

Caracterización de las Complicaciones Vasculares en Población con Seguridad Social con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 durante el Período 2013-2015.

Palacios Torres Fernando,² Coreño Juárez María Ofelia,³ Krug Llamas Ernesto,³ Ortiz González Karina,² López Ocaña Luis Rafael,¹ Villanueva Romero Rafael Roque.²

Jefe de Servicios de Prestaciones Médicas Delegación México Oriente, IMSS.¹
Hospital General de Zona/Medicina Familiar No. 76. Xalostoc, Estado de México.²
Coordinación de Atención Integral a la Salud en el Primer Nivel, Ciudad de México.³

Resumen

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) se convierte en un tema de interés para la salud pública, dado que tiene alta prevalencia por su relación directa con arterioesclerosis y como una de las complicaciones macroangiopáticas de la Diabetes Mellitus tipo I y II, por lo cual se debe identificar a la población con esta patología en etapa temprana. La prevalencia de la EAP aumenta con la edad, afecta entre 4 al 12% de las personas de 55 y 70 años y aproximadamente al 20% de mayores de 70 años. La presentación más común de la arteriopatía periférica es la claudicación intermitente, se caracteriza por dolor en las piernas que aparece con el ejercicio y cede en reposo. Los pacientes con claudicación intermitente tienen una mortalidad cardiovascular tres a seis veces mayor. Después de 5 a 10 años de evolución, el 70-80% de los pacientes con enfermedad sintomática se mantendrán sin cambios, el 20-30% presentarán progresión de los síntomas y/o necesitarán una intervención y menos del 3% requerirán amputación. La progresión de la enfermedad es mayor y más rápida en pacientes con afectación arterial a múltiples niveles, con bajos índices tobillo-braquial, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y en los fumadores severos. La primera opción de tratamiento para los pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica es la revascularización quirúrgica, seguida por el manejo endovascular, ambas intervenciones son solo aplicables en el 60% de los pacientes con EAP, además la permeabilidad a un año de las revascularizaciones abiertas y endovasculares están entre el 40 y 60 % el resto de los pacientes requieren intervenciones adicionales y entre un 14 a 20% de pacientes requieren una amputación mayor al año.

Palabras claves: Prevalencia, complicaciones vasculares, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, amputación.

Summary

Peripheral Arterial Disease (PAD) becomes an issue of public health concern, since it has a high prevalence due to its direct relationship with atherosclerosis and as one of the macroangiopathic complications of type I and II diabetes mellitus, therefore must identify the population with this condition in early stage. The prevalence of PAD increases with age, affects between 4 and 12% of people between 55 and 70 years and approximately 20% of those over 70 years. The most common presentation of peripheral arteriopathy is intermittent claudication, characterized by pain in the legs that appears with exercise and yields at rest. Patients with intermittent claudication have a cardiovascular mortality three to six times greater. After 5 to 10 years of evolution, 70-80% of patients with symptomatic disease will remain unchanged, 20-30% will present with progression of symptoms and / or require intervention and less than 3% will require amputation. Progression of the disease is greater and more rapid in patients with multiple-level arterial involvement, with low ankle-brachial index, chronic renal failure, diabetes mellitus, and in severe smokers. The first treatment option for patients with chronic occlusive arterial disease is surgical revascularization, followed by endovascular management, both interventions are only applicable in 60% of patients with PAD, in addition to the one-year patency of open and Endovascular complications are between 40% and 60% the rest of the patients require additional interventions and between 14% and 20% of patients require a greater amputation per year.

Key words: Prevalence, vascular complications, diabetes mellitus, peripheral arterial disease, amputation.



Introducción

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP), se define como la presencia de aterosclerosis sistémica en arterias distales al arco aórtico.¹ Es una manifestación común de la aterosclerosis que se presenta como una enfermedad arterial obstructiva que interfiere con el flujo sanguíneo a las extremidades.² El estrechamiento arterial puede ser por placas de ateroma, arteritis, trombos locales o embolización. 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 suceder 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. El desarrollo de la circulación colateral permite que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción supere el 70% de la luz del vaso. Las causas más frecuentes de isquemia crónica son la arteriosclerosis obliterante (90-95%), tromboangeitis obliterante, arteritis de Takayasu, enfermedad del colágeno, arteriopatía diabética y síndrome de atrapamiento vascular.³

La enfermedad vascular aterosclerótica es una condición progresiva que afecta múltiples zonas vasculares. Las manifestaciones incluyen enfermedades como: coronaria cardíaca, cerebrovascular y arterial periférica. Actualmente al diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica se le ha dado importancia como indicador de aterosclerosis generalizada, lo anterior debido a que un gran número de estudios prospectivos han demostrado una copervalencia de enfermedad arterial periférica y otras manifestaciones de aterosclerosis ya que, dependiendo de la población de estudio, en pacientes con EAP se ha encontrado enfermedad coronaria concomitante diagnosticada por coronariografía en 90% y enfermedad cerebrovascular en 50%.⁴

Esta enfermedad se presenta en aproximadamente 12 millones de personas en Estados Unidos.⁵ Aumenta con la edad y aparece en el 2% de personas entre 35-45 años, en el 11% entre 55 y 64 años y en 15-20% de mayores de 70 años, cifra que puede incrementar si se incluyen pacientes asintomáticos.³ Es más frecuente en hombres, la claudicación intermitente (CI) es la manifestación más habitual, con una incidencia anual en hombres de 4.1 a 12.9/1000 y en mujeres 3.3 a 8.2/1000. Su localización en extremidades inferiores (90%).⁶

La EAP se ha asociado a ciertos factores de riesgo como son: sexo: con mayor frecuencia en hombres, ya sea EAP asintomática o sintomática, incluso sus complicaciones. Tiende a igualarse en pacientes con edad avanzada.⁷

Dentro de los factores de riesgo, el pertenecer a la raza negra favorece el desarrollo de EAP, pues aumenta el mismo cerca de dos veces y es independiente de otros factores de riesgo, como la diabetes, la hipertensión o la obesidad. Se ha descrito que un tercio de la población negra tiene algún grado de EAP.^{8,9,10,11}

La mayor causa de EAP es la aterosclerosis, por lo que el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la hiperhomocisteinemia aumentan el riesgo de desarrollarla.¹² Este hallazgo fue corroborado en el análisis multivariado de un estudio longitudinal prospectivo desarrollado con el propósito de describir la incidencia de EAP y sus factores de riesgo, en el que se encontraron el aumento de la edad, el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes.¹³

Edad: Es más frecuente, aunque no exclusiva de adultos mayores.² Se ha tomado los 60 años como límite para el aumento del riesgo. Considerando este dato, se establece una diferencia en la prevalencia, ya que en menores de 60 años puede ser de 3%, mientras que en mayores de 75 años llega a ser de hasta 20%.¹⁴

Entre el 80 a 90% de los pacientes con EAP se encuentran comorbilidades como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HTA), dislipidemia o ser fumadores. La DM y el consumo de tabaco son considerados los factores de riesgo más importantes para su desarrollo y progresión.^{6,7}

La asociación entre consumo de tabaco y EAP es bien conocida, al igual que con otras enfermedades cardiovasculares y pulmonares. Los fumadores pesados tienen un mayor riesgo de isquemia crítica, amputación y mortalidad. Se ha establecido que los fumadores tienen un riesgo 16 veces mayor de presentar EAP y sus complicaciones comparados con los no fumadores.¹⁶

Con relación a diabetes mellitus, se ha establecido que el incremento de 1% en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), se asocia a un aumento del 25% en el riesgo de EAP. Estos pacientes tienen un riesgo de amputación 10 veces mayor, de mala respuesta a las infecciones y a alteración en la cicatrización de heridas y úlceras, esta condición dificulta el diagnóstico inicial ya que altera la compresibilidad de las arterias y genera falsos negativos en el índice tobillo/brazo (ITB).⁷

En el estudio Framingham se consideró a la HTA como uno de los factores de riesgo para el desarrollo y progresión tanto de la enfermedad aterosclerótica como de CI, pero no queda claro si su tratamiento altera la progresión de la enfermedad o el riesgo de CI.²

Los niveles altos de colesterol total (CT) - lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL) se asocian a mayor mortalidad por eventos cardiovasculares. Su tratamiento ha demostrado reducir la progresión de la EAP y el desarrollo de isquemia crítica.⁷

Recientemente se han incorporado otros factores como son la hiperhomocisteinemia (alteración en el metabolismo de la homocisteína, de la vitamina B12 y deficiencia de folato asociado con un aumento del riesgo de muerte por causa CV y presente en más del 30% de pacientes jóvenes con EAP.⁵



La prevalencia de hiperhomocisteinemia es mayor en la población con enfermedad cardiovascular comparada con la población general. Se ha reportado la presencia de hiperhomocisteinemia en alrededor de 30% de sujetos jóvenes con EAP. Se ha referido que la hiperhomocisteinemia podría ser un factor de riesgo independiente para la presencia de aterosclerosis, aumentando el riesgo de padecerla 2 a 3 veces. Un meta-análisis de estudios que relacionaban la homocisteína y la enfermedad aterosclerótica, encontró una razón de disparidad para enfermedad coronaria y evento cerebro vascular de aproximadamente 1.5 por cada 5 micromoles por litro de incremento de la homocisteína y una asociación comparable con la EAP.¹²

Al contrario de la hipertensión, la hiperhomocisteinemia podría ser un factor de riesgo más fuertemente asociado con la EAP que con la enfermedad cardiovascular. Al estudiar la población de pacientes con EAP, se ha encontrado que aproximadamente 40% de los pacientes, presentan niveles elevados de homocisteína y aproximadamente 25% de los sujetos con CI tienen niveles de homocisteína por encima del 95% (8,10); no obstante, la etiología de esta relación continúa sin aclararse, pues al bajar los niveles de homocisteína, no se disminuye el riesgo de desarrollo o progresión de la EAP.¹²

La prevalencia de la EAP es dependiente de la edad de la cohorte estudiada y de la presencia de aterosclerosis. Considerando la edad varios estudios epidemiológicos han encontrado que se sitúa en el rango de 3 a 10%, aumentando a 15-20% en personas mayores de 70 años.⁸

En el estudio Framingham se encontró que la incidencia anual de EAP se incrementa con la edad y como respuesta a la presencia de otros factores de riesgo para aterosclerosis. La incidencia anual específica por grupos de edad fue de 6 por 10.000 hombres y 3 por 10.000 mujeres en el grupo etario de 30 a 44 años, aumentando a 61 por 10.000 hombres y 54 por 10.000 mujeres en el grupo de 65 a 74 años.¹²

Un estudio de cohorte encontró después de 7,2 años de seguimiento una incidencia de EAP de 9,9 por cada 1000 personas/año en riesgo, con una tasa de incidencia de enfermedad sintomática de 1,0. Estudios poblacionales han mostrado que la EAP de los miembros inferiores presenta un curso relativamente benigno, pero los pacientes con CI presentan mayor comorbilidad cardiovascular y tienen al menos dos veces más riesgo de enfermedad cardíaca isquémica fatal y enfermedad cerebrovascular, comparada con la población general.¹³ La incidencia de CI también depende de la edad, encontrándose de 3% en sujetos de 40 años y de 6% en sujetos mayores de 60 años; en personas jóvenes, la CI es más común en hombres que en mujeres, diferencia que tiende a desaparecer con el aumento de la edad.⁸

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tabaquismo aumenta el riesgo de EAPO entre 2 y 6 veces y el de CI entre 3 y 10 veces, relación que ha sido reconocida desde 1911, cuando se reportó que la CI era tres veces más común entre fumadores que entre no fumadores. Al estudiar las características de la población con EAP, se ha encontrado que 80% son fumadores activos.¹² La relación antes descrita es dosis dependiente de acuerdo con el

número de cigarrillos por día y los años fumados, siendo el triple entre los fumadores de más de 40 cigarrillos/día comparado con los que fuman menos.^{8,12}

Otros estudios han confirmado asociación entre la diabetes mellitus y el desarrollo de EAP. Se considera que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de sufrir EAP entre 2 y 4 veces y al estudiar las características de la población con EAP, se encuentra presente en 12 a 20% de las personas (12). En personas diabéticas, por cada 1% de aumento en la hemoglobina glicosilada se incrementa en 26% el riesgo de sufrir EAP.⁸

En relación con los síntomas de la EAP en las personas con diabetes, en el estudio Framingham se encontró, que esta enfermedad aumentaba el riesgo de CI, 3.5 veces en hombres y 8.6 veces en mujeres.^{8,12}

Es importante anotar la relación encontrada entre la resistencia a la insulina y el riesgo de EAP, pues este se aumenta en 40 a 50% aún en ausencia de diabetes. El riesgo de desarrollar EAP es proporcional a la severidad y duración de la diabetes; además, los diabéticos con EAP presentan 7 a 15 veces más riesgo de complicaciones graves como una amputación que los no diabéticos, donde contribuyen factores propios de la diabetes como la polineuropatía y la disminución de la resistencia a la infección. Fundado en las investigaciones anteriores, se ha propuesto la necesidad de un tamizaje de EAP en pacientes con diabetes, con un intervalo no mayor a los 5 años.⁸

La elevación del colesterol total, las LDL, de los triglicéridos y la disminución de las HDL son las anomalías de los lípidos asociadas a EAP. El riesgo de desarrollar EAP aumenta en 5 -10% por cada 10 mg/dL de aumento del colesterol total; al comparar los sujetos con EAPO con controles normales se encuentra que los niveles de LDL son más altos y los de HDL más bajos, pero con respecto a los TG no hay claridad en los estudios.^{8,12}

En el estudio Framingham, el colesterol mayor a 270 mg/dL, se asoció con un aumento de dos veces la incidencia de CI. No obstante que algunos estudios han mostrado al colesterol total como un poderoso factor de riesgo independiente para la presencia de EAP, otros no han podido confirmar dicha asociación; lo que si se ha sugerido es que el tabaquismo podría potenciar el efecto de la hipercolesterolemia en la presencia de EAP y hay evidencia de que el tratamiento de la hiperlipidemia reduce, tanto la progresión de la EAP como la incidencia de CI en quienes la padecen.⁸

Si bien, se ha encontrado asociación de la hipertensión con la EAP, es generalmente más débil que con la enfermedad coronaria y con la enfermedad cerebrovascular y no es consistente en los diferentes estudios. En el estudio Framingham se encontró que la hipertensión aumentaba el riesgo de CI 2,5 veces en hombres y 4 veces en mujeres, siendo este riesgo proporcional al aumento de la presión arterial.



Algunos estudios recientes han mostrado que la proteína C reactiva (PCR) se encuentra elevada en sujetos asintomáticos y sin desarrollar la enfermedad.⁸

En pacientes con EAP se han reportado hematocritos elevados e hiperviscosidad, seguramente como resultado de la presencia de otro de los factores asociados, el tabaquismo. El aumento en los niveles plasmáticos de fibrinógeno, el cual ha sido reconocido como factor de riesgo para trombosis, ha sido asociado con EAPO en muchos de los estudios. Además, se ha encontrado la presencia de estos factores, como indicadores de pobre pronóstico.⁸

Se ha encontrado asociación de la insuficiencia renal y la EAP, con alguna evidencia reciente de que podría ser causal. En el estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), la insuficiencia renal fue un factor independiente asociado con el desarrollo futuro de EAP en mujeres posmenopáusicas.¹⁵ Los anteriores factores se han encontrado asociados a EAP y aunque no son consistentes en los diferentes estudios, el análisis de datos presentados permite afirmar que sí existe influencia en las prevalencias.

Es una enfermedad multisistémica en la que de forma aislada menos del 50% de los pacientes presentan una EAP, asociada a cardiopatía isquémica en un 40-60% y a enfermedad cerebrovascular entre 30-40%.¹⁶ En varios países, el no tratamiento de EAPO es una de las principales causas de amputaciones de los miembros inferiores, con una tasa de mortalidad de las personas con EAP de dos a tres veces más que la de los individuos controlados con la misma edad y sexo.^{15,17}

La revascularización a través de cirugía es la técnica de elección en los pacientes capaces de soportar una cirugía; sobre todo en aquellos con enfermedad extensa femoropoplítea y distal.¹⁸ La cirugía derivativa convencional o by-pass continúa siendo la técnica de elección para el tratamiento de estenosis u oclusiones, debido a que ofrece mejores resultados a largo plazo.¹⁹

Estimar la prevalencia de la EAP es complejo, ya que intervienen múltiples variables y factores como el tipo de población a estudio, la distribución por edad y sexo, la presencia de factores de riesgo asociados y las pruebas para su diagnóstico. Por lo general, se realiza la prueba del índice tobillo-brazo (ITB), utilizando como valor positivo para EAP un ITB inferior a 0,9.¹⁶

La prevalencia de EAP a nivel mundial, se ha estimado entre el 4,5% y 29%.²⁰

El principal factor de riesgo de EAP es la edad, se estima que la prevalencia de CI en el grupo de edad de 60 a 65 años es de 35%, mientras que para el grupo de 70 a 75 años logra un porcentaje de hasta el 70%.⁷ Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el tabaquismo incrementa el riesgo para EAP entre 2 y 6 veces y entre 3 y 10 veces para CI, se ha señalado que el 80% de las personas con EAP son fumadores activos. Esta relación es dosis dependiente ya que depende del número de cigarrillos diarios y de los años fumando, siendo más elevada entre las personas que fuman más de 40 cigarrillos al día. Así

mismo, la tasa de mortalidad y amputaciones es mayor en los pacientes fumadores. El abandono del tabaco se ha acompañado de una reducción en el riesgo de EAP.⁷

La diabetes es un factor de riesgo tanto cualitativo como cuantitativo, ya que por cada 1% de aumento de la hemoglobina glicosilada se origina un incremento del 25% en el riesgo de EAP. La afectación de vasos distales de las extremidades es característica, aunado a lo anterior la microangiopatía y neuropatía, implican una mala respuesta a la infección y un trastorno en la cicatrización, lo que condiciona un riesgo de amputación de hasta 10 veces más con relación a los pacientes no diabéticos.⁷ El riesgo de EAP aumenta en 5-10% por cada 10mg/dl de incremento de colesterol total. En el Estudio Framingham se evidenció que el cociente colesterol total/cHDL fue el mejor predictor de EAP. Se ha demostrado que el tratamiento de la hiperlipemia reduce la progresión de la EAP y por lo tanto el desarrollo de isquemia crítica.⁷

La prevalencia de EAP tanto sintomática como asintomática, es mayor en varones, sobre todo en la población más joven, a edades más avanzadas las diferencias son insignificantes. La prevalencia en los hombres es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica).⁷

La clasificación clínica de Leriche-Fontaine es útil para establecer tratamiento y pronóstico, ya que agrupa a los pacientes que presentan una insuficiencia arterial progresiva en 4 estadios y tiene valor pronóstico, por lo que es muy útil para la indicación de tratamiento:

- **Grado I:** Asintomático o síntomas inespecíficos. Detectado por ITB <0.9
- **Grado IIa:** CI que no limita las actividades diarias del paciente (>150 metros)
- **Grado IIb:** CI que limita las actividades del paciente (<150 metros)
- **Grado III:** Presencia de parestesias o dolor en reposo
- **Grado IV:** Presencia de lesiones tróficas (ulceración y gangrena)

En las dos últimas hay isquemia crítica, con riesgo de perder la extremidad.^{3,7}

Su evolución clínica es estable debido al desarrollo de circulación colateral, a la adaptación metabólica de la masa muscular y al uso de músculos no isquémicos. El principal síntoma es la claudicación intermitente (CI) que se describe como dolor en uno o varios grupos musculares que se desencadena por el movimiento o la deambulación debido a la falta de aporte sanguíneo; estos síntomas desaparecen a los pocos minutos de reposo.^{1,21} La distancia en la marcha con la que se desencadena suele ser constante, aunque se acorta y es más intenso a mayor velocidad o al subir pendientes.⁷ Se estima que sólo un 25% de los pacientes con CI experimentará un empeoramiento y evolucionará hacia isquemia crítica, lo que suele ocurrir con más frecuencia después del primer año de diagnóstico.³

Por la localización del dolor se puede determinar la localización de la obstrucción arterial. Así, una obstrucción aórtica se manifestará con claudicación lumbar, del muslo y cadera; la obstrucción iliaca con claudicación glútea, del



muslo y cadera; la obstrucción iliaca interna bilateral cursará con impotencia sexual; la obstrucción de la femoral común y profunda con claudicación y atrofia de los músculos del muslo; la obstrucción de la femoral superficial y poplíteas con claudicación de la pantorrilla y una obstrucción tibial y peroneal con claudicación de la pantorrilla y el pie.^{3,7}

En el caso de la EAP, 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. En muchos casos los pacientes pueden mencionar síntomas inespecíficos o no presentarlos. Referir calambres con el ejercicio que mejoran con reposo, dolor nocturno, úlceras en miembros inferiores que no mejoran, cambios de color o temperatura de las piernas.¹ Adicionalmente hay que indagar por factores de riesgo o comorbilidades asociadas, antecedentes personales (profesión, patología vascular, antecedentes traumáticos, factores de riesgo CV, hiperuricemia, consumo de alcohol) y familiares (Diabetes, HTA, dislipidemia, patología vascular y cardiopatía),³ clase funcional e independencia del paciente y tolerancia al ejercicio.¹

La Escala de Edinburgh sirve para evaluar la presencia de claudicación, con una especificidad del 91% y una sensibilidad del 99%.¹ Consiste en 6 preguntas, cada una con una respuesta esperada; para hacer diagnóstico, todas deben ser correctas:

- ¿Siente dolor o malestar en las piernas al caminar? SI
- ¿Ese dolor inicia al estar de pie o sentado? NO
- ¿Siente dolor al caminar por una pendiente o a paso rápido? SI
- ¿Siente dolor al caminar a un paso habitual? SI o NO, depende de la severidad de la CI
- ¿Qué pasa si se detiene? Desaparece el dolor en 10 minutos
- ¿Dónde se localiza el dolor? Pierna (CI típica), muslo o glúteo (CI atípica)

Examen Físico: se pueden encontrar hallazgos variables, sin embargo, la ausencia de síntomas no excluye el diagnóstico.¹ Es importante evaluar:

- Cojera o dificultad para la marcha a la inspección
- Ausencia o disminución de pulsos distales: femoral, poplíteo, pedio (el más importante) y tibial posterior
- Auscultación de soplo carotideo, abdominal o femoral (el más importante)
- Palpación de masas abdominales
- Coloración anormal de la piel (palidez o enrojecimiento): palidez con elevación de la pierna a 60 grados por un minuto, el color debe volver a la normalidad a los 10-15 segundos, si demora más de 40 segundos indica isquemia severa.⁵
- Pobre crecimiento de las uñas y el pelo, piel fría y seca, edema.²²
- Presencia de úlceras o zonas de necrosis en los dedos del pie
- Disminución de la sensibilidad, hiporreflexia y atrofia muscular.³

Índice Tobillo/Brazo (ITB): Es la relación de la PAS de la arteria tibial posterior o pedio con la PAS del brazo (se toma la cifra más alta comparando ambos brazos).²² Para su medición se necesita un manguito de TA y un doppler para los pulsos arteriales. Se ha validado contra angiografía, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 95%. Se considera normal cuando la cifra está entre 0.91 – 1.30, indeterminado si >1.30 (por arterias calcificadas, poco compresibles), y diagnóstico cuando el ITB es <0.9; en este caso si se encuentra entre 0.41 y 0.9 se considera EAP leve a moderado y severa si el ITB es < a 0.4.²¹

Cuando existe sospecha clínica, pero el ITB es normal, se puede realizar una prueba de ejercicio. Se mide el ITB antes y después de realizarla en banda sin fin o pidiendo al paciente que se empine hasta que se reproduzca el dolor.³

Se deben realizar exámenes de control, enfocados a evaluar factores de riesgo. Se solicita hemograma con recuento de plaquetas, glicemia o HbA1c, perfil lipídico, creatinina, parcial de orina en busca de glucosuria o proteinuria y electrocardiograma.^{1,3}

Si se considera únicamente el índice tobillo/brazo como criterio de EAP, se obtiene que la relación del grupo de los sujetos sintomáticos/asintomáticos es independiente de la edad y prácticamente es 1:3 o 1:4.¹²

El estudio Arterial Edimburgo, demostró que usando el dúplex arterial para diagnóstico, un tercio de los sujetos con EAP asintomáticos presentaban oclusión total de una de las arterias principales del miembro inferior examinado.²³

La EAP es un síndrome frecuente que afecta a un extenso sector de la población mundial. Para su diagnóstico se ha considerado como marcador sintomático la claudicación intermitente (CI); el índice tobillo/brazo que ha surgido como un indicador puntual y confiable de la enfermedad arterial periférica clínica o subclínica y como medida de la carga de aterosclerosis; fundamentados en la evidencia epidemiológica, las guías actuales recomiendan un punto de corte de 0.9 para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica,²⁴ ya que se ha encontrado que tiene una alta sensibilidad y especificidad comparado con la angiografía como método estándar; al mismo tiempo, se convierte en un tema de gran interés para la salud pública, dado que recae sobre el médico general la responsabilidad del tamizaje y la identificación de los pacientes con EAP en etapas tempranas para el inicio de tratamiento adecuado y oportuno. La prevalencia de EAP en población general asintomática sólo se puede estimar mediante métodos no invasivos; el más ampliamente reconocido es el índice tobillo/brazo; en individuos sintomáticos, un valor inferior a 0.9 tiene una sensibilidad de 95% para detectar arteriografías positivas y una especificidad cercana a 100% para detectar individuos sanos; se ha encontrado que este valor es inversamente proporcional a la severidad de la enfermedad y la mortalidad cardiovascular.^{12,13}

Se debe diferenciar de alteraciones musculoesqueléticas y neurológicas. La estenosis espinal (o compresión en cola de caballo) es uno de los diagnósticos diferenciales ya que los pacientes presentan un dolor similar, pero con pulsos



periféricos intactos, y se denomina pseudoclaudicación, esta se debe a la compresión de la cauda equina que se manifiesta con dolor irradiado a miembros inferiores, que se presenta al caminar o permanecer mucho tiempo de pie y no mejora rápidamente con el reposo.¹

Otros diagnósticos son embolismo, síndrome de piernas inquietas, vasculitis sistémica, calambres nocturnos, neuropatía periférica, mononeuropatías por atrapamiento, artrosis de cadera y rodilla, quiste de Baker, síndrome compartimental crónico, claudicación de cadera, compresión de raíces nerviosas y claudicación venosa.^{1,5}

El manejo de estos pacientes tiene como objetivo prevenir la progresión de la enfermedad aterosclerótica y minimizar la ocurrencia de eventos cardiovasculares,² mejorar la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, la durabilidad de las intervenciones y prevenir amputaciones.

Hoy por hoy el tratamiento de la EAP se divide en: preventivo, farmacológico y quirúrgico, a través de cirugía o tratamiento endovascular. Es indispensable el control de los factores de riesgo para detener la progresión de la enfermedad; el abandono del hábito tabáquico, cifras de tensión arterial inferiores a 140/90, control glucémico con cifras de hemoglobina glicosilada inferiores a 7% y niveles de colesterol-LDL menores de 100 son los objetivos a alcanzar en un paciente con EAP.²⁵ Así que la modificación o eliminación de los factores de riesgo es considerada como la primera indicación terapéutica.

Como parte del seguimiento se debe monitorizar la severidad del dolor, la distancia al caminar libre de dolor y el compromiso de la calidad de vida; en caso de haber un cambio en la funcionalidad, se debe repetir el ITB, solicitar exámenes y/o referir a cirugía vascular. Es importante evaluar si hay progresión a isquemia de la extremidad aguda o crítica, aunque el riesgo es menor de 1% por año. La isquemia aguda se caracteriza por inicio abrupto de dolor, ausencia de pulsos, palidez, parestesias y parálisis en la extremidad que requiere intervención inmediata. La isquemia crítica presenta progresión de síntomas en reposo y nocturno.¹

Se recomiendan sesiones de caminata de más de 30 minutos, por lo menos 3 veces a la semana, en las que el paciente deberá caminar hasta casi el máximo de dolor, al menos durante 6 meses.^{5,22,26} Su efecto se debe a la mejoría en la función vasodilatadora endotelial, la respuesta inflamatoria y el metabolismo muscular esquelético que se manifiesta en menor isquemia por mayor aporte de oxígeno.⁵ Estudios han demostrado que aumenta el tiempo tolerable para caminar hasta en un 150%.¹

La reducción de la TA disminuye los eventos cardiovasculares, aunque no se ha demostrado que modifique la progresión de EAP.⁵ En el estudio HOPE se demostró el beneficio de los IECA independientemente de las cifras de TA por su efecto cardioprotector; la morbimortalidad en pacientes con EAP se puede reducir con el uso de ramipril en un 25%.^{1,7,27} Contrario a lo que se pensaba, actualmente es apropiado utilizar β -bloqueadores en estos pacientes ya que ofrecen un efecto cardioprotector y no existe evidencia de empeoramiento de síntomas de CI.^{2,5}

El tratamiento farmacológico vigente para el manejo de la claudicación intermitente es una combinación de medicamentos con el propósito de una mejor calidad de vida, evitando los incidentes cardiovasculares asociados a aterosclerosis y disminuyendo los síntomas propios de la claudicación.

La pentoxifilina derivado de las xantinas presenta un efecto antitrombótico débil, mejora el flujo sanguíneo periférico, actúa sobre la membrana de los hematíes deformándolos reduciendo su capacidad de agregación y por lo tanto la viscosidad de la sangre. Fue el primer medicamento aprobado por FDA para el manejo sintomático de CI (1984).^{26,28} Estudios recientes han demostrado evidencia limitada de su efectividad.¹ Se considera menos efectivo que el cilostazol aunque mejor tolerado.^{2,5} Se recomienda iniciar con 200 mg cada 8 horas y terapia de mantenimiento con 400 mg cada 8 horas.⁶ El cilostazol (es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, inhibe la agregación plaquetaria por lo que provoca mayor dilatación en el lecho femoral, disminuye el riesgo de la formación de trombos arteriales. Fue el segundo medicamento aprobado por la FDA para CI (1999).^{2,6} La dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas.⁵ Aumenta la distancia al caminar y el tiempo libre de dolor (35-109%),¹ con una mejoría de la CI de 47% con cilostazol contra 13% de placebo ($p < .001$); disminuye los TGC y aumenta niveles de HDL. Está contraindicado en pacientes con falla cardíaca. Como efectos adversos se pueden presentar cefalea, diarrea, palpitaciones y mareo.²¹ Se puede utilizar asociado a ASA o clopidogrel sin aumentar el riesgo de sangrado. Debe consumirse 30 minutos antes o 2 horas después de la comida ya que las comidas ricas en grasa aumentan su absorción. Es mejor tolerado que la pentoxifilina.^{2,5,12} La pentoxifilina y cilostazol actualmente son los únicos 2 fármacos autorizados por la FDA específicamente para la claudicación intermitente.^{6,26} Existe una aprobación para que todos los pacientes con EAP con o sin historia de otra enfermedad cardiovascular sean tratados con antiagregantes plaquetarios, a largo plazo para reducir los riesgos de morbi-mortalidad cardiovascular.¹²

La aspirina (ASA), actúa impidiendo la agregación plaquetaria, con un resultado irreversible de 7-10 días, a dosis de 75-150 mg/día. The Antiplatelet Trialist Collaboration demostró una disminución del 23% en eventos vasculares con el consumo de ASA.^{7,14} The Physicians Health Study mostró que 325 mg diarios de ASA disminuyen la necesidad de intervenciones quirúrgicas, sin encontrar diferencias con el desarrollo de CI entre el grupo con ASA y placebo. En el reporte de la séptima conferencia del ACCP recomiendan ASA 75-325 mg/día en pacientes con isquemia crónica (IAM - ECV) ya que aumenta el tiempo libre de dolor al caminar y el flujo sanguíneo en reposo. Se considera un medicamento de primera línea y se prefiere sobre otros antiagregantes por costos.^{2,6}

La ticlopidina, inhibe la activación plaquetaria bloqueando los receptores ADP de plaquetas, actúa en la función de la membrana plaquetaria, reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares, mejora la distancia caminada y el ITB. Es el tratamiento más efectivo para mejorar distancia y mortalidad, no obstante, su uso se asocia con riesgo de trombocitopenia, leucopenia, y púrpura trombocitopénica (1/2000-4000 pacientes).^{5,7,26}



La elección de tratamiento para la isquemia crítica está limitada sólo a la revascularización quirúrgica. No obstante, algunos pacientes con isquemia crítica de las extremidades (ICE) no son candidatos al procedimiento por las comorbilidades asociadas o a la anatomía vascular (falta de conducto), estos solo reciben tratamiento médico con fármacos para mejorar la circulación local y calmar el dolor, antibióticos para tratar la infección de úlceras, como una opción terapéutica y la amputación como última probabilidad de supervivencia. Se utilizan varios fármacos en este estadio (cilostazol, pentoxifilina, o naftidrofurilo) sin beneficios significativos. Un tratamiento innovador es la angiogénesis terapéutica, pero los estudios todavía se encuentran en fases iniciales. Por lo que los tratamientos médicos para la ICE que disminuyan el dolor, favorezcan la cicatrización de las lesiones y minimicen el riesgo de amputación son opciones interesantes.^{29,30}

La administración de prostaglandinas vía intravenosa (IV), está indicada en situaciones avanzadas para el tratamiento del dolor y úlceras, aunque no ha demostrado mejorar la distancia máxima alcanzada libre de dolor y la calidad de vida.^{3,6,26} Estos prostanoides (PGE1 y PGI2) se emplean en pacientes con isquemia crítica no revascularizable y candidatos a amputación, con resultados positivos en el alivio del dolor en reposo y la cicatrización de las úlceras. Sin embargo, no existen pruebas sólidas de su eficacia a largo plazo, así como en la disminución de las amputaciones. Se incluyen los siguientes fármacos: prostaglandina E1 (PGE1 o alprostadil, en administración intravenosa/intra-arterial durante 21 días); prostaciclina (PGI o epoprostenol, vía intravenosa durante cuatro a siete días, intra-arterial por 72 horas; iloprost (administración intravenosa durante 14 a 28 días/oral 28 días hasta un año); y el lipoecaprost (administración intravenosa durante 50 días).

En la práctica el iloprost beneficia cerca del 40% de los pacientes con isquemia crítica, en los que no existe posibilidad de revascularización. En el 2003 Schellong detalló un mejor perfil de los pacientes con PGE1 versus iloprost, con respecto a la microcirculación y la tolerabilidad. La PGE1 tiene una tolerabilidad global (86.6%) comparada con otros prostanoides como la prostaciclina (61%).³¹

Carlson y Eriksson realizaron los primeros ensayos con PGE-1, en el año de 1973 (vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria) en pacientes con diagnóstico de EAP, consiguiendo efectos favorecedores como reducción del dolor y cicatrización de úlceras. En los siguientes años diversos grupos reportaron resultados efectivos con el uso de PGE1 en el tratamiento de la EAP, con relación a la mejora de los síntomas periféricos y la capacidad de aplazar la progresión de la enfermedad.³²

El principio activo es el alprostadil, sustancia endógena que pertenece al grupo de las prostaglandinas E1 (PGE1), cuya acción farmacológica es el efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario. La prostaglandina PGE1 y otros prostanoides son moléculas con una productiva función biológica, a través de sus receptores en plaquetas, leucocitos y células musculares lisas, ejercen numerosas funciones; aumentan el flujo sanguíneo por vasodilatación, actividad antiplaquetaria, inhibición de la activación de

neutrófilos, inhibición de la adhesión de monocitos; inhiben la hiperplasia de células musculares lisas, potencian la fibrinólisis natural, tienen efecto reológico aumentando la deformabilidad del hematíe y mejoran la homeostasis del colesterol.³³

El mecanismo de acción de alprostadil no está completamente esclarecido, sin embargo, se presume que la relajación de la musculatura lisa del conducto arterioso, favorece el mantenimiento de la permeabilidad del conducto. Los efectos farmacológicos de alprostadil varían con el tejido diana, y actúa a través de los receptores tipo E (receptor de prostaglandina E), por ejemplo, con el EP1 media la contracción del músculo liso en el tracto digestivo y sistema urogenital. Con el EP2 la relajación del músculo liso en el tracto digestivo y sistema vascular y respiratorio, e incrementa el AMPc intracelular en algunos tejidos resultando en la inhibición de la activación de monocitos, granulocitos y linfocitos en el proceso inflamatorio y con el EP3 media la contracción del músculo liso y la activación plaquetaria. La infusión de alprostadil (PGE1) incrementa la utilización de aminoácidos y potencializa la síntesis de proteínas, evento relacionado con la mejora de las lesiones isquémicas.³⁴

En pacientes con EAP la terapia de infusión con alprostadil reduce la formación de trombina lo que resulta en una disminución de la degradación de fibrina, por lo que puede reducir así la deposición de fibrina implicada en la patogénesis de la aterosclerosis.³⁵ Este estudio tiene el objetivo de caracterizar las complicaciones vasculares en población de una institución de Seguridad Social, con diabetes mellitus tipo 1 y 2, durante el período 2013-2015.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal, retrospectivo y analítico, en un Hospital de una institución de Seguridad Social del Estado de México se revisaron los expedientes clínicos de los egresos hospitalarios, con una o más de las complicaciones según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE X, durante el período enero 2013-diciembre 2015.

- E115 DM con complicaciones circulatorias periféricas.
- E125 DM asociados con desnutrición y con complicaciones circulatorias periféricas.
- E135 DM especificadas con complicaciones circulatorias periféricas.
- E145 DM no especificada con complicaciones circulatorias periféricas.
- E10.5 Con complicaciones circulatorias periféricas (angiopatía periférica 179.2), Gangrena, úlcera.
- 173.8 Otras enfermedades vasculares periféricas especificadas.



Resultados

Del total de expedientes revisados, se incluyeron 382 que cumplían con los criterios; de estos 237 correspondieron al sexo masculino (62%) y 145 al sexo femenino (38%). El promedio de edad fue de 59.6 años (rango entre 13 a 92 años).

Los días promedio de estancia hospitalaria fueron 7, con un rango de 1 a 71. El tiempo promedio de diagnóstico fue de 17.2 años. En 172 (45%) se refiere al antecedente de alcoholismo y en 129 (33.8%) tabaquismo.

De los 382 pacientes que fueron ingresados durante el período estudiado, 159 fueron amputados 115 hombres y 44 mujeres, (72.3 y 27.7% respectivamente). El promedio de edad fue de 62 años, con un rango de 24 a 90 años. El tiempo promedio de diagnóstico es de 19.2 años (intervalo de 1 a 43 años). El antecedente de alcoholismo se refiere en 56 y tabaquismo en 57 de los pacientes.

El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 7 con un rango de 1 a 33.

La proporción de pacientes amputados fue del 41.6% con relación a los ingresados.

La **Tabla 1**, muestra la mayor distribución por estado civil, en donde se observa que la mayor proporción del total, así como los que fueron amputados estaban casados.

Tabla 1. Estado Civil

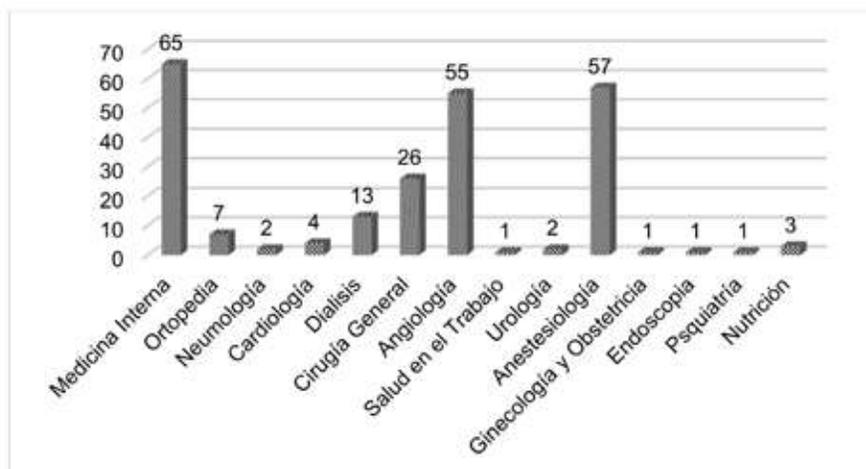
Estado Civil	Hospitalizados (382)	%	Pacientes amputados (159)	%
Solteros	39	10.2	6	3.8
Casados	258	67.5	122	76.7
Unión libre	12	3.1	5	3.1
Divorciados*	15	3.9	4	2.5
Viudos	47	12.3	7	10.8
S/D*	11	2.9	5	3.1

*Sin Dato

Para los ingresos, el servicio que presentó mayor demanda fue Cirugía General con 229 (59.9%), seguido de Medicina Interna 147 (38.5%); Oftalmología 1 (0.3%) y Pediatría 5 (1.3%).

El mayor número de interconsultas fue para Medicina Interna. Los siguientes servicios de interconsultas durante la estancia hospitalaria se muestran en la **Gráfica 1**.

Gráfica 1. Servicios interconsultantes durante la estancia hospitalaria





En la **Tabla 2**, se muestran los números absolutos y porcentajes de ingresos que fueron desde uno y hasta siete.

Tabla 2.

Ingresos	Hospitalizados (382)	%	Pacientes amputados (159)	%
1	295	77.2	111	69.8
2	68	17.8	40	25.2
3	15	3.9	6	3.8
4	3	0.8	4	0
7	1	0.2	1	0.6

En la **Tabla 3**, se describe la comorbilidad asociada a los pacientes diabéticos, siendo la de mayor importancia la hipertensión Arterial Sistémica.

Tabla 3. Comorbilidad del total de pacientes que viven con diabetes y amputados

Padecimiento	Casos	
	N=382 Hospitalizados	N=159 Amputados
Hipertensión Arterial	203	79
Insuficiencia Renal Aguda	48	0
Insuficiencia Venosa	17	6
Dislipidemia	12	3
Enfermedad Pulmonar Oclusiva Crónica	7	1
Cardiopatía Isquémica	7	4
Cataratas	5	2
Hipotiroidismo	5	2
Cirrosis Hepática	4	1
Asma	3	2
Osteoartritis	3	0
Infección de Vías Urinarias	3	0
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	3	1
Osteoporosis	3	1
Cisticercosis	2	0
Insuficiencia Renal Crónica	2	13
Hiperplasia Prostática Benigna	2	0
Insuficiencia Hepática	1	0
Varices Esofágicas	1	0
Enfermedad Vascular Cerebral	1	0



Los diagnósticos de ingreso y de egreso en números absolutos se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Diagnósticos de ingreso y egreso de pacientes que viven con diabetes y amputados

	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
	Hospitalizados N=382		Amputados N=159	
Wagner Grado 0	182	193	42	48
Wagner Grado 1	66	71	37	43
Wagner Grado 2	14	12	4	2
Wagner Grado 3	61	62	5	36
Wagner Grado 4	4	3	3	2
Wagner Grado 5	54	41	37	28
Pie diabético	1	0	1	0
Úlcera plantar	16	6	6	3
Necrosis	30	0	24	0
EPOC	10	9	0	1
Cardiopatía mixta	2	7	0	0
Insuficiencia periférica	11	0	7	0
Insuficiencia arterial	15	0	8	0
Diabetes Mellitus 1	6	0	0	0
Diabetes Mellitus 2	376	0	159	0
Insuficiencia renal aguda	23	9	6	2
Insuficiencia renal crónica	36	54	7	11
Infección de vías urinarias	46	41	6	5
Síndrome urémico	10	0	2	0
Cetoacidosis diabética	38	27	9	5
Insuficiencia cardíaca congestiva	8	7	3	1
Depresión	1	0	0	0
Acidosis metabólica	34	11	12	3
Encefalopatía	19	16	1	2
Estado hiperosmolar	17	0	3	0
Desarticulación de miembro pélvico	1	0	1	0
Hipertensión arterial descontrolada	71	0	19	0
Enfermedad vascular cerebral	10	14	2	4
Necrobiosis	60	73	42	54
Insuficiencia venosa	0	21	0	13
Debridación de escaras	0	17	0	6
Insuficiencia hepática	0	3	0	2
Pancreatitis	0	1	0	0
Cirrosis hepática	0	2	0	0
Lavado quirúrgico	0	30	0	12
Hipotiroidismo	0	2	0	0
Neumonía adquirida	0	9	0	0
Amputaciones	0	161	0	134



De los 159 pacientes, 89 (66,0%) la amputación inició en el miembro pélvico derecho; 43,4% (69) en miembro pélvico izquierdo y 0,6% mano derecha.

Tabla 5. Amputación según sitio anatómico

Sitio anatómico	Primera amputación	%	Segunda amputación	%
Supracondilea	54	34.0	13	8.2
Primer orjejo	30	18.9	2	1.3
Tercer orjejo	16	10.1	1	0.6
Segundo orjejo	16	10.1	2	1.3
Quinto orjejo	11	6.9	--	--
Segundo y quinto orjejos	7	4.4	--	--
Cuarto orjejo	5	3.1	1	0.6
Cuarto y quinto orjejos	5	3.1		
Segundo y tercer orjejos	5	3.1	2	1.3
Primer y segundo orjejos	4	2.5	--	--
Segundo, tercero y cuarto orjejos	2	1.3	--	--
Infracondilea	2	1.3	3	1.9
Pierna	1	0.6	--	--
Segundo y cuarto orjejos	1	0.6	1	0.6
Tercero y cuarto orjejos	--	--	1	0.6
Fasiotomía plantar derecha	--	--	1	0.6

Del total de pacientes amputados en una primera ocasión, 27 (17%), requirieron de una segunda amputación, como se muestra en la **Tabla 5**.

El tiempo promedio que transcurrió entre una amputación y otra fue de 231 días, con un rango de 2 a 1464 días. Siendo los orjejos los que con mayor frecuencia son extirpados y a más corto plazo.

Discusión

En ese análisis de los 382 expedientes que fueron revisados el 41,6% fue sometido a una amputación de miembro inferior ya fuera menor o mayor; el 34% sufrió una amputación mayor y el 18,9% amputación menor, proporciones semejantes a lo encontrado en el estudio de Alcántara y cols.³⁵

Otros hallazgos similares fueron que los pacientes que sufren una amputación presentan un mayor riesgo para una segunda amputación, en el mismo o en el otro miembro, en este estudio el 17% de los pacientes sufrieron una nueva amputación en un período menor de un año y hasta 4 años.³⁶

Los principales factores de riesgo asociados a enfermedad arterial periférica y amputaciones fueron la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemias y el tabaquismo, mismos factores que se encontraron en un estudio realizado en Cuba. De acuerdo con otros estudios no existen diferencias entre lo reportado y lo que se encontró en este

análisis, el mayor riesgo es en hombres, adultos mayores y con diagnóstico de más de 17 años.^{37,38}

Conclusiones

Las úlceras y amputaciones de las extremidades constituyen un gran problema de salud pública lo que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y los sistemas de salud. Este cuadro conlleva un profundo deterioro en la independencia, productividad y funciones psicosociales de los individuos. Para los sistemas de salud, las enfermedades vasculares y en particular la amputación, representan una significativa carga económica, ya que utilizan gran parte de los recursos totales asignados para el manejo de la diabetes mellitus (DM).

Desde la perspectiva asistencial, es la principal causa de hospitalización en los pacientes diabéticos. Para los servicios de Cirugía vascular y Cirugía general son una carga difícil de soportar, tanto por los días cama, como por la cantidad de procedimientos a los que deben ser sometidos.

En general, se debe considerar que una amputación mayor no debería ser realizada hasta que hayan sido consideradas todas las posibilidades de amputaciones menores, debido a que esta última tiene varias ventajas económicas tales como ambulación extrahospitalaria, curación precoz, y por lo tanto mejor calidad de vida de los pacientes.



Referencias bibliográficas

1. Sontheimer DL. Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2006;73:1971-76
2. Lipsitz EC, Kim S. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Disease. *Cardiol Clin* 2008;26:289-298
3. Ramos R, De la Rubia AM. Isquemia arterial periférica aguda y crónica. *AMF* 2008;4(9):496-505
4. Diehm C, Lange S, Darius H et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Europ Heart J* 2006; 27: 1743-1749
5. Gey DC, Lesho EP, Manngold J. Management of Peripheral Arterial Disease. *Am Fam Physician* 2004;69:525-3
6. Cassar K. Peripheral arterial disease. *BMJ Clin Evid* 2007;12:21
7. Serrano FJ, Conejero AM. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(9):969-82
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Europ J Vasc Endovasc surg*, 2007; 33 (1): S1-S75
9. Selvin E and Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110 (6): 738-743
10. Paul AK, Mash B, Rupasinghe G. Peripheral arterial disease-high prevalence en rural black South Africans. *S Afr Med J* 2007; 97: 285-288 Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M and Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Medicine* 2003; 163: 1469-1474
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) 2006;113:e463-e465
12. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE et al. Incidence of and Risk Factors for Asymptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease: a longitudinal study. *Am J Epid* 2001; 153 (7): 666-672
13. Begelman SM, Jaff MR. Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006;73(4):s22-s29
14. O'Hare AM, Vittinghoff E, J. Hsia and Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (4): 1046-1051
15. March García J.R, Acín García F. Patología vascular. Introducción: epidemiología e importancia socio-sanitaria de las vasculopatías periféricas. Impacto socio-económico. *Medicine*. 2009; 10 (45): 2967- 71
16. Calduch Broseta J.V, Andréu Giménez L, Díaz Castellano M, Segarra Soria M, Belso Candela A, Romero Nieto M. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica en las unidades médicas de corta estancia en España. Estudio UCEs. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2010; 22 (3):85-91
17. Morgan E. Cuando la isquemia ataca de forma crítica a un miembro. *Nursing*. 2006; 24:30-2
18. Roqué M, García-Madrid, C, D Reis E. Avances en el tratamiento médico y mínimamente invasivo de la isquemia crónica de miembros inferiores. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:24-30
19. Águila Márquez R. Estado actual de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 5, No. 4, octubre-diciembre 2007:187-196
20. White C. Intermittent Claudication. *N Engl J Med* 2007;356:1241-50
21. Arain FA, Cooper LT. Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2008;83(8):944-50
22. F.G. Fowkes, E. Housley, E.H. Cawood, C.C. Macintyre, C.V. Ruckley and R.J. Prescott, Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 384-392
23. J. Latorre Vilallonga. Diagnóstico y tratamiento del paciente con claudicación intermitente vascular. *JANO* 9-15 SEPTIEMBRE 2005. VOL. LXIX N.º 1.575: 33-38
24. Nehler M; Taylor LIM; Moneta GL; Porter J. Natural History and nonoperative treatment in chronic lower extremity ischemia. *Surg, Vasc*. 2002;264-275
25. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease. *JAMA* 2006;295:547-553
26. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current Medical Therapies for Patient with Peripheral Arterial Disease: A Critical Review. *Am J Med* 2002;112:49-57
27. Wood AJ. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-20
28. Isner J; Walsh K; Symes J; Pieczek A; Takeshita S; Lowry J. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 1995; 91(11): 2687-2692
29. Ruffolo A; Romano M; Ciapponi A. rostanoids for critical limb ischaemia (Review). *John Wiley*. 2010;1-85
30. Schellong S; Altmann E; Von Bilderling P; Rudofsky G; Waldhausen P; Rogatti W. Microcirculation and tolerability following i.v. infusion of PGE1 and iloprost: a randomized cross-over study in patients with critical limb ischemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(6):503-509
31. Llorente G; González F; Fuentes I; Jiménez C. La PGE-1 intravenosa en la enfermedad vascular periférica obstructiva: experiencia de uso en un periodo de 6 meses. *Farm Hosp*. 2004;28(3):181-191
32. Gracia C. Tratamiento médico de la claudicación intermitente. *Rev. Angiol*. 2010: 62;67-71
33. Karetova D; Bultas J; Vondracek V; Aschermann M. Alprostadil: Modes of Actions in Peripheral Arterial Occlusive Disease. 1997;4:359-363
34. Weiss C; Regele S; Velich T; Bartsch P; Weiss T. Hemostasis and fibrinolysis in patients with intermittent claudication: effects of prostaglandin E1. *Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63:271-277
35. Alcántara W, Flores R, Garmendia F. Prevalencia y Riesgo de Amputación en Pacientes con Pie Diabético. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1999;60(3):159-164
36. Eskob B, Josephsen P. Incidence of reamputation and death after gangrene of the lower extremity- *Prosthet Orthotics Int* 1980;4:77-80.
37. Rodríguez-Gurri D, González-Expósito A. Caracterización de pacientes con pie diabético. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2013;42(2):173-180
38. Guzmán-Cayado M, Barreto-Cruz T, Casanueva-Cabeza M, Pérez-Chi JC. Algunos factores clínicos de riesgo de amputación en un grupo de diabéticos del municipio Artemisa. *Rev Cubana Invest Biomed* 2006;25(1)