

# CLAUDICACIÓN INTERMITENTE ESTUDIO Y TRATAMIENTO HOY

DR. CRISTIÁN SALAS DEL C.  
CIRUJANO VASCULAR.  
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
HOSPITAL DEL TRABAJADOR.  
csalas@clinicalascondes.cl

## RESUMEN

Claudicación intermitente (CI), síntoma clásico de la enfermedad arterial de extremidades inferiores. Toma cada día mayor importancia debido a su correlación con enfermedad aterosclerótica sistémica y al aumento de su prevalencia, dado la mayor sobrevivencia de la población.

Alrededor de un 20% de la población sobre 60 años presenta enfermedad arterial periférica, de los cuales sólo un 25% de ellos es sintomático.

En los pacientes claudicadores se debe evaluar el sistema circulatorio en su totalidad, poniendo énfasis en estudio coronario y cerebrovascular (carotídeo). La medición del índice tobillo/brazo es útil para evaluar la severidad de la enfermedad así como factor pronóstico de la extremidad.

El tratamiento médico consiste en control de sus factores de riesgo, especialmente el cigarrillo, ejercicio supervisado y uso de cilostazol en dosis de 100 mg/12 hrs.

Si el paciente con CI continúa con limitación en su calidad de vida, a pesar de tratamiento médico, será candidato a revascularización, siendo la primera opción el tratamiento endovascular (angioplastia/stent)

## SUMMARY

Intermittent Claudication, a pivotal symptom of peripheral vascular disease is becoming a very important landmark of systemic atherosclerotic disease. Also, as life expectancy of the population increases, a large proportion of vascular unit's workload represent this type of patients.

20% of the population over 60 years has peripheral disease but only a quarter of them are symptomatic.

These patients must be evaluated extensively, including ischemic heart disease and cerebral artery disease. The ankle-brachial index (ITB) is a useful tool to evaluate the arterial severity of the ischemic leg as well as a prognostic factor for the extremity.

Medical treatment includes management of risk factors, specially smoking cessation, supervised exercise and cilostazol 100 mg bid.

If the patient does not improve his walking ability and/or quality of life, regardless medical treatment, we must think about revascularization, being the endovascular treatment (angioplasty) the first line of treatment.

Keywords: Intermittent Claudication / therapy, peripheral vascular diseases / diagnosis.

Paciente de 63 años, fumador, ha caminado toda su vida, pero desde hace seis meses que ha disminuido en forma considerable su capacidad de marcha. Actualmente camina dos cuerdas y debe detenerse por severo dolor de pantorrilla. Este último tiempo el dolor está perjudicando su actividad laboral y familiar. Al examen físico presenta pulso femoral presente y ausencia de pulso poplíteo y distal. ¿Cómo debiera evaluarse este paciente? ¿Es la revascularización la mejor opción?

## GENERALIDADES

Claudicación, palabra proveniente del latín *claudicare* cojear, síntoma cardinal de la enfermedad arterial de extremidades inferiores, descrita

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) varía dramáticamente con la edad, siendo de un 3 a 10% en la población general, aumentando a un 10 a 20% en pacientes sobre 70 años. Diferentes estudios muestran que por cada paciente sintomático, al menos existen tres a cuatro pacientes asintomáticos (1).

El estudio PARTNERS realizó un screening en 6.979 pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular (tabaco, diabetes), usando un índice tobillo/ brazo (ITB) < 0.9 ó antecedente de revascularización como diagnóstico de EAP. El estudio demostró una prevalencia de 29% de pacientes con EAP, de los cuales un 5.5% presentaba CI (2)

Cuando se trata de claudicación intermitente, la prevalencia es mayor en hombres en todas las edades, existiendo una relación aproximada hombre:mujer de 2:1. Esta relación aumentaría en estados más graves de esta enfermedad (isquemia crítica), llegando a 3:1 (1).

Un hallazgo muy sorprendente es que por diversos motivos, entre un 10% y un 50% de los pacientes claudicadores nunca ha consultado médico a propósito de sus síntomas (1).

## FACTORES DE RIESGO DE CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Los pacientes con EAP presentan los clásicos factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica, siendo las más frecuentes:

**Tabaco:** Esta relación ya fue establecida por Erg en 1911, quien describió que CI era tres a cuatro veces más frecuente en fumadores que no fumadores. Se ha sugerido que la asociación entre cigarrillo y EAP es aún más fuerte que la relación de este con enfermedad coronaria. El diagnóstico de EAP se realiza en promedio 10 años antes en pacientes fumadores, y la severidad de ésta tiene relación con la cantidad de cigarrillos fumados. El cese de este hábito conlleva resultados óptimos, lo que fue demostrado por el "Edinburgh artery Study", que mostró una reducción del riesgo relativo para CI de 3.7 en fumadores comparado con 3.0 en ex fumadores de al menos cinco años de suspensión (3).

**Diabetes mellitus:** CI es aproximadamente dos veces más frecuente en diabéticos que en no diabéticos. En pacientes con diabetes por cada 1% de aumento en hemoglobina glicosilada, aumentaría en un 26% aumento de EAP (4). La resistencia a la insulina es ya un factor de riesgo de EAP, aún en pacientes sin diabetes, aumentando el riesgo en un 40% a 50% (5). Los pacientes diabéticos desarrollan un tipo de EAP más agresiva, de predominio tibial (distal), asociado a neuropatía, por lo que aumenta en

forma considerable el riesgo de amputaciones mayores. Por esta razón la Asociación de diabetes Americana recomienda realizar screening con ITB cada cinco años a pacientes diabéticos. La recomendación para la prevención de EAP es mantener Hb1C < 7% (6,7).

**Hipertensión arterial:** Si bien hipertensión arterial se asocia con todas las formas de enfermedad cardiovascular, el riesgo relativo para desarrollar EAP es menor si lo comparamos con diabetes y tabaco. El ideal es mantener una PA < 140/90 y en diabéticos y nefrópatas < 130/80 (6,7).

**Dislipidemia:** En el estudio Framingham, pacientes con un colesterol > de 270 mg/dL presentaban el doble de prevalencia de EAP, sin embargo la relación de colesterol total/HDL es el mejor predictor de ocurrencia de EAP (1). Respecto de Colesterol LDL el ideal es < 100 mg/dL (6,7).

**Estados de hipercoagulabilidad:** Pacientes con EAP presentan hematocrito alto e hiperviscosidad, posiblemente como consecuencia de tabaquismo. Los estados de hiperviscosidad son marcadores o factores de mal pronóstico de EAP.

**Hiperhomocisteinemia:** La prevalencia de hiperhomocisteinemia es alta en la población vascular, alcanzando un 30% en pacientes jóvenes, comparado con la población general que es sólo de 1% (1).

**Insuficiencia renal crónica:** Está demostrada una relación causal entre IRC y EAP. En el estudio HERS, la insuficiencia renal presentó una asociación independiente con eventos futuros de EAP en mujeres posmenopáusicas (8).

## IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP)

La pesquisa de pacientes con EAP en la población general es una realidad en algunos centros, ya que cataloga rápidamente a un paciente de "alto riesgo" para eventos cardiovasculares, similar a pacientes con enfermedad coronaria (9). Es así como en las recomendaciones de "American College of Cardiologist / American Heart Association (ACC/AHA)", se recomienda identificar este grupo de pacientes para realizar modificación de factores de riesgo e instaurar terapia anti-trombótica.

La razón para esta búsqueda agresiva se basa en que sobre 2/3 de estos pacientes son asintomáticos o tienen dolor atípico de las piernas, por lo que no se les diagnostica EAP. Además, la mitad de estos pacientes aun no ha sufrido algún evento cardiovascular en su vida.

En el contexto de identificar población de alto riesgo, se debiera considerar un screening con la toma de ITB a:

- a) pacientes con dolor o molestias de piernas al caminar
- b) pacientes entre 50 y 69 años con factores de riesgo cardiovascular y
- c) todos los pacientes > 70 años.

## **PRONÓSTICO DE LA EXTREMIDAD DE PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**

Aunque la EAP se considera un cuadro progresivo, su evolución clínica respecto de la extremidad es sorprendentemente estable en la mayoría de los casos. Toda la evidencia en los últimos años muestra que sólo un cuarto (25%) de los pacientes sintomáticos va a presentar un deterioro. La estabilización se explica por el desarrollo de colaterales, adaptación metabólica de músculo esquelético, o cambio de estilo de vida del paciente. El deterioro de los pacientes es más frecuente durante el primer año del diagnóstico (7% a 9%) comparado con un 2 a 3% en los años siguientes. El peor escenario y obviamente el más temido en estos pacientes es la amputación de la extremidad, pero afortunadamente es un evento final infrecuente, llegando a un 1% a 3,3% a cinco años. La excepción son los pacientes diabéticos, en quienes existen otros factores condicionantes de amputación agregados a la isquemia como la neuropatía y la inmunodepresión.

Los pocos pacientes claudicadores que evolucionan a isquemia crítica pueden predecirse, siendo los que presentan en la evaluación inicial un índice tobillo/brazo  $< 0.5$  (1).

Existe un grupo de pacientes que debutan con isquemia crítica de la extremidad (dolor de reposo, lesiones tróficas), sin haber presentado CI. Este grupo de pacientes presenta un índice tobillo/brazo crítico, pero dado el sedentarismo, no se expresa clínicamente la claudicación, pero ante el mínimo trauma, la circulación no es suficiente para la cicatrización.

## **PRONÓSTICO VITAL DE LOS PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**

Los pacientes con EAP asintomáticos y claudicadores presentan riesgo cardiovascular en estrecha relación con la severidad de su enfermedad, objetivado por el índice tobillo/brazo. En un estudio de 2000 claudicadores, los que presentaban  $ITB < 0.5$  tuvieron el doble de mortalidad que los pacientes con  $ITB > 0.5$  (10). Si excluimos los pacientes con isquemia crítica de extremidades, estos pacientes presentan una incidencia anual de 2% a 3% de infarto al miocardio no fatal, y presentan riesgo de presentar angina 2 a 3 veces más frecuente que pacientes de la misma edad, sin EAP. La causa más frecuente de mortalidad de este grupo de pacientes es la enfermedad coronaria (40% a 60%), le sigue la enfermedad cerebrovascular con un 10% a 20%. Otros eventos cardiovasculares, principalmente aneurisma de aorta roto, causan aproximadamente un 1% de las muertes. Así, sólo entre un 20 a 30% de las muertes son de causa no cardiovascular.

## **EVALUACIÓN Y ESTUDIO DEL PACIENTE CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**

La mayoría de los pacientes con EAP presentan limitada performance al ejercicio y la marcha, lo que se asocia con una calidad de vida disminuida. Si bien el clásico síntoma es el disconfort (dolor) muscular reproducible al caminar y que cede con el reposo, algunos pacientes

no refieren dolor sino fatiga, calambres, ardor, etc. Existe un grupo de pacientes que no va a presentar claudicación debido a la asociación de otras comorbilidades (insuficiencia cardíaca congestiva, EBOC, enfermedad músculo esquelética), por lo que en la anamnesis se debe indagar por cualquier tipo de causa que limite el ejercicio.

El examen físico en pacientes con EAP debiera evaluar el sistema circulatorio en su totalidad. Hechos claves incluyen la toma de presión arterial en ambos brazos, búsqueda de soplos cardíacos y carotídeos, evaluar ritmo cardíaco, palpación abdominal buscando aneurisma aórtico. Específicamente en las extremidades inferiores el paciente debe ser examinado sin calcetines y se debe buscar cambios en color y temperatura en los pies, atrofia muscular, pérdida del vello e hipertrofia de uñas. La búsqueda de los pulsos del pie requiere de práctica y no es infrecuente confundir el pulso pedio con fasciculaciones, por lo que se debe correlacionar idealmente con el pulso radial. El pulso tibial posterior, que se encuentra inmediatamente debajo del maléolo medial es siempre constante y más confiable que el pulso pedio.

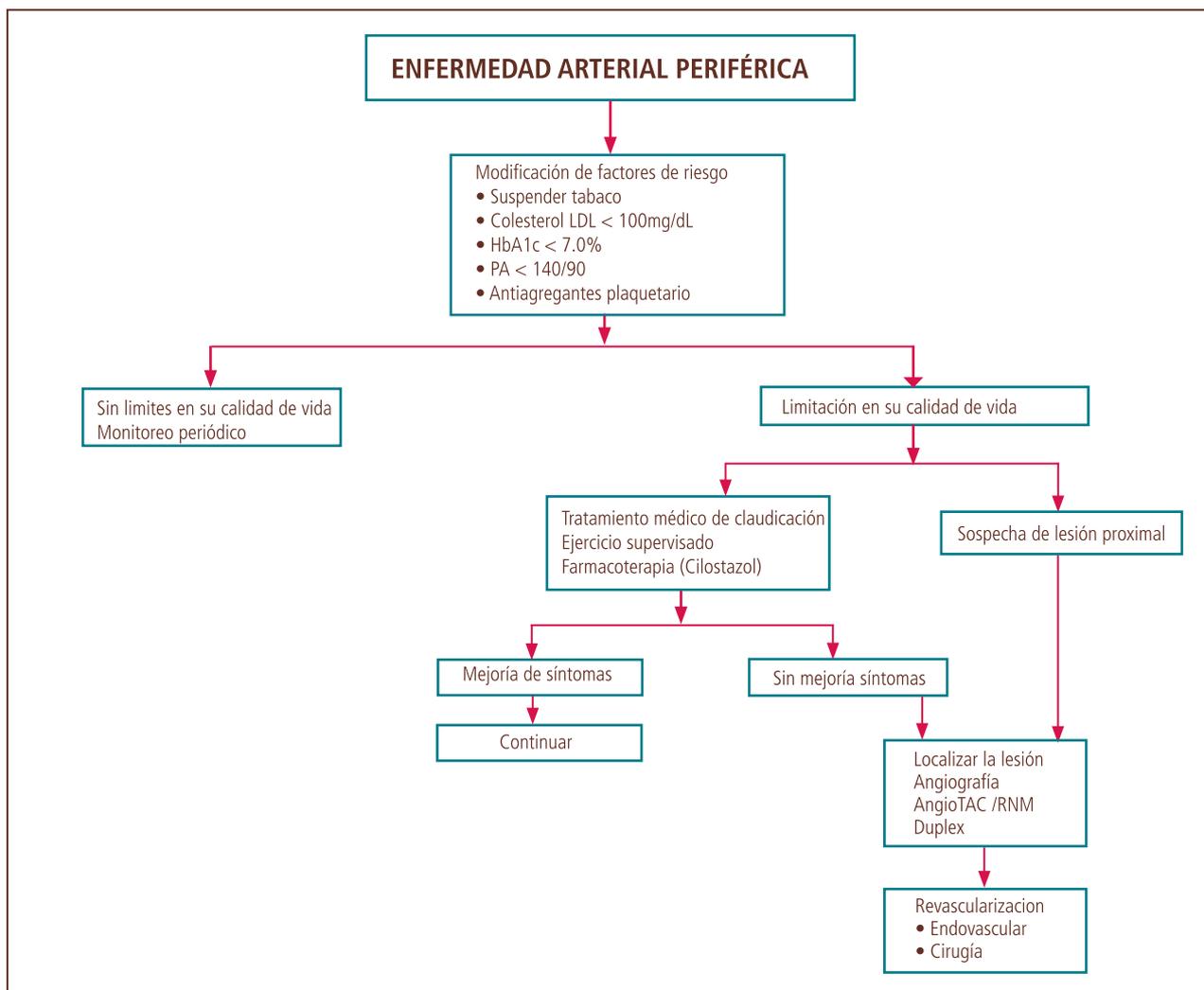
Respecto de exámenes diagnósticos, la medición del ITB debiera ser una rutina entre los médicos de la atención primaria debido a la importante información que nos proporciona. La forma estándar de realizarlo es tomar la mejor presión sistólica entre ambos brazos y luego poner un mango de esfignomanómetro de 10-12 cms de ancho sobre el tobillo. Se identifican con doppler portátil la señal en las arterias pedia y luego tibial posterior, se infla en manguito y se busca la señal sistólica en ambas arterias, usando la mayor de ellas para la medición del ITB. A modo de ejemplo si la presión arterial sistólica en el brazo es de 160 mm Hg y la presión sistólica de la arteria pedia es de 80 mm Hg, el ITB de este pacientes es  $80/160 = 0.5$ . El valor de corte para el diagnóstico de EAP es un  $ITB < 0.9$  en reposo. Se deben excluir pacientes que presentan calcificación de la media como diabéticos y nefrópatas en quienes la presión de arterias del pie esta falsamente elevadas, con  $ITB > 1$ , debido a la imposibilidad de comprimir la arteria. En estos casos se debe emplear exámenes alternativos como la presión sistólica de oratejo o medición de oxígeno transcutáneo, lo que es realizado en lugares más especializados.

## **TRATAMIENTO MÉDICO DE CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**

Como ya se ha expuesto anteriormente, los pacientes con EAP típicamente presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular lo que los posiciona en un riesgo marcado de eventos cardiovasculares. De todos los factores de riesgo, la detención del tabaquismo es crucial. Para poder llegar a la detención de este hábito el médico debe tomar responsabilidades en el tema, ya sea buscando alternativas de tratamiento médico, o asesorándose con siquiátras. Si bien el rol de la suspensión del cigarrillo y su efecto sobre la mejoría en la claudicación no está demostrada, si está demostrado la reducción de eventos cardiovasculares.

Los pacientes con CI se encuentran físicamente impedidos de caminar en

**FIGURA 1. ESTRATEGIA DE MANEJO DE PACIENTES CON CLAUDICACIÓN INTERMITENTE.**



Eur Heart Journal on line advance access published on April 11, 2007

forma normal, por lo que el foco de tratamiento va dirigido a aliviar síntomas, mejorar su movilidad y sus habilidades diarias de funcionamiento. Para esto, el manejo inicial debe focalizarse en ejercicio estructurado. Fallas en respuesta a ejercicio y/o fármacos orientarían hacia una opción más agresiva cual es la revascularización de la extremidad, idealmente a través de angioplastia/stents o cirugía convencional (bypass). La estrategia en el manejo del paciente claudicador se aprecia en la figura 1.

Existe suficiente evidencia que el ejercicio mejora la cantidad y calidad de la marcha en los pacientes claudicadores, sin embargo, se sugiere que el ejercicio debe ser supervisado para alcanzar resultados óptimos (11). Instrucciones vagas respecto a "caminar" no producirían resultados clínicos de beneficio. Una revisión de tres trabajos randomizados realizado por Cochrane demostró un aumento de la capacidad de marcha de 150% en un período de 3 a 12 meses en pacientes tratados con ejercicio supervisado comparado con tratamiento clásico (12). A este

respecto, los predictores de buena respuesta son el llegar a presentar dolor durante el ejercicio y realizarlo por tiempo no menor a los seis meses. La clásica prescripción considera sesiones de ejercicio, idealmente en un "treadmill" tres veces a la semana con una duración de 30', que luego aumenta a una hora de entrenamiento. La prevalencia de contraindicaciones para el ejercicio varía entre un 9% y 34% (1), siendo otro factor la negación del paciente a someterse a un nuevo régimen de ejercicio, aunque se les explique el beneficio que esto conlleva.

#### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**

Los pacientes con CI deberían recibir medicación para la prevención de eventos cardiovasculares (infarto, accidente vascular y muerte), sin embargo estas drogas no van a aliviar los síntomas de su enfermedad periférica. Varias drogas han sido o son utilizadas para aliviar especí-

ficamente la claudicación, con variados niveles de evidencia que promueven su uso. Entre las drogas que presentan evidencia de utilidad clínica, la más comúnmente usada en todo el mundo es *cilostazol*, un inhibidor de la fosfodiesterasa III con actividad vasodilatadora, antiplaquetaria y metabólica. Su beneficio ha sido descrito en un meta análisis de seis trabajos randomizados, controlados, los cuales demostraron un aumento en la distancia en la aparición del dolor y en los cuestionarios de mejoría en la calidad de vida (13). Debido a que corresponde a una droga de la familia de los inhibidores de fosfodiesterasa III, como la milrinona, está contraindicado en pacientes con falla cardíaca, ya que se ha asociado con aumento de la mortalidad. Este medicamento presenta la mayor evidencia de beneficio en pacientes claudicadores, con un posología de 100 mg cada 12 horas. Sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea y palpaciones.

Pentoxilina, medicamento muy usado en Chile presenta insuficiente evidencia clínica de utilidad en claudicadores (14).

Existe una serie de trabajos promisorios que muestran efectos positivos del uso de estatinas y mejoría en la performance de ejercicio, agregado a su conocido efecto en la prevención de la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Respecto de los antiagregantes plaquetarios, aspirina en dosis de 75 a 325 mg al día reduce el riesgo de muerte por infarto, accidente vascular o muerte por causa vascular en un 25%, por lo que se recomienda en pacientes con EAP (15). El uso de clopidogrel está considerado como una alternativa a la intolerancia a aspirina y su uso combinado (terapia dual) no ha mostrado mayores ventajas (16). Importante es recalcar que los antiagregantes plaquetarios reducen la aparición de eventos cardiovasculares, sin embargo no han demostrado un beneficio en la mejoría de la claudicación.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Si el paciente con CI continúa con limitación en su calidad de vida, a pesar de tratamiento médico, será candidato a revascularización. Debemos planificar la cirugía a través de imágenes para conocer anatomía. Para esto contamos con varias tecnologías como eco doppler, angiografía convencional, Angio TAC y Angio RNM. El duplex es una muy buena alternativa, pero es muy operador dependiente y son pocos los centros que usan esta modalidad como examen de primera línea. El angio TAC ha ido progresivamente mejorando la calidad de las imágenes. Actualmente el TAC de 64 canales da información tan buena como la angiografía digital excepto en pacientes con mucha calcificación de los vasos más distales. Si el paciente es alérgico al yodo o presenta escasa reserva renal se debe descartar este examen. Angio RNM es otra alternativa, pero además de ser un procedimiento largo y costoso, requiere de software específicos para mejorar las imágenes. Generalmente este examen tiende a hipertrofiar los hallazgos. La angiografía por sustracción digital continúa siendo el gold estándar en imágenes de la extremidad, pero no debemos olvidar que es un examen invasivo no exento de complicaciones. Tiene las mismas

contraindicaciones que el angio TAC debido que se usa medio de contraste. Dado que las opciones antes mencionadas son no invasivas, el ideal sería reservar la angiografía digital como una modalidad terapéutica.

Cuando la causa de la claudicación de un paciente corresponde a una lesión proximal (aortoiliaca), el bypass (puente) aorto bifemoral tiene una mejor permeabilidad a largo plazo si lo comparamos con angioplastia, sin embargo el riesgo de la cirugía es significativamente mayor, en términos de mortalidad y morbilidad. Es muy importante la evaluación tanto de la anatomía de la lesión así como de las condiciones generales del paciente. Es así como mientras más corta es la lesión, mayor es el éxito técnico de angioplastia/ stent. Por otro lado, si el paciente presenta una lesión extensa y se encuentra en buen estado general, la cirugía es su mejor opción (1).

Cuando nos enfrentamos a un paciente con enfermedad del segmento fémoro popliteo, cual es la más frecuente en pacientes claudicadores, nuevamente nos enfrentamos al dilema de la comparación endovascular vs cirugía tradicional (bypass). La baja morbi mortalidad de la angioplastia la posiciona como el tratamiento de elección, siempre que nos encontremos con oclusiones de menos de 10 cms de largo, ya que el éxito del procedimiento disminuye considerablemente con lesiones más largas. La angioplastia subintimal (17), técnica relativamente nueva y aceptada internacionalmente, permite dilatar segmentos más largos de 10 cms, sin embargo pocos son los cirujanos vasculares o intervencionistas familiarizados con esta técnica (figura 2). El uso de stents en la arteria femoral superficial tienden a la reestenosis precoz, dado al alto stress al cual se ven sometidos. Esto debido a que la arteria femoral esta regida por fuerzas de torsión, flexión, estiramiento y compresión externa (18). Sin embargo la tecnología ha avanzado, y es así como un trabajo randomizado en pacientes claudicadores y con isquemia crítica con compromiso de la arteria femoral superficial la permeabilidad a un año fue significativamente mejor en pacientes en quienes se uso stent de rutina vs stent por necesidad (bail-out), (63% vs. 37%) (19). Recientemente fue publicado el seguimiento a dos años de esta cohorte de pacientes y la permeabilidad continua siendo mejor en los pacientes en quienes se uso de rutina stent de nitinol, llama la atención, sin embargo, que sólo se obtiene un 45% de permeabilidad a 12 meses (20) lo que estimula la necesidad de mejoría de esta técnica.

Debido al bajo éxito terapéutico de la angioplastia en lesiones de más de 10 cms de largo, el bypass infrainguinal, idealmente realizado con vena safena es una excelente alternativa, con muy buena permeabilidad (75% a cinco años y 60% a 10 años) (1).

### TRATAMIENTOS FUTUROS PARA LA CLAUDICACIÓN

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF) son agentes mitóticos que estimulan el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Trabajos han mostrado



Figura 2a.

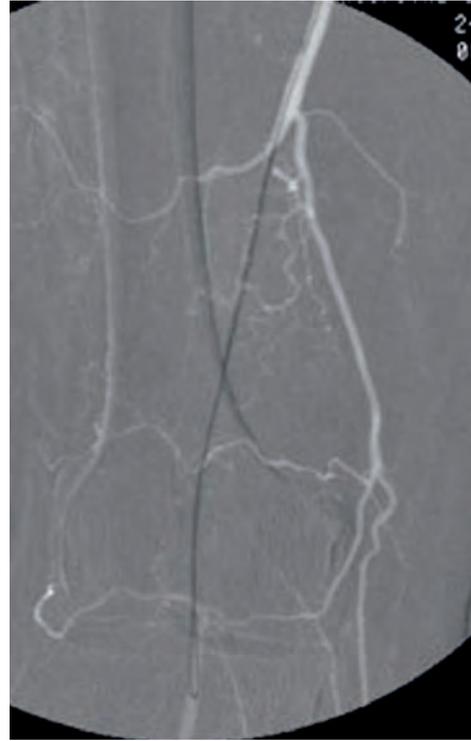


Figura 2b.

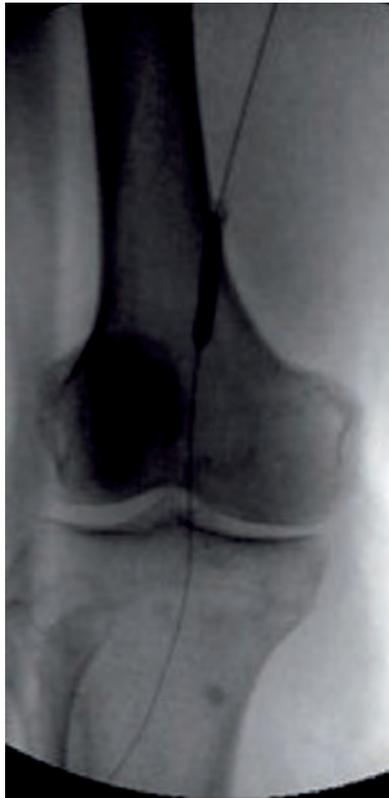


Figura 2c.



Figura 2d.

Figura 2., Angioplastia subintimal fémoro poplítea a) angiograma previo que muestra la oclusión fémoro poplítea b) Introducción de guía hidrofílica a través del espacio subintimal, con reentrada a nivel poplíteo distal c) Inflación con balón de 5 mm d) Resultado post angioplastia donde se puede observar el espiral de la disección subintimal.

que bFGF administrado en forma intraarterial ha resultado en mejoría en performance de ejercicio (21). Actualmente se está trabajando en la administración de estos en forma agentes a través de terapia génica, en un vector viral administrado por vía intramuscular (22).

## CONCLUSIONES

El paciente descrito en la introducción de este artículo presenta una claudicación invalidante, que ya interfiere con su calidad de vida. El examen físico muestra una probable estenosis u oclusión de la arteria femoral superficial, que es lo más frecuentemente encontrado en pacientes claudicadores. En este paciente se debiera medir índice tobillo/brazo y buscar así como modificar sus factores de riesgo. Debiera comenzar con antiagregantes plaquetarios, siendo aspirina 100 mg la primera opción y estatinas. Antes de someterlo a un procedimiento de revascularización debiera someterse a un régimen de ejercicio y al uso de cilostazol 100 mg cada 12 horas. Si su condición no mejora al cabo de tres a seis meses, se debe plantear una angioplastia como primera opción de tratamiento quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [Inter society consensus for the management of peripheral arterial disease \(TASC II\) J Vasc Surg 2007 ; 45 \(1\) supplement S: S5A- S67A.](#)
2. Hirsch A, Criqui M, Cawood EH, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11): 1317-24.
3. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20 (2): 384-92.
4. Selvin E, Marinopoulos S, et al. Meta - analysis: Glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6): 421-31.
5. Muntner P, Wildman RP. Et al. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes care* 2005;28 (8): 1981-7.
6. Chobanian AV, Bakris GL. The seventh report of the joint national committee on high blood pressure *JAMA* 2003 ;289: 2560-72.
7. Hankey GJ, Norman PE, Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295: 547-53.
8. [O'Hare AM, Vittinghoff E et al. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral disease: results from the Heart and Estrogen/progestin replacement study \(HERS\). J Am Soc Nephrol 2004; 15\(4\): 1046-51.](#)
9. Criqui M, Langer R, Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
10. [Dormandy JA, Murria GD, The fate of the claudicant- a prospective study of 1969 claudicants. Eur J Vasc Surg 1991; 5: 131-5.](#)
11. Wind J, Koelemay MJW. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Surg* 2007; 34: 1-9.
12. Leng GC, Fowler B, Ernst E, Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst rev* 2000; 2: CD 000990.
13. [Regensteiner J, Ware JJ, et al Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2002;50\(12\): 1939-46.](#)
14. Hood SC, Moher D, et al Management of intermittent claudication with pentoxifyline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996;155(8) 1053-9.
15. Antithrombotic Trialist' Collaboration *BMJ* 2002; 324: 71-86.
16. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1239-312.
17. Bolia A, Bell PR. Femoropopliteal and crural artery recanalization using subintimal angioplasty. *Semin Vasc Surg* 1995; 8(3): 253-264.
18. Schneiter D, Schneiter S, Sax J. Prevalence and clinical impact of stents fractures alter femoro popliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312-5.
19. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C. Balloon angioplasty vs implantation of nitinol stent in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006; 354: 1879-88.
20. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C. Sustained Benefit at 2 years of primary femoro popliteal stenting compared with Balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115: 2745-49.
21. Lederman R, Mendelsohn F et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2053-8.
22. Rajagopalan S, Moler EI et al. regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication. *Circulation* 2003;108(16):1933-8.