberá establecerse el nivel fiable de la misma. Sin embargo, en un limitado número de casos que cumplen criterios de isquemia crítica, pero con progresión lenta y en ausencia de lesión necrótica, pueden estar indicadas terapias de recurso que tienen como finalidad eliminar el dolor. La electroestimulación medular ha sido propuesta en estos pacientes para tratar el dolor y para prevenir la amputación. Sin embargo, no existen estudios clínicos que confirmen que la electroestimulación medular sea cuantitativamente efectiva en estos aspectos. Un reciente ensayo clínico multicéntrico, en el que 120 pacientes con isquemia crítica fueron aleatorizados a tratamiento médico vs tratamiento

médico más electroestimulación medular, mostró que la electroestimulación adicional al tratamiento médico no previene la amputación y tampoco mejora la calidad de vida ni el dolor, aunque reduce la utilización de analgésicos^{55,56}. Estos hechos y su considerable costo económico obliga a realizar la indicación de la electroestimulación medular con criterio muy restringido y únicamente en pacientes con imposibilidad de cirugía revascularizadora, sintomatología de isquemia crítica persistente > 3 semanas y ausencia de lesiones ulcerosas mayores de 3 cm².

BIBLIOGRAFÍA

- Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-6.
- Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt.2):93-101.
- Boyko EJ, Smith NL, Ahromi J. Epidemiology of peripheral vascular disease. En: *Diabetes and Cardiovascular disease*. Johnstone MT, Veves A (eds). Totowa, New Jersey: Human press 2001:329-42.
- Hiatt WR. Drug Therapy: medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- Walters D, Gatling W, Mulle M, Hill R. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabet Med* 1992;9:710-5.
- Adler AM, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
- Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H., Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
- Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, MacIntyre CCA, Cawood EHH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh artery study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
- LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot care. *N Engl J Med* 1984;311:1615-9.
- Hirsch AT, TreatJacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997;2:243-51.
- Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
- Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
- Sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Inter Med* 1997;157:2413-46.
- Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*. Oxford, England: Update software 2001.
- Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CL, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
- Vigna GB, Fellin R. Dyslipidemia in peripheral vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:254-9.
- Senti M, Nogués X, Pedro J, Rubies J, Vidal F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992;85:30-6.
- Pedro J, Senti M, Nogués X, Rubies J, Aubó C, Vidal F. Apolipoprotein (a) genetic polymorphism and plasma lipoprotein (a) concentration in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1993;232:349-52.
- Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993;87:1915-20.
- Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 1995;74:828-32.
- Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29:8-19.
- Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc endovasc Surg* 1997;14:17-23.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sakett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026-49.
- Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975;78:795-9.
- Dormandy A, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12:142-7.

28. European Working Group on Critical Leg ischemia. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. *Circulation* 1991;84(Suppl IV):1-26.
29. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 25 (Suppl 1):569-70.
30. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
31. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust* 1983;1:217-9.
32. Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69(Suppl):24-6.
33. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:337-45.
34. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990;81:602-9.
35. Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease: status in 1997. *Vasc Med* 1997;2:147-55.
36. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975-80.
37. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, Katzell LI. Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2000;31:670-7.
38. Ernst E, Fialka V. A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch Intern Med* 1993;153:2357-60.
39. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane review). En: *The Cochrane Library* 1, 2002. Oxford: Update Software.
40. UKPS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
41. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*. Oxford, England: Update Software, 2001.
42. Kroon AA, Van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125:945-54.
43. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.
44. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151:1769-76.
45. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
46. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
47. Fowkes FGR, Gillespie IN. Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication (Cochrane Reviews). En: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
48. Leng GC, Davis M, Baker D. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia (Cochrane Reviews). En: *The Cochrane Library*, 2002. Oxford: Update Software.
49. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
50. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davison M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1942-7.
51. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678-86.
52. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb: a Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:463-7.
53. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:511-6.
54. Santilli JD, Santilli SM. Chronic critical limb ischemia: Diagnosis, treatment and prognosis. *Am Fam Physician* 1999;59:1899-908.
55. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, Van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group. *Lancet* 1999;353:1040-4.
56. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES Study group. *Eur J Pain* 2000;4:317-9.