

Artículo especial

Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS)



Documento sobre la enfermedad arterioesclerótica de las arterias extracraneales carótidas y vertebrales, mesentéricas, renales y de las extremidades inferiores y superiores

Avalado por la *European Stroke Organization* (ESO)


Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Victor Aboyans* (coordinador de la ESC) (Francia), Jean-Baptiste Ricco^{*,a} (coordinador) (Francia), Marie-Louise E.L. Bartelink (Países Bajos), Martin Björck^a (Suecia), Marianne Brodmann (Austria), Tina Cohnert^a (Austria), Jean-Philippe Collet (Francia), Martin Czerny (Alemania), Marco De Carlo (Italia), Sebastian Debus^a (Alemania), Christine Espinola-Klein (Alemania), Thomas Kahan (Suecia), Serge Kownator (Francia), Lucia Mazzolai (Suiza), A. Ross Naylor^a (Reino Unido), Marco Roffi (Suiza), Joachim Röther^b (Alemania), Muriel Sprynger (Bélgica), Michal Tendera (Polonia), Gunnar Tepe (Alemania), Maarit Venermo^a (Finlandia), Charalambos Vlachopoulos (Grecia) e Ileana Desormais (Francia)

Revisores del documento: Petr Widimsky (coordinador de revisión de la ESC) (República Checa), Philippe Kolh (coordinador de revisión de la ESVS) (Bélgica), Stefan Agewall (Noruega), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Gert J. De Borst^a (Países Bajos), Victoria Delgado (Países Bajos), Florian Dick^a (Suiza), Cetin Erol (Turquía), Marc Ferrini (Francia), Stavros Kakkos^a (Grecia/Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Jes Lindholt^a (Dinamarca), Heinrich Mattl^b (Suiza), Piotr Pieniazek (Polonia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Dierck Scheinert (Alemania), Horst Sievert (Alemania), Iain Simpson (Reino Unido), Jakub Sulzenko (República Checa), Juan Tamargo (España), Lale Tokgozoglu (Turquía), Adam Torbicki (Polonia), Nikolaos Tsakountakis (Grecia), José Tuñón (España), Melina Vega de Ceniga^a (España), Stephan Windecker (Suiza) y José Luis Zamorano (España)

*En representación de la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS)

^aEn representación de la *European Stroke Organisation* (ESO)

 Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.015>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.035>, *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:74-78.

*Autores para correspondencia: Victor Aboyans, Department of Cardiology CHRU Dupuytren Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, Francia. Tel.: +33 5 55 05 63 10, fax: +33 5 55 05 63 34.

Correo electrónico: vaboyans@live.fr

Jean-Baptiste Ricco, Department of Vascular Surgery, University Hospital, rue de la Miletie, 86021 Poitiers, Francia. Tel.: +33 549443846, fax: +33 5 49 50 05 50.

Correo electrónico: jeanbaptistericco@gmail.com

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía se encuentran disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

El anexo y los documentos complementarios de preguntas y respuestas de esta guía están disponibles en la página web: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of

Para información adicional y discusión detallada de los datos que han servido de base para las recomendaciones, véase <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx095#supplementary-data>

Los revisores del documento del Comité de Guías de Práctica Clínica de la ESC (GPC) y las Sociedades de Cardiología Nacionales se enumeran en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) y *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI).

Consejos: *Council for Cardiology Practice* (CCP), *Council on Cardiovascular Primary Care* (CCPC) y *Council on Hypertension* (CHT).

Grupos de Trabajo: Aterosclerosis y Biología Vascular, Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Circulación Periférica y Trombosis.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Este artículo ha sido copublicado con los permisos pertinentes en *European Heart Journal* (DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095) con la autorización de la Sociedad Europea de Cardiología y *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018) con la autorización de la *European Society for Vascular Surgery*. Reservados todos los derechos de *European Heart Journal*, *VC European Society of Cardiology* 2017. Los dos artículos son idénticos excepto en detalles mínimos de estilo y redacción, que se han mantenido para respetar el estilo de cada revista. Se puede usar cualquiera de las referencias cuando se cite este artículo.

Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Palabras clave:

Guía • Enfermedad arterial periférica • Enfermedad de las arterias carótidas • Enfermedad de las arterias vertebrales • Enfermedad arterial de las extremidades superiores • Enfermedad de las arterias mesentéricas • Enfermedad de las arterias renales • Enfermedad arterial de las extremidades inferiores • Enfermedad arterial de múltiples sitios

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.015>

0300-8932/\$ - see front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	3	8.1.1. Diagnóstico	20
1. Preámbulo	3	8.1.2. Tratamiento.....	20
2. Introducción	4	8.2. Enfermedad arterial mesentérica crónica	20
3. Epidemiología y factores de riesgo	6	8.2.1. Diagnóstico.....	21
3.1. Epidemiología	6	8.2.2. Tratamiento	21
3.2. Factores de riesgo	6	8.3. Prevención secundaria.....	21
3.3. Pronóstico	6	9. Enfermedad de las arterias renales.....	21
4. Aspectos generales.....	6	9.1. Introducción.....	21
4.1. Abordaje diagnóstico	6	9.2. Presentación clínica.....	22
4.1.1. Historia.....	6	9.3. Historia natural	22
4.1.2. Evaluación clínica.....	6	9.4. Estrategia diagnóstica	22
4.1.3. Pruebas de laboratorio.....	6	9.5. Pronóstico	22
4.1.4. Métodos diagnósticos en la EAP.....	6	9.6. Tratamiento	23
4.2. Enfoque terapéutico	7	9.6.1. Tratamiento médico	23
4.2.1. Abandono del tabaco.....	8	9.6.2. Revascularización	23
4.2.2. Fármacos hipolipemiantes	8	10. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores.....	24
4.2.3. Fármacos antitrombóticos.....	8	10.1. Presentación clínica e historia natural	24
4.2.4. Fármacos antihipertensivos	8	10.2. Pruebas diagnósticas	25
5. Fármacos antitrombóticos en la enfermedad arterial periférica	8	10.2.1. Índice tobillo-brazo	25
5.1. Tratamiento antitrombótico en la enfermedad carotídea.....	9	10.2.2. Prueba de esfuerzo en tapiz rodante.....	25
5.1.1. Tratamiento antiagregante plaquetario único.....	9	10.2.3. Métodos de imagen	25
5.1.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble.....	9	10.2.4. Otras pruebas.....	25
5.2. Tratamiento antitrombótico en la enfermedad arterial		10.3. Tratamiento médico	26
de las extremidades inferiores	10	10.4. Opciones de revascularización: consideraciones	
5.2.1. Tratamiento antiagregante plaquetario único.....	10	generales	26
5.2.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble		10.5. Tratamiento de la claudicación intermitente	26
y triple.....	10	10.5.1. Ejercicio.....	26
5.2.3. Tratamiento antitrombótico tras la revascularización		10.5.2. Farmacoterapia para disminuir el deterioro	
de las extremidades inferiores	10	de la marcha.....	26
5.2.4. Fármacos antitrombóticos tras la terapia		10.5.3. Revascularización en la claudicación	
endovascular de las extremidades inferiores	10	intermitente	26
5.2.5. Pacientes con enfermedad arterial de las		10.5.4. Estrategia de tratamiento de la claudicación	
extremidades inferiores y enfermedad coronaria		intermitente.....	28
concomitantes	11	10.6. Isquemia crónica de las extremidades con riesgo	
5.3. Tratamiento antitrombótico para pacientes con		de amputación.....	29
enfermedad arterial de las extremidades inferiores		10.6.1. Gravedad y estratificación del riesgo de isquemia	
que requieren anticoagulación oral a largo plazo	12	crónica de las extremidades con riesgo	
5.4. Tratamiento antitrombótico tras tratamiento		de amputación: la clasificación Wifl.....	29
endovascular en otros territorios	12	10.6.2. Tratamiento de los pacientes con isquemia crónica	
6. Enfermedad de las arterias extracraneales carótidas		de las extremidades con riesgo de amputación.....	29
y vertebrales	13	10.6.3. Estimulación de la médula espinal	31
6.1. Enfermedad de las arterias carótidas.....	13	10.6.4. Tratamiento con células madre y genoterapia.....	31
6.1.1. Definición	13	10.6.5. Amputación.....	31
6.1.2. Diagnóstico.....	14	10.7. Isquemia aguda de las extremidades	31
6.1.3. Tratamiento.....	14	10.8. Síndrome del dedo azul.....	33
6.1.4. Tratamiento de la enfermedad carotídea	15	11. Enfermedad arterial de múltiples sitios	33
6.2. Enfermedad de las arterias vertebrales.....	18	11.1. Enfermedad arterial de múltiples sitios: epidemiología	
6.2.1. Definición e historia natural	18	e impacto pronóstico.....	33
6.2.2. Imagen	18	11.2. Detección y tratamiento de la enfermedad arterial	
6.2.3. Tratamiento de la enfermedad de las arterias		de múltiples sitios	34
vertebrales	18	11.2.1. Enfermedad arterial periférica en pacientes	
7. Enfermedad arterial de las extremidades superiores	18	con enfermedad coronaria	34
7.4. Métodos diagnósticos.....	19	11.2.2. Enfermedad coronaria en pacientes que	
7.4.1. Ultrasonografía dúplex	19	presentan enfermedad arterial periférica.....	36
7.4.2. Angiografía por tomografía computarizada	19	11.2.3. Otras localizaciones periféricas en pacientes	
7.4.3. Angiografía por resonancia magnética	19	con enfermedad arterial periférica	36
7.4.4. Angiografía por sustracción digital	19	12. Enfermedades cardíacas en la enfermedad arterial periférica	37
7.4.5. Tomografía por emisión de positrones	19	12.1. Introducción	37
7.5. Tratamiento	19	12.2. Insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica	37
7.5.1. Tratamiento endovascular	19	12.2.1. Epidemiología	37
7.5.2. Cirugía	19	12.2.2. Insuficiencia cardíaca en pacientes	
7.5.3. Tratamiento médico.....	19	con enfermedad arterial periférica.....	37
8. Enfermedad de las arterias mesentéricas.....	20	12.2.3. Enfermedad arterial periférica en pacientes	
8.1. Isquemia mesentérica aguda.....	20	con insuficiencia cardíaca.....	38
		12.3. Enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular	38
		12.3.1. Consideraciones generales.....	38

12.3.2. Tratamiento antitrombótico para pacientes con fibrilación auricular	38
12.4. Enfermedad arterial periférica y valvulopatías	38
12.5. Enfermedad arterial periférica y lugar de acceso vascular para las intervenciones cardíacas	38
13. Lagunas en la evidencia.....	39
14. Mensajes sobre qué hacer a partir de esta guía y qué no.....	40
15. Anexo web y documentos complementarios.....	42
16. Apéndice.....	59
17. Bibliografía	60

Abreviaturas

AAA: aneurisma aórtico abdominal
 ACC: arteria carótida común
 ACI: arteria carótida interna
 ACO: anticoagulación oral
 AFS: arteria femoral superficial
 AIT: accidente isquémico transitorio
 ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II
 ARM: angiografía por resonancia magnética
 ASD: angiografía por sustracción digital
 ATC: angiografía por tomografía computarizada
 ATP: angioplastia transluminal percutánea
 AVK: antagonista de la vitamina K
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CdV: calidad de vida
 CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o AIT (2 puntos), enfermedad vascular, edad 65-74, sexo
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 CI: claudicación intermitente
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CV: cardiovascular
 DFM: displasia fibromuscular
 DMD: distancia máxima de deambulación
 DPE: dispositivo de protección contra embolias
 EAC: endarterectomía de la arteria carótida
 EAD: enfermedad arterial difusa
 EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores
 EAES: enfermedad arterial de las extremidades superiores
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EAR: enfermedad de las arterias renales
 EC: enfermedad coronaria
 ECA: estudio clínico aleatorizado
 ECG: electrocardiograma
 ED: ecografía dúplex
 ERC: enfermedad renal crónica
 EsAR: estenosis de las arterias renales
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 ESO: *European Stroke Organisation*
 ESVS: *European Society of Vascular Surgery*
 ETT: ecocardiografía transtorácica
 FA: fibrilación auricular
 GPC: guías de práctica clínica
 HR: *hazard ratio*
 ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IDPB: índice dedo gordo del pie-brazo
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
 IM: infarto de miocardio
 IMC: isquemia mesentérica crónica

INR: razón internacional normalizada
 IRM: imagen de resonancia magnética
 IRR: índice de resistividad renal
 ISC: implante de *stent* carotídeo
 ITB: índice tobillo-brazo
 NACO: nuevos anticoagulantes orales (no AVK)
 NND: número de pacientes que es necesario tratar para producir daño
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar
 OR: *odds ratio*
 PAS: presión arterial sistólica
 PO₂Tc: presión de oxígeno transcutánea
 RR: riesgo relativo
 RRA: reducción del riesgo absoluto
 SCA: síndrome coronario agudo
 SFA: *stent* farmacológico
 SRRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único
 TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) resumen y evalúan todas las evidencias disponibles sobre un tema particular, con el objeto de ayudar a los profesionales de la salud a escoger la mejor estrategia posible para el tratamiento de un paciente individual con una afección concreta. Las guías y las recomendaciones deberían ayudar al clínico a tomar decisiones en su práctica diaria. No obstante, las decisiones finales sobre el tratamiento de un paciente debe tomarlas el médico responsable, consultándolo con el paciente y el cuidador cuando sea necesario.

En los últimos años, diferentes organizaciones han elaborado un gran número de GPC, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la *European Society of Vascular Surgery* (ESVS) y la *European Stroke Organization* (ESO), entre otras. Debido al impacto que tienen en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para el desarrollo de las guías que permitan tomar las decisiones de forma transparente para el usuario. Las recomendaciones para la elaboración de las guías de la ESC pueden consultarse en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las guías de la ESC representan la posición oficial de la ESC sobre un tema determinado y se actualizan regularmente.

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC y se ha incluido una representación de la ESVS y la ESO, para representar a los profesionales implicados en el cuidado médico de los pacientes con esta afección. Diversos expertos en el tema han realizado una revisión integral de la evidencia publicada sobre el tratamiento de una enfermedad determinada de acuerdo con la normativa del Comité de GPC de la ESC y aprobada por la ESVS y la ESO. Se ha realizado una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo la evaluación de la relación riesgo/beneficio. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular se han sopesado y clasificado según escalas predefinidas, tal como se indica en la tabla 1 y la tabla 2.

Los expertos de los paneles de redacción y revisión han declarado por escrito en formularios de conflictos de intereses cualquier relación que se pueda considerar una fuente de conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se han agrupado en un único documento y pueden consultarse en la página web de la ESC (<http://>

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

©ESC 2017

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC 2017

www.escardio.org/guidelines). Cualquier modificación en las declaraciones de conflictos de intereses que surjan durante el periodo de redacción se tiene que notificar a la ESC y actualizarla. El informe del Grupo de Trabajo ha sido financiado en su totalidad por la ESC y la ESVS y se ha desarrollado sin ninguna participación de la industria.

El Comité de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías. El Comité de GPC es responsable también de la promoción de estas guías. Las guías de la ESC se someten a un proceso exhaustivo de revisión por el Comité y expertos externos y, en este caso, por expertos designados por la ESVS y la ESO. Después de las revisiones pertinentes, son aprobadas por todos los expertos involucrados en el Grupo de Trabajo. El documento final fue aprobado por el Comité de GPC y la ESVS para su publicación en *European Heart Journal* y *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Esta guía se ha elaborado tras una consideración minuciosa de la evidencia médica y científica disponible en el momento de su redacción.

La tarea de elaboración de las guías de la ESC en colaboración con la ESVS no se limita a la integración de la investigación más reciente, sino también a la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para ayudar a la difusión de las guías, se producen versiones reducidas de bolsillo, diapositivas con resúmenes, folletos con los principales mensajes y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, cuando sea necesario, debe consultarse la versión íntegra, que se encuentra disponible gratuitamente en la página web de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC que promocionen, traduzcan e implementen las guías de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la plena aplicación de las recomendaciones clínicas. Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y, de esta manera, se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su diseminación e implementación en la práctica clínica. Se anima a los profesionales de la salud a tomar en plena consideración las recomendaciones de las guías de la ESC y la ESVS cuando ejerzan su juicio clínico, así como a la hora de establecer e implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, las

guías de la ESC y la ESVS no pueden anular la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar las decisiones más adecuadas a las circunstancias de cada paciente individual, después de consultarlo con el propio paciente y, cuando sea adecuado o necesario, con su representante legal. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar las normativas y regulaciones aplicables a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

En 2011 la ESC publicó su primera Guía sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica¹. Este documento llenó una laguna importante en el compendio de guías de la ESC. Entretanto, la ESVS ha publicado regularmente varios documentos en forma de guías sobre el tratamiento de enfermedades arteriales de localizaciones específicas.

Ambas sociedades han enfatizado la necesidad de prestar a estos pacientes una atención multidisciplinaria. Cuando se tomó la decisión de actualizar esta guía, se consideró lógico combinar los esfuerzos de ambas sociedades para ofrecer un único documento general que constituyera una guía actualizada sobre la enfermedad arterial periférica (EAP) dirigida a los clínicos.

Es fundamental que los cardiólogos sean conscientes de la importancia del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EAP, ya que se atiende y se trata a muchos de ellos por otras enfermedades cardíacas concomitantes. En la guía de la ESC de 2011, se dedicó un capítulo especial a los pacientes con una combinación de enfermedad coronaria (EC) y EAP, ya que en muchos casos comparten la misma etiología y factores de riesgo. En la presente guía, el Grupo de Trabajo ha ido un paso más allá y ha propuesto un capítulo nuevo sobre otras enfermedades cardíacas que se encuentran frecuentemente en los pacientes con EAP. Asimismo, debido a que las opciones para usar y combinar los fármacos antitrombóticos han aumentado, se ha dedicado un capítulo específico sobre su uso en el contexto de la EAP.

En este documento, el término «enfermedad arterial periférica» incluye todas las enfermedades arteriales excepto la enfermedad de las arterias coronaria y aorta, y no solo la enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI). De hecho, a menudo se encuentran afectadas otras localizaciones periféricas, como las arterias carótidas y vertebrales, las arterias de las extremidades superiores, mesentéricas y renales, sobre todo por aterosclerosis, y todas ellas forman parte de la EAP. En cuanto a las arterias carótidas y vertebrales, este documento solo trata de los segmentos extracraneales, ya que los cardiólogos y los cirujanos vasculares no suelen tratar las enfermedades arteriales intracraneales.

El Grupo de Trabajo ha decidido abordar solo la EAP secundaria a aterosclerosis, con unas pocas excepciones en áreas específicas en las que las enfermedades no ateroscleróticas constituyen un diagnóstico diferencial frecuente (p. ej., la displasia fibromuscular [DFM] en las arterias renales). Para los demás casos, los lectores deben tener

presente la posibilidad de enfermedades no ateroscleróticas y consultar los documentos específicos. También se invita a los lectores a consultar el anexo *web* para más información.

La ESC y la ESVS han unido esfuerzos para proporcionar una mayor conciencia médica y pública sobre la EAP. De hecho, aunque se reconoce que los accidentes cerebrovasculares son una entidad grave con una carga significativa en Europa, a menudo no se tiene en cuenta que la EAP puede ser tan letal e invalidante como aquellos. Sigue siendo necesario realizar un esfuerzo importante para sensibilizar a los profesionales de la salud y la población general sobre la necesidad de llevar a cabo estrategias de tratamiento y prevención más precoces y eficientes dirigidas a los 40 millones de personas afectadas por EAP en nuestro continente^{1,2}.

¿Qué hay nuevo en la guía 2017 sobre EAP?

2011	CAMBIO EN LAS RECOMENDACIONES	2017
Enfermedad de las arterias carótidas		
DPE en el <i>stent</i> carotídeo		
Estenosis carotídea del 60-99% asintomática		
• Cirugía en todos los casos	• Cirugía cuando el riesgo de accidente cerebrovascular sea alto ¹¹⁶	
• <i>Stent</i> como alternativa	• <i>Stent</i> cuando el riesgo quirúrgico sea alto ^{129,135-137}	
	• <i>Stent</i> cuando el riesgo quirúrgico sea normal	
Enfermedad arterial de las extremidades superiores		
Revascularización de la estenosis sintomática de la arteria subclavia		
Revascularización de la estenosis subclavia		
• Primero tratamiento endovascular	• <i>Stent</i> o cirugía	
Revascularización de la estenosis subclavia asintomática en pacientes sometidos/programados a CABG		
Enfermedad de las arterias renales		
<i>Stent</i> en estenosis aterosclerótica sintomática > 60% ^{229,231,232}		
Enfermedad arterial de las extremidades inferiores		
Lesiones aortoiliacas		
• Tratamiento endovascular primario para «TASC-D»	• Cirugía para oclusiones aortoiliacas o aortobifemorales	
	• Tratamiento endovascular como método alternativo en centros con experiencia	
Lesiones infrapoplíteas		
• Primero tratamiento endovascular	• <i>Bypass</i> con VSM	
	• Tratamiento endovascular ³²⁰⁻³²⁶	
I	IIa	IIb
		III

CONCEPTOS NUEVOS/ REVISADOS EN 2017

EAP en general:

- «Equipo vascular» para un tratamiento multidisciplinario
- Tratamiento médico óptimo: fármacos e intervenciones no farmacológicas dirigidas a obtener un resultado óptimo. Se incluye una sección específica sobre tratamientos antitrombóticos en las diferentes presentaciones de EAP, incluidos los anticoagulantes cuando sean necesarios

Enfermedad carotídea:

- Estratificación del riesgo en la enfermedad asintomática de las arterias carótidas
- Para los pacientes sometidos a CABG, la revascularización de la estenosis carotídea grave no es sistemática

Recomendaciones generales sobre el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial periférica

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda establecer en los centros de salud un equipo vascular multidisciplinario que tome las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con EAP	I	C
Se recomienda poner en marcha y dar apoyo a las iniciativas que mejoren la conciencia médica y pública sobre la EAP, especialmente la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial de las extremidades inferiores	I	C

EAP: enfermedad arterial periférica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

RECOMENDACIONES NUEVAS DE 2017
Enfermedad arterial periférica (EAP)
• Cribado sistemático de IC (BNP, ETT)
• EAP estable + otras enfermedades que requieren anticoagulación (FA): anticoagulación sola ⁹¹
Enfermedad de las arterias carótidas
• Angiografía coronaria antes de la cirugía cardíaca electiva ²⁸³
• Sistemáticamente revascularización profiláctica de la estenosis carotídea del 70-99% asintomática en pacientes que se someten a CABG
Enfermedad de las arterias mesentéricas
• Dímero D para descartar isquemia mesentérica aguda
• No retrasar la reinstauración de la nutrición en la IMC sintomática
Enfermedad de las arterias renales
• Displasia fibromuscular: angioplastia con balón con <i>stent</i> de rescate
Enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI)
• Estatinas para mejorar la distancia de deambulación ^{30,278}
• EAEI + FA: anticoagulación si CHADS ₂ -VASC > 2
• Angiografía en ICAEI con lesiones por debajo de la rodilla
• Cribado de AAA por dúplex ^{258,259}
• En caso de CABG: cribado de EAEI con ITB, disminuir el uso de la vena si hay EAEI
• Cribado de EAEI en pacientes con EC ^{366-368,375-379}
• Cribado de EAEI en pacientes con IC
• Se prefiere el clopidogrel al ácido acetilsalicílico ^a
• Tratamiento antiagregante plaquetario en EAEI asintomática sola ^{b,66,67}

AAA: aneurisma aórtico abdominal; BNP: péptido natriurético cerebral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DPE: dispositivo de protección contra embolias; EC: enfermedad coronaria; ETT: ecocardiografía transtorácica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores; ITB: índice tobillo-brazo; TASC: *Trans-Atlantic InterSociety Consensus*; VSM: vena safena mayor.

^aLos recientes resultados del estudio COMPASS deben someterse a análisis adicionales y se tratarán en el futuro.

^bSin otra condición clínica que requiera tratamiento antiagregante plaquetario.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Mensajes clave

- En conjunto, el riesgo de EAP en localizaciones diferentes aumenta de manera pronunciada con la edad y la exposición a factores de riesgo cardiovascular (CV) mayores, como el tabaquismo, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes. Se están investigando otros factores de riesgo.
- La fuerza de la asociación entre cada factor de riesgo y cada territorio vascular es variable, pero es necesario examinar y considerar todos los factores de riesgo mayores.
- Cuando un territorio vascular está afectado por aterosclerosis, no solo se encuentra en riesgo el órgano correspondiente (p. ej., el cerebro en el caso de enfermedad de la carótida), sino también el riesgo general de cualquier evento CV (como eventos coronarios). Cada territorio vascular afectado por aterosclerosis se puede considerar marcador de riesgo CV.

3.1. Epidemiología

La epidemiología de los diferentes patrones de la EAP se presenta en el apartado 3.1. del anexo *web*.

3.2. Factores de riesgo

Aunque las diferentes localizaciones de la EAP comparten factores de riesgo mayores de aterosclerosis, su impacto o la evidencia disponible difieren en cada localización arterial. Véase el apartado 3.2. del anexo *web*.

3.3. Pronóstico

La aterosclerosis suele ser generalizada. Los pacientes con afectación en una localización determinada tienen riesgo de eventos CV mortales y no mortales.

Además del riesgo de eventos cerebrovasculares, los pacientes con enfermedad de las arterias carótidas también tienen riesgo de infarto de miocardio (IM) y muerte de causa cardíaca³. En una revisión sistemática de 17 estudios que ha incluido a 11.391 pacientes con estenosis asintomática de las arterias carótidas de más del 50%, el 63% de las muertes tardías tuvieron relación con eventos cardíacos, con una tasa media de mortalidad cardíaca del 2,9%/año⁴.

Muchos estudios han demostrado un aumento del riesgo de mortalidad, mortalidad CV y morbilidad (IM, accidentes cerebrovasculares) en los pacientes con EAP sintomática o asintomática, incluso después de ajustar por los factores de riesgo convencionales⁵. Un índice tobillo-brazo (ITB) $\leq 0,90$ se asocia con una tasa de eventos coronarios, mortalidad CV y mortalidad total a los 10 años de más del doble⁶. Después de 5 años, el 20% de los pacientes con claudicación intermitente (CI) han tenido un IM o un accidente cerebrovascular, con una mortalidad del 10-15%⁷.

Todos estos datos subrayan la importancia de la prevención CV general más allá del tratamiento de la enfermedad relacionada con la localización específica de la aterosclerosis.

4. ASPECTOS GENERALES

Mensajes clave

- La historia clínica y el reconocimiento médico minucioso son aspectos fundamentales del tratamiento de la EAP.
- El ITB establece el diagnóstico de EAEI y es un potente marcador de eventos CV.
- El tratamiento de la EAP debe incluir todas las intervenciones dirigidas a tratar los síntomas arteriales periféricos y prevenir el riesgo CV general.

- El tratamiento médico óptimo abarca el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los factores de riesgo CV y la adopción de otras medidas, como el abandono del tabaco, la dieta saludable, la pérdida de peso y el ejercicio físico regular.

4.1. Abordaje diagnóstico

4.1.1. Historia

Es necesario evaluar la historia clínica personal y familiar. La historia familiar debe incluir la existencia de EC, enfermedad cerebrovascular, aneurisma aórtico y EAEI⁸⁻¹⁰. La historia clínica debe incluir la evaluación de los factores de riesgo CV y las comorbilidades, así como la valoración de los síntomas relacionados con los distintos territorios vasculares (véase la tabla 1 del anexo *web*). Se debe preguntar sistemáticamente sobre los hábitos de vida, patrones dietéticos, actividad física y paseos. Es necesario evaluar la actividad física¹¹. Los cuestionarios y la valoración del estado físico proporcionan medidas razonablemente precisas¹¹. Pueden ser útiles para determinar el grado de deterioro y seleccionar las medidas adecuadas^{12,13}.

4.1.2. Evaluación clínica

Aunque la exploración física por sí sola tiene una sensibilidad y una reproducibilidad relativamente bajas, es imprescindible realizar un abordaje sistemático (véase la tabla 2 del anexo *web*). Aparte de su importancia diagnóstica, los signos clínicos tienen valor pronóstico. Las personas con soplo carotídeo tienen el doble de riesgo de IM y muerte CV¹⁴. Una diferencia de presión arterial (PA) entre ambas extremidades superiores (≥ 15 mmHg) es un marcador de riesgo de enfermedad vascular y muerte¹⁵. La presencia de un soplo femoral es un marcador independiente de eventos cardíacos isquémicos¹⁶.

4.1.3. Pruebas de laboratorio

Los estudios deben progresar desde la evaluación biológica «mínima»¹⁷ hasta las pruebas complementarias de laboratorio cuando sea necesario (tabla 3 del anexo *web*).

4.1.4. Métodos diagnósticos en la EAP

4.1.4.1. Índice tobillo-brazo

El ITB es una herramienta no invasiva útil para el diagnóstico y la supervisión de la EAEI. También es un marcador importante de aterosclerosis generalizada y riesgo CV (tabla 3). Un ITB $\leq 0,90$ se asocia con un aumento medio de 2-3 veces en el riesgo de muerte por todas las causas y muerte CV. Un ITB $> 1,40$ indica rigidez arterial (calcificación de la media arterial) y también se asocia con mayor riesgo de eventos CV y muerte^{6,18}. Es más prevalente en personas de edad avanzada, sobre todo en presencia de diabetes o enfermedad renal crónica (ERC). El ITB permite corregir al alza el cálculo del riesgo en un tercio de las mujeres y un quinto de los varones inicialmente clasificados como en «riesgo bajo» en las escalas de riesgo⁶. Es un método válido de evaluación del riesgo CV independiente de los factores de riesgo tradicionales en los distintos grupos étnicos¹⁸. A diferencia de la puntuación de calcio coronario y el grosor intimomedial carotídeo, el ITB es una determinación barata y rápida. Es imprescindible tener una buena preparación para realizarlo.

Además del riesgo CV general, la determinación del ITB puede identificar el riesgo del paciente de sufrir eventos en las extremidades inferiores, que pueden precisar atención y asesoramiento para prevenir las heridas en los pies.

Tabla 3

El índice tobillo-brazo

1. ¿A quién hay que medir el ITB en la práctica clínica?*Pacientes con sospecha clínica de EAEI:*

- Ausencia de pulso en las extremidades inferiores o soplo arterial
- Claudicación intermitente típica o síntomas que indican EAEI
- Herida que no se cura en una extremidad inferior

Pacientes con riesgo de EAEI debido a las siguientes condiciones clínicas:

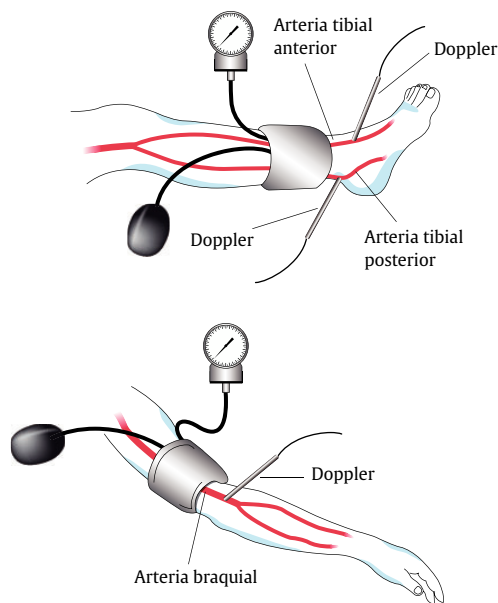
- Enfermedades ateroscleróticas: EC, cualquier EAP
- Otras: AAA, ERC, insuficiencia cardíaca

Personas asintomáticas sin clínica pero en riesgo de EAEI:

- Varones y mujeres de más de 65 años
- Varones y mujeres de menos de 65 años con riesgo CV alto según la clasificación de las guías de la ESC*
- Varones y mujeres de más de 50 años con antecedentes familiares de EAEI

2. ¿Cómo se mide el ITB?

En posición supina, con el manguito colocado justo por encima del tobillo, evitando las zonas heridas. Después de 5-10 min en reposo, se mide la PAS con una prueba Doppler (5-10 MHz) sobre las arterias tibiales posterior y anterior (o *dorsal pedis*) de cada pie y sobre la arteria braquial de cada brazo. Los manguitos automáticos de PA no son válidos para la presión del tobillo y pueden mostrar valores demasiado altos en caso de presión baja en el tobillo. El ITB de cada pierna se calcula dividiendo el valor más alto de PAS del tobillo por el valor más alto de PAS del brazo

**3. ¿Cómo se interpreta el ITB?**

- Para el diagnóstico de EAEI, se interpreta cada pierna por separado (un valor de ITB por pierna)
- Para la estratificación del riesgo CV: considere el valor de ITB más bajo entre las dos piernas
- Interpretación:



AAA: aneurisma aórtico abdominal; CV: cardiovascular; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ITB: índice tobillo-brazo; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica.

*Sujetos con: algún factor de riesgo individual marcadamente elevado; diabetes mellitus (excepto personas jóvenes con diabetes tipo 1 sin otros factores de riesgo importantes); puntuación calculada $\geq 5\%$ y $< 10\%$.

4.1.4.2. Ultrasonografía dúplex

La ecografía dúplex (ED) suele ser la primera prueba de cribado y diagnóstico vasculares. La ecografía dúplex incluye la ecografía en modo B, Doppler de onda pulsada, Doppler color y Doppler de poten-

cia para detectar y localizar las lesiones vasculares y cuantificar su alcance y su gravedad a partir de los criterios de velocidad. Otras técnicas más recientes, como las imágenes del riego sanguíneo o la ecografía tridimensional (3D) y el uso de los agentes ecográficos de contraste, mejorarán aún más la ED, aunque su utilidad sigue siendo limitada. La ED puede detectar la enfermedad arterial subclínica (placa carotídea), que es importante para la evaluación del riesgo CV¹⁷.

4.1.4.3. Angiografía por sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (ASD) se consideraba el estándar de referencia en imagen vascular. Debido a su naturaleza invasiva y el riesgo de complicaciones que conlleva, se ha reemplazado por otros métodos menos invasivos, excepto para la enfermedad arterial por debajo de la rodilla. Se puede utilizar en caso de discrepancia entre técnicas de imagen no invasivas.

4.1.4.4. Angiografía por tomografía computarizada

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) multidetector ha reducido el tiempo de examen y los artefactos de respiración y movimiento; permite visualizar los órganos y los vasos sanguíneos. La ATC tiene ventajas importantes, como la posibilidad de adquirir imágenes de manera rápida y no invasiva, su gran disponibilidad y su capacidad para hacer reconstrucciones 3D de alta resolución. Al igual que la ASD y la angiografía por resonancia magnética (ARM), la ATC muestra un «mapa de carreteras» de la vascularización, que es fundamental para establecer las estrategias de intervención (localización y gravedad de la lesión, estado ascendente/descendente). Los principales inconvenientes de la ATC son la ausencia de datos funcionales y hemodinámicos, exposición a dosis de radiación altas y uso de agentes de contraste yodados, que deben limitarse en caso de ERC y usarse con precaución si hay alergias. La nefrotoxicidad puede disminuirse reduciendo el volumen del agente de contraste y asegurando una hidratación adecuada antes y después de la prueba. El beneficio potencial de la acetilcisteína para reducir la nefrotoxicidad es incierto^{19,20}. Algunos estudios recientes señalan que las estatinas y el bicarbonato sódico pueden prevenir la nefrotoxicidad producida por agentes de contraste^{21,22}, pero son necesarios más estudios para confirmarlo.

4.1.4.5. Angiografía por resonancia magnética

La ARM se usa para la visualización de las arterias periféricas mediante técnicas con contraste (gadolinio) y sin contraste (contraste de fases y secuencias de tiempo de vuelo). Estas últimas tienen una resolución menor y pueden generar artefactos, lo que dificulta su interpretación. Son una alternativa valiosa para utilizar en pacientes con ERC de leve a moderada. La ARM no necesita contraste yodado y tiene mayor resolución que la ATC en los tejidos blandos; sin embargo, los artefactos de movimiento son más frecuentes y entre las contraindicaciones se incluyen los marcapasos y desfibriladores automáticos implantables (DAI) —excepto en caso de marcapasos, DAI y derivaciones compatibles con la resonancia magnética—, la claustrofobia y la ERC grave. En este último caso, no se debe menospreciar el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica tras la administración de gadolinio²³. En algunos casos, puede subestimar las calcificaciones vasculares, lo que podría afectar a los procedimientos de revascularización. Los *stents* endovasculares no son evaluables por ARM.

4.2. Enfoque terapéutico

El abordaje terapéutico de los pacientes con EAP incluye 2 aspectos. El primero es tratar los síntomas específicos de cualquier localización y el riesgo asociado con una localización específica. Este aspecto se discute en los próximos apartados. El segundo aspecto con estos

pacientes se relaciona con su riesgo aumentado de sufrir cualquier tipo de evento CV (véase el apartado 3.2). Es fundamental realizar una prevención CV general y la atención debe ser multidisciplinaria. El tratamiento médico óptimo incluye el control de los factores de riesgo CV con tratamiento farmacológico adecuado y la instauración de medidas no farmacológicas, como abandono del tabaco, dieta saludable, pérdida de peso y ejercicio físico regular^{24,25}. El tratamiento farmacológico debe incluir fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y antitrombóticos. En pacientes diabéticos, se debe realizar un control óptimo de la glucemia, tal como está recomendado²⁶.

4.2.1. Abandono del tabaco

Hay evidencia sólida que demuestra el beneficio del abandono del tabaco en eventos CV y mortalidad, sobre todo en pacientes con enfermedad cerebrovascular y EAEI^{27,28}. Las estrategias de tratamiento y apoyo para abandonar el hábito de fumar se han tratado ampliamente en la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad CV²⁵. También se debe evaluar y prevenir el tabaquismo pasivo²⁹.

4.2.2. Fármacos hipolipemiantes

Todos los pacientes con EAP deben reducir la concentración sérica de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo de 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o disminuirlo en un 50% o más cuando los valores iniciales de cLDL estén entre 1,8 y 3,5 mmol/l (70 y 135 mg/dl)²⁵. En los estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados con pacientes con EAEI (desde asintomáticos a graves), se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad por todas las causas y los eventos CV³⁰⁻³². En el registro REACH, el uso de estatinas en el grupo de pacientes con EAEI se asoció con una reducción del 17% en la tasa de eventos CV adversos³³. Incluso en fases más avanzadas de la enfermedad, el tratamiento con estatinas se asocia con reducción de las tasas a 1 año de mortalidad y eventos CV adversos³⁴. El tratamiento combinado con ezetimiba para pacientes seleccionados también es beneficioso³⁵. En un ECA, no se ha demostrado con bezafibrato ningún beneficio sobre el placebo para reducir los eventos coronarios y cerebrovasculares en pacientes con EAEI³⁶. En pacientes con EC, las estatinas reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares^{37,38}. Recientemente, el estudio FOURIER ha demostrado un beneficio adicional del evolocumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, comparado con las estatinas solas, para reducir los eventos CV en pacientes con enfermedad aterosclerótica³⁹. Estos resultados coincidían en el subgrupo de 1.505 pacientes que solo tenían EAEI. Se esperan nuevos resultados.

4.2.3. Fármacos antitrombóticos

Los fármacos antiagregantes plaquetarios se usan para la prevención secundaria de los eventos CV en pacientes con EAP sintomática. La evidencia disponible procede fundamentalmente de pacientes con EAEI y enfermedad cerebrovascular (véase la sección 5).

4.2.4. Fármacos antihipertensivos

La disminución de la presión arterial sistólica (PAS) reduce los eventos CV⁴⁰. Según la guía actual de la ESC/Sociedad Europea de Hipertensión⁴¹, se recomienda una PAS/presión arterial diastólica (PAD) < 140/90 mmHg excepto en pacientes con diabetes, para quienes se considera segura una PAD ≤ 85 mmHg. En pacientes con EAEI, esta recomendación se basa fundamentalmente en los resultados del estudio INVEST⁴². Se debe tener precaución para evitar que la PAS disminuya por debajo de 110-120 mmHg, ya que ese estudio ha demostrado una relación en J entre la PAS y los eventos CV en pacientes con EAEI⁴². Los pacientes ancianos y frágiles solo deben alcanzar estos

valores cuando los toleren bien y no haya hipotensión ortostática^{43,44}. Para los pacientes con EAP, se recomiendan hábitos de vida saludables y control de la ingesta de sal (menos de 5-6 g/día)⁴⁵. Los diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son adecuados como tratamiento antihipertensivo, tanto en monoterapia como en combinación. El estudio INVEST no ha encontrado diferencias en los resultados CV al comparar el tratamiento con verapamilo y trandolapril frente a atenolol e hidroclorotiazida⁴². Algunas clases de fármacos pueden ser preferibles dependiendo de las comorbilidades⁴¹.

Los estudios HOPE y ONTARGET han demostrado que los IECA y los ARA-II reducen significativamente los eventos CV en pacientes con EAP^{46,47}. Según estos estudios, los IECA y ARA-II están recomendados en prevención secundaria, incluso para pacientes con isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores (ICAEI). En este subgrupo de pacientes, el uso de IECA o ARA-II se ha asociado con una disminución de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la mortalidad sin efecto clínico en las extremidades⁴⁸.

Es importante tener en cuenta que los bloqueadores beta no están contraindicados para los pacientes con EAEI, ya que no modifican la capacidad de deambulación en caso de EAEI de leve a moderada⁴⁹. Según los datos de un estudio observacional, el tratamiento con bloqueadores beta redujo en un 53% el riesgo de eventos coronarios de los pacientes con EAEI e IM previo a los 32 meses⁵⁰. No obstante, es necesario prescribirlos con cuidado en el contexto de la ECAEI.

Recomendaciones para pacientes con enfermedad arterial periférica: tratamiento médico óptimo

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el abandono del tabaco a todo paciente con EAP ^{27,28}	I	B
Se recomienda dieta saludable y actividad física a todo paciente con EAP	I	C
Se recomienda el tratamiento con estatinas para todo paciente con EAP ^{31,32}	I	A
Para pacientes con EAP, se recomienda una reducción del cLDL a < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o ≥ 50% si los valores basales son 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl) ²⁵	I	C
Para pacientes diabéticos con EAP, se recomienda un control glucémico estricto	I	C
Para los pacientes con EAP sintomática, se recomienda tratamiento antiagregante plaquetario ⁵¹	I	C ^c
Para pacientes con EAP e hipertensión, se recomienda reducir la presión arterial hasta valores < 140/90 mmHg ^{41,42,52}	I	A
Se debe considerar los IECA o ARA-II como tratamiento de primera línea ^c para los pacientes con EAP e hipertensión ^{47,53}	Ila	B

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAP: enfermedad arterial periférica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe deben proponer bloqueadores de los canales de calcio para los pacientes de raza negra.

^dNo hay evidencia para todas las localizaciones. Cuando se dispone de evidencia, las recomendaciones específicas para la localización vascular se presentan en el apartado correspondiente.

5. FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Mensajes clave

- El tratamiento antiagregante plaquetario está indicado para todo paciente con estenosis de las arterias carótidas independientemente de los síntomas clínicos y la revascularización. El trata-

miento antiagregante plaquetario doble (TAPD) se debe administrar durante al menos 1 mes tras implante de *stent* carotídeo (ISC).

- El tratamiento antiagregante plaquetario único (TAPU) está indicado solo cuando los pacientes con EAEI estén sintomáticos o se hayan sometido a revascularización. El clopidogrel es el antiagregante plaquetario de elección para los pacientes con EAEI.
- Se debe administrar tratamiento anticoagulante crónico solo cuando haya una indicación concomitante; puede combinarse con TAPU si se ha realizado un procedimiento de revascularización reciente.

El tratamiento antiagregante plaquetario forma parte del tratamiento médico óptimo de la EAP sintomática (véase la sección 4). En este apartado se abordan los aspectos específicos de la EC y la EAEI. También se trata el TAPD tras el tratamiento endovascular en otros territorios, así como el delicado asunto de los pacientes con EAP que requieren anticoagulación (p. ej., cuando hay fibrilación auricular [FA] concomitante).

5.1. Tratamiento antitrombótico en la enfermedad carotídea

5.1.1. Tratamiento antiagregante plaquetario único

Aunque los ECA no han aportado evidencia que demuestre beneficio del TAPU en la prevención de los accidentes cerebrovasculares en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea > 50%, la administración de por vida de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis baja debe formar parte del tratamiento médico óptimo para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y otros eventos CV⁵⁴, ya que estos pacientes tienen el doble de riesgo de sufrir un IM¹⁴. En la estenosis

extracraneal carotídea sintomática, se recomienda el TAPU^{54,55}. Para los pacientes con intolerancia al AAS, el clopidogrel (75 mg/día) puede ser una buena alternativa⁵¹.

5.1.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble

En el estudio aleatorizado CHARISMA, la EC asintomática fue uno de los criterios de inclusión del 7% de los pacientes reclutados. No se observaron diferencias de beneficio entre el TAPD y el TAPU⁵⁶. El estudio CARESS, realizado con 108 pacientes, ha demostrado que el TAPD reduce los microémbolos cerebrales silentes en un 37% a los 7 días comparado con el AAS⁵⁷. No se observaron sangrados mayores o hemorragias de riesgo vital, aunque el tamaño muestral fue pequeño. Por estos motivos, el TAPD se puede considerar en las primeras 24 h después de un accidente cerebrovascular isquémico menor o un AIT y puede mantenerse durante 1 mes para los pacientes en tratamiento conservador⁵⁸.

Se recomienda el TAPD para los pacientes que se someten a ISC. Dos ECA pequeños que comparaban el AAS solo frente al TAPD en el ISC tuvieron que concluir prematuramente debido a las altas tasas de trombosis del *stent* y eventos neurológicos en el grupo de AAS solo^{59,60}. Estos datos se obtuvieron a los 30 días. La mayor parte de los eventos tenían relación con el procedimiento. La duración óptima del TAPD tras el ISC se desconoce. Algunos estudios recientes que muestran lesiones cerebrales tras el ISC en imágenes de RM de difusión se cuestionan la necesidad del TAPD después del primer mes⁶¹. Esta estrategia conlleva algunos riesgos, como la transformación de un accidente cerebrovascular reciente en hemorrágico y el sangrado intracraneal en pacientes con riesgo de daño por reperusión tras la revascularización. El TAPD puede prolongarse más de 1 mes tras el ISC cuando haya habido un IM reciente (en los últimos 12 meses) y el riesgo de sangrado sea bajo (figura 1)⁶².

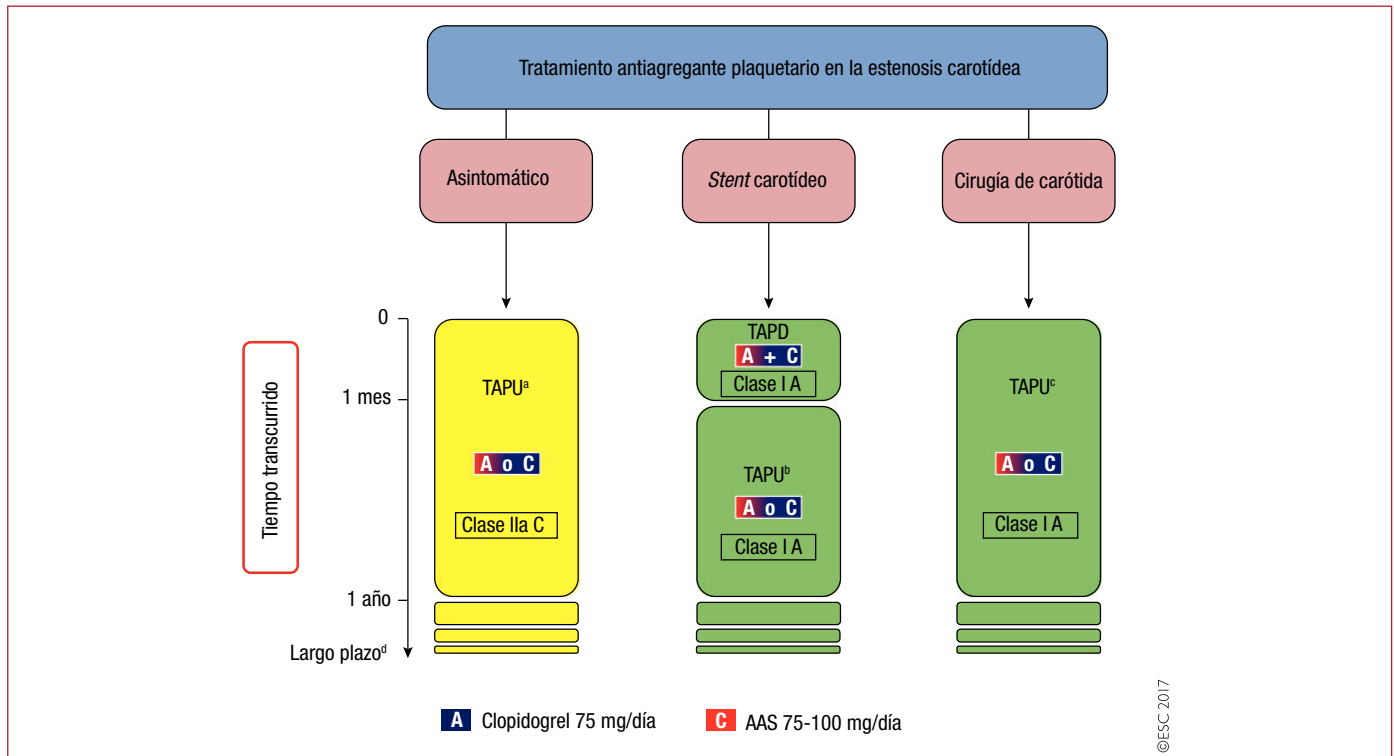


Figura 1. Tratamiento antitrombótico para pacientes con estenosis carotídea. AIT: accidente isquémico transitorio; ISC: implante de *stent* carotídeo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble, una combinación diaria de AAS (75-100 mg) y clopidogrel (75 mg); TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único.

^aExcepto pacientes con muy alto riesgo de sangrado.

^bPuede usarse TAPD cuando haya otra indicación además del *stent* carotídeo, como un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea en el último año.

^cEn caso de accidente cerebrovascular menor reciente o AIT. Se recomienda dosis de carga de AAS (300 mg) o clopidogrel (300/600 mg) en la fase aguda del accidente cerebrovascular/AIT o durante el ISC.

^dVálido todo el tiempo que se tolere.

5.2. Tratamiento antitrombótico en la enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Los antiagregantes plaquetarios se usan en pacientes con EAEI para prevenir los eventos relacionados con las extremidades y los eventos CV en general. Existen diversas estrategias antiplaquetarias, aunque sus indicaciones específicas no están claras⁶³. Un estudio ha comparado el clopidogrel con AAS⁵³ y otros 2, el clopidogrel más AAS frente a AAS solo^{64,65}. Ningún estudio ha abordado específicamente el papel de los antiagregantes plaquetarios en el espectro completo de la EAEI (asintomática, CI e ICAEI). Este Grupo de Trabajo es consciente de la interrupción prematura del estudio COMPASS por su «abrumadora» eficacia. Ese estudio comparó la monoterapia con rivaroxabán (5 mg 2 veces al día) con el tratamiento doble (AAS más rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día) y la monoterapia con AAS en 27.402 pacientes con EC o EAEI. Debido a que estos resultados no se habían presentado ni publicado en el momento de editar la presente guía, el Grupo de Trabajo no ha discutido estos datos ni sus potenciales consecuencias clínicas. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo tomará en consideración dichos datos cuando estén disponibles, así como la posibilidad de actualizarlos si es necesario.

5.2.1. Tratamiento antiagregante plaquetario único

Dos estudios clínicos, uno realizado en la población general (con ITB < 0,95)⁶⁶ y otro en pacientes diabéticos (con ITB < 1,0)⁶⁷, no han podido encontrar beneficio asociado con el tratamiento con AAS en la EAEI subclínica.

En el contexto de la EAEI sintomática, la evidencia más fuerte a favor del AAS para proteger contra los MACE (combinación de IM no mortal, accidente cerebrovascular y muerte CV) procede del estudio *Anti-thrombotic Trialists Collaboration*⁵⁴. El AAS redujo significativamente los MACE comparado con los controles (el 6,4 frente al 7,9%) en 6.200 pacientes con CI. Otro metanálisis de ECA que compararon AAS con placebo en pacientes con EAEI (sintomática o asintomática) ha demostrado una reducción no significativa de los MACE (riesgo relativo [RR] = 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,48-1,18)⁶⁸. No se observó un beneficio significativo de los componentes individuales, excepto una reducción de los accidentes cerebrovasculares no mortales (RR = 0,64; IC95%, 0,42-0,99)⁶⁸. En un análisis *post hoc* del estudio CAPRIE, a los 3 años, el clopidogrel fue superior al AAS en el subgrupo de pacientes con EAEI clínica (n = 6.452) y produjo una reducción significativa de la mortalidad CV (*hazard ratio* [HR] = 0,76; IC95%, 0,64-0,91) y los MACE (HR = 0,78; IC95%, 0,65-0,93), con un beneficio similar en el subgrupo de pacientes con EAEI y diabetes⁵¹. En el estudio aleatorizado EUCLID, se comparó el ticagrelor con el clopidogrel en 13.885 pacientes de 50 o más años que tenían EAEI sintomática⁶⁹. Este estudio no demostró diferencia alguna en los MACE (HR = 1,02; IC95%, 0,92-1,13) o las tasas de sangrado mayor (HR = 1,10; IC95%, 0,84-1,43).

5.2.2. Tratamiento antiagregante plaquetario doble y triple

Por el momento no hay datos que demuestren la superioridad del TAPD (con clopidogrel) sobre el AAS solo para reducir los eventos CV en pacientes con EAEI⁶³. En el subgrupo de pacientes con EAEI incluidos en el estudio CHARISMA (n = 3.906), el TAPD produjo una reducción de los IM (HR = 0,63; IC95%, 0,42-0,95) y tuvo un efecto neutro en los demás eventos vasculares, a costa de aumentar los sangrados graves, mortales o moderados (HR = 1,99; IC95%, 1,69-2,34)⁶⁵. Se necesita confirmar estos hallazgos, ya que se trata de un análisis *post hoc* y los resultados generales del estudio fueron negativos.

Se ha comparado frente a placebo el vorapaxar, un inhibidor del receptor 1 activado por proteasa, añadido al tratamiento antiagregante plaquetario estándar, en el contexto de la prevención secundaria de pacientes con EAEI clínica (n = 3.787)⁷⁰. El vorapaxar no redujo el riesgo de MACE (HR = 0,94; IC95%, 0,78-1,14), pero redujo significativamente el riesgo de isquemia aguda de las extremidades (HR = 0,58;

IC95%, 0,39-0,86) y la revascularización periférica (HR = 0,84; IC95%, 0,73-0,97)⁷⁰. Este beneficio se observó independientemente del mecanismo subyacente a la isquemia aguda, incluidas la trombosis del injerto quirúrgico y la trombosis de vasos nativos⁷¹. Estos efectos beneficiosos se vieron contrarrestados por un aumento del riesgo de sangrado (HR = 1,62; IC95%, 1,21-2,18).

5.2.3. Tratamiento antitrombótico tras la revascularización de las extremidades inferiores

Tras la revascularización percutánea periférica, se suelen usar fármacos antiplaquetarios; la warfarina tiene un pequeño papel (figura 2). Todavía no se dispone de resultados concluyentes sobre los inhibidores orales directos de la trombina y el factor Xa⁷².

5.2.3.1. AAS frente a placebo

En un metanálisis de 952 pacientes, la permeabilidad del injerto mejoró significativamente con AAS (con o sin dipiridamol) comparado con placebo (HR = 0,42; p = 0,01)⁷². Es importante señalar que este efecto no se observó solamente en los injertos venosos, sino también en los protésicos (a los 12 meses, OR = 0,19; p < 0,00001). Las tasas de amputación, supervivencia y sangrado fueron similares.

5.2.3.2. AAS frente a anticoagulación oral

En el estudio *Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study*, no se encontraron diferencias en la permeabilidad del injerto entre el AAS (o AAS/dipiridamol) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) a los 2 años de seguimiento (HR = 0,64; IC95%, 0,25-1,63)⁷³. No hubo diferencias en la mortalidad (OR = 1,02; IC95%, 0,83-1,26) o las amputaciones (OR = 0,99; IC95%, 0,75-1,30). El riesgo de sangrado mayor fue el doble con AVK (con valores de razón internacional normalizada [INR] > 3)⁷³. Hubo una tasa significativamente menor de oclusiones de la revascularización venosa con AVK que con AAS (HR = 0,69; IC95%, 0,51-0,94). En otro estudio, la adición de warfarina al AAS no produjo mejoría alguna en la permeabilidad del injerto, comparada con el AAS solo, y multiplicó por 2 el riesgo de sangrado mayor⁷⁴. También se ha comparado el TAPD con el tratamiento con AVK más clopidogrel (n = 341) en la revascularización femoropoplíteica; los resultados indican que esta estrategia solo produce un beneficio marginal en el fallo del injerto, sin efectos en los MACE, y se acompaña de más sangrados⁷⁵.

5.2.3.3. AAS frente a tratamiento antiagregante plaquetario doble

En los 851 pacientes con revascularización por debajo de la rodilla incluidos en el estudio aleatorizado controlado CASPAR, no se han observado diferencias entre el AAS más placebo frente al AAS más clopidogrel en cuanto a la ocurrencia de oclusión o revascularización del injerto índice, amputaciones por encima del tobillo de la extremidad afectada o muerte (HR = 0,98; IC95%, 0,78-1,23)⁶⁴. En el subgrupo pre-especificado de pacientes con injerto protésico, la variable principal de eficacia se redujo en el grupo de TAPD frente a AAS solo (HR = 0,65; IC95%, 0,45-0,95), con una interacción significativa según el tipo de injerto (venoso frente a protésico). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de los eventos principales al usar un injerto venoso (HR = 1,25; IC95%, 0,94-1,67). Aunque el sangrado en general fue más frecuente con DAPT (HR = 2,65; IC95%, 1,69-4,15), no hubo diferencias significativas en el sangrado grave o mortal (el 2,1 frente al 1,2%).

5.2.4. Fármacos antitrombóticos tras la terapia endovascular de las extremidades inferiores

Actualmente se recomienda TAPD durante al menos 1 mes tras la intervención, independientemente del tipo de *stent* (metálico frente

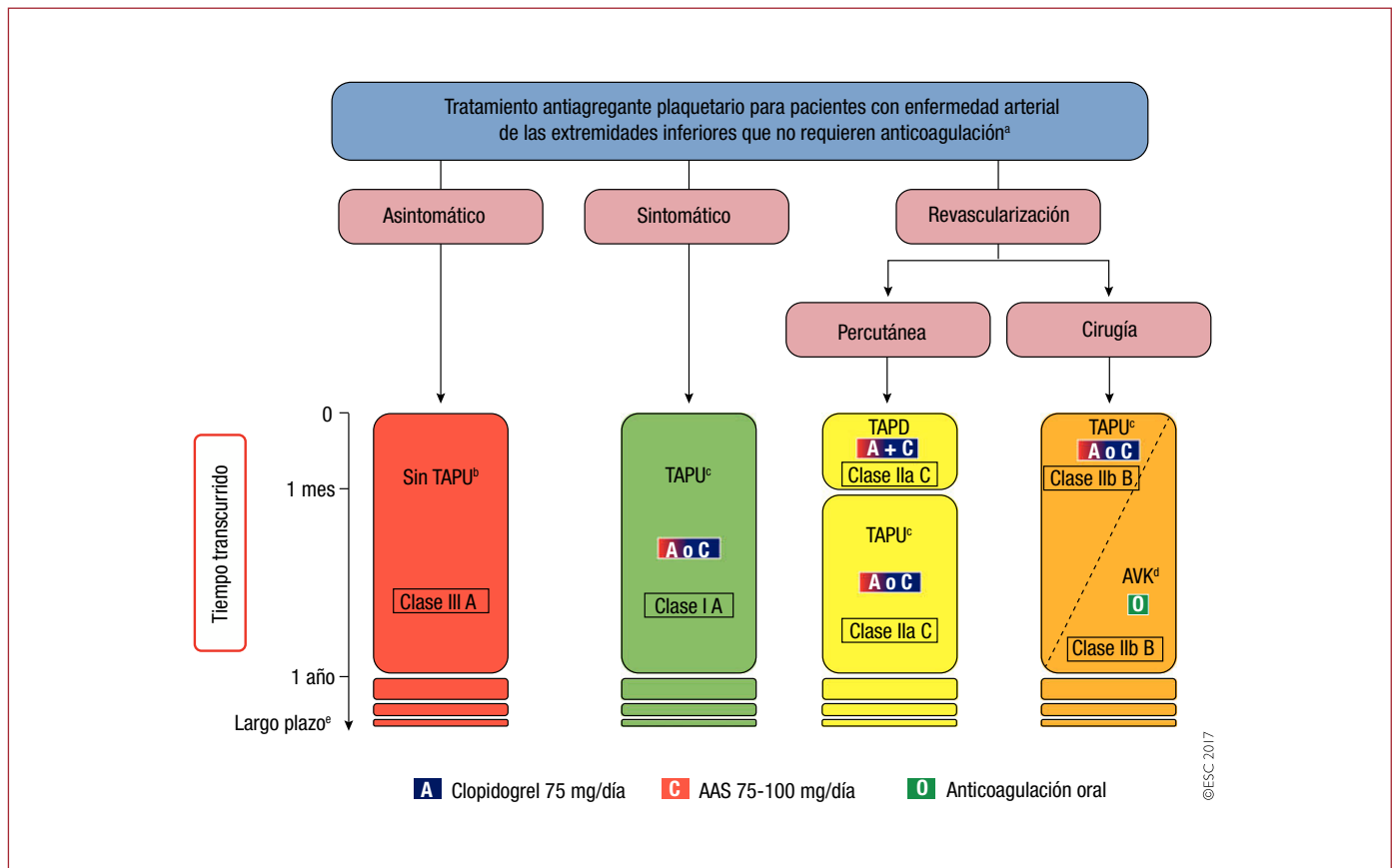


Figura 2. Tratamiento antiagregante plaquetario para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores. AVK: antagonistas de la vitamina K; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único.

^aFA concomitante o prótesis valvular mecánica.

^bSe debe considerar el TAPU si hay otra enfermedad aterosclerótica concomitante (enfermedad coronaria).

^cSe puede considerar el TAPD para los pacientes con síndrome coronario agudo o intervención coronaria percutánea recientes (en el último año), implante de *stent* en la última coronaria permeable, pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivasa con revascularización incompleta.

^dLa evidencia es débil y el riesgo hemorrágico es el doble que con TAPU.

^eTodo el tiempo que se tolere.

a farmacológico [SFA]). En el estudio aleatorizado Zilver PTX, que ha comparado los SFA provisionales con los *stents* metálicos, el TAPD se prescribió durante 2 meses⁷⁶. En el estudio IN.PACT SFA, la mitad de los pacientes recibían TAPD al cabo de 1 año⁷⁷. La colocación de *stents* en las arterias que están por debajo de la rodilla suele ir acompañada de un largo periodo de TAPD, pero no hay evidencias específicas en este contexto. Se ha probado prospectivamente la anticoagulación tras la revascularización infrainguinal percutánea. La permeabilidad vascular no mejora, pero aumenta significativamente el sangrado⁷⁸.

5.2.5. Pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores y enfermedad coronaria concomitantes

En los pacientes con EC, la concomitancia de EAEI se asocia con peor pronóstico independientemente de la presentación clínica. Esta situación tiene un impacto directo en la duración y el tipo de régimen antiplaquetario, sobre todo cuando hay antecedentes de *stent* coronario o síndrome coronario agudo (SCA). La coexistencia de EAEI en pacientes con EC puede ser un motivo para prolongar el TAPD. El estudio PRODIGY ha investigado la duración del TAPD después de un SCA. El TAPD prolongado (24 meses) frente al TAPD corto (6 meses) conlleva menos riesgo de la variable principal de eficacia, un combinado de muerte, IM o accidente cerebrovascular, en pacientes con EAEI (HR = 0,54; IC95%, 0,31-0,95), pero no en los que

no tienen EAEI (HR = 1,28; IC95%, 0,92-1,77). La existencia de una interacción significativa ($p = 0,01$) indica que hay beneficios específicos para los pacientes con EAEI concomitante⁷⁹. En el estudio PEGASUS-TIMI 54, se investigó el efecto de añadir ticagrelor (90 mg 2 veces al día o 60 mg 2 veces al día) al tratamiento con AAS a dosis bajas de los pacientes estables con IM previo (1-3 años)⁸⁰. En los pacientes con EAEI conocida (el 5% de la población total), el ticagrelor (dosis agrupadas) redujo significativamente el riesgo de eventos adversos mayores en las extremidades (isquemia aguda y revascularización periférica) (HR = 0,65; IC95%, 0,44-0,95). Además, en los pacientes con EAEI, el ticagrelor mostró el mayor beneficio, con una reducción del riesgo absoluto (RRA) de MACE del 4,1% (número de pacientes que es necesario tratar [NNT] = 25) y un exceso absoluto de sangrado mayor del 0,12% (número de pacientes que es necesario tratar para producir daño [NND] = 834)⁸¹. Por lo tanto, se puede considerar el tratamiento con ticagrelor a largo plazo añadido al AAS a dosis baja para los pacientes con EAEI e IM previo (en los últimos 3 años).

La duración del TAPD en este contexto debe seguir las recomendaciones de la guía actual⁸². Para los pacientes con EAEI sometidos a revascularización percutánea infrainguinal, el TAPD se puede prolongar más de 1 mes cuando haya antecedente (en el último año) de SCA o intervención coronaria percutánea (ICP) (figura 2). Se debe considerar una evaluación anual del TAPD dependiendo del estado clínico del paciente.

5.3. Tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores que requieren anticoagulación oral a largo plazo

La FA es frecuente en pacientes con EAEI, y confiere peor pronóstico que el de los pacientes sin FA (véase el apartado 12.3)^{83,84}. Aunque hay pocas evidencias que respalden el uso de un régimen antitrombótico específico para los pacientes con EAEI que tienen indicación de anticoagulación oral (ACO), el primer paso debe ser reevaluar la indicación de ACO. La ACO solo debe mantenerse cuando haya una indicación importante (p. ej., FA paroxística, persistente o permanente con insuficiencia cardíaca congestiva, escala CHA₂DS₂-VASC —hipertensión, edad ≥ 75 años [2 puntos], diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o AIT [2 puntos], enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo— ≥ 2 ; válvula mecánica; historia de trombosis venosa profunda recurrente o de aparición reciente; embolia pulmonar). Es importante señalar que la EAEI suma 1 punto en la escala CHA₂DS₂-VASC y puede cambiar la indicación de ACO. Un análisis *post hoc* del estudio ROCKET-AF ha descrito una interacción significativa del sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante en los pacientes con EAEI (n = 839) tratados con rivaroxabán frente a warfarina (HR = 1,40; IC95%, 1,06-1,86), comparados con los pacientes sin EAEI (HR = 1,03; IC95%, 0,95-1,11; interacción, p = 0,037)⁸⁵. Será necesario realizar estudios adicionales.

La duración de la terapia combinada debe ser lo más corta posible (1 mes), dependiendo de la indicación clínica y el riesgo de sangrado^{82,83}. La adición de un tratamiento antiagregante plaquetario puede depender de la concomitancia de EC y la necesidad de realizar una revascularización endovascular para la EAEI. No se recomienda la terapia triple en este contexto (es decir, AAS, clopidogrel y un anticoagulante), excepto cuando haya *stent* por debajo de la rodilla o lesiones complejas de riesgo muy alto de trombosis. En la figura 3 se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico que tiene en cuenta la estrategia de tratamiento y el riesgo de sangrado. Se recomienda protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones y se debe monitorizar con precisión la intensidad de la dosis del tratamiento con ACO con un objetivo de INR 2,0-2,5 para pacientes tratados con AVK, excepto portadores de válvula protésica mecánica en posición mitral. Para los pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes orales no AVK (NACO), se debe usar la dosis mínima de los estudios aprobados para la prevención del accidente cerebrovascular cuando se combinan con tratamiento antiagregante plaquetario^{83,86}.

5.4. Tratamiento antitrombótico tras tratamiento endovascular en otros territorios

Véase el anexo web 5.4.

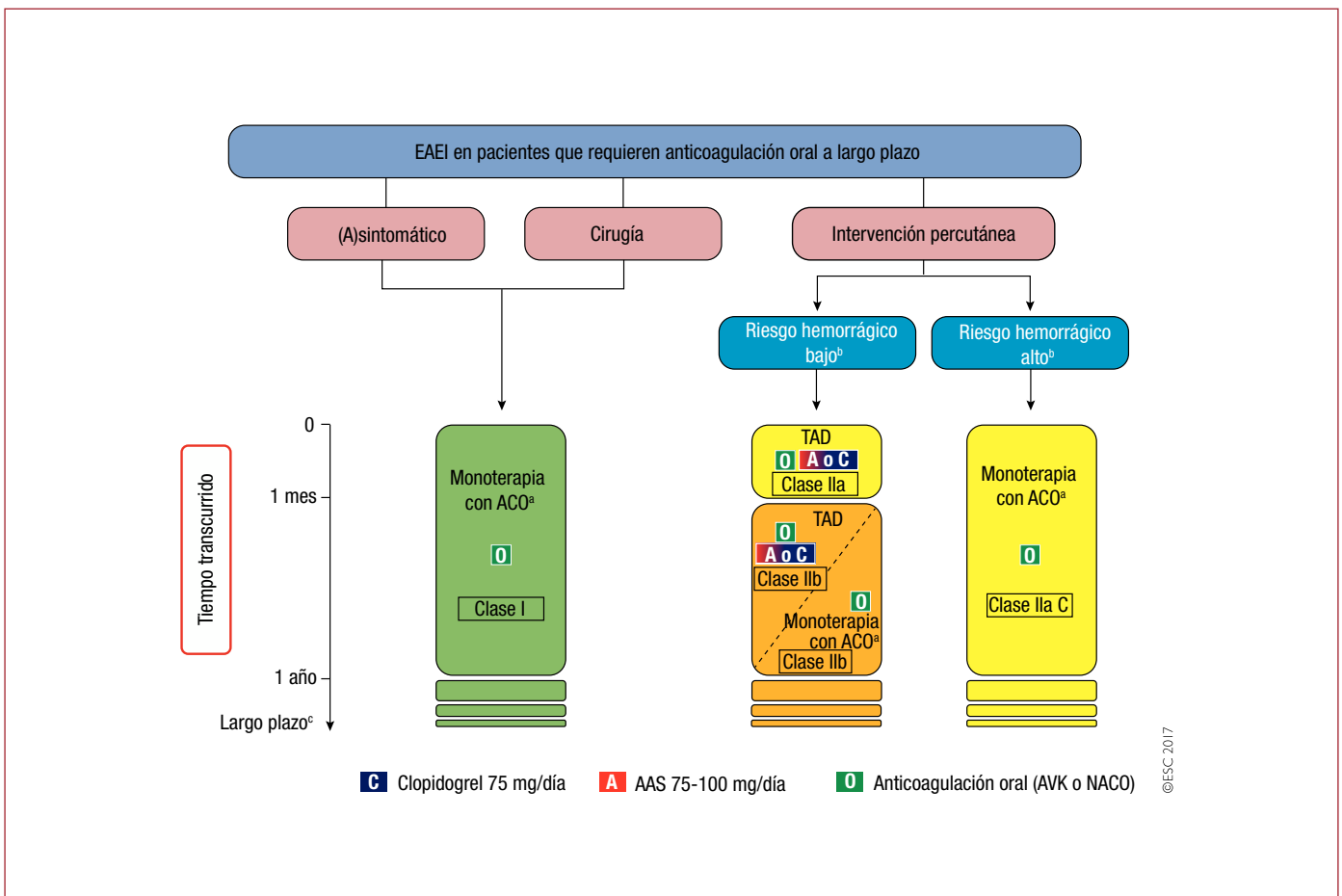


Figura 3. Tratamiento antitrombótico para pacientes con EAEI que requieren anticoagulación oral. AVK: antagonista de la vitamina K; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EC: enfermedad coronaria; ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores; NACO: nuevos anticoagulantes orales (no AVK); SCA: síndrome coronario agudo; TAD: tratamiento antitrombótico doble.

^aSe puede considerar el TAD para los pacientes con riesgo isquémico alto, definido como trombosis del *stent* previa, isquemia aguda de las extremidades durante el tratamiento con anticoagulantes orales y EC concomitante (SCA reciente, implante de *stent* de la última coronaria permeable, enfermedad coronaria multivaso en pacientes diabéticos con revascularización incompleta).

^bComparado con el riesgo de accidente cerebrovascular/ICAEI por *stent*/oclusión del injerto.

^cTodo el tiempo que se tolere.

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad arterial periférica

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Enfermedad de las arterias carótidas</i>		
Para pacientes con estenosis sintomática de las arterias carótidas, se recomienda TAPU a largo plazo ⁸⁷	I	A
Se recomienda TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante al menos 1 mes tras el ISC ⁶⁰	I	B
Se debe considerar tratamiento antiagregante a largo plazo (normalmente dosis baja de ácido acetilsalicílico) para los pacientes con estenosis carotídea > 50% asintomática cuando el riesgo de sangrado sea bajo ^c	IIa	C
<i>Enfermedad arterial de las extremidades inferiores</i>		
Se recomienda TAPU a largo plazo para los pacientes sintomáticos ^{51,54,68}	I	A
Se recomienda TAPU a largo plazo para todo paciente sometido a revascularización ⁷²	I	C
Se recomienda TAPU tras la cirugía de <i>bypass</i> infrainguinal ^{72,88,89}	I	A
Para los pacientes que necesiten tratamiento antiagregante, se prefiere el clopidogrel al ácido acetilsalicílico ^{51,69}	IIb	B
Se puede considerar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K tras un <i>bypass</i> infrainguinal con vena autóloga ⁷³	IIb	B
Se debe considerar el TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante al menos 1 mes tras el implante de <i>stent</i> infrainguinal	IIa	C
Se puede considerar el TAPD con ácido acetilsalicílico y clopidogrel tras un <i>bypass</i> por debajo de la rodilla con injerto protésico ⁶⁴	IIb	B
Para los pacientes con EAEI asintomática sola ^d , el tratamiento antiagregante no está indicado por sistema, dada la ausencia de beneficio demostrado ^{66,67}	III	A
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con EAP que necesitan anticoagulantes orales</i>		
Para los pacientes con EAP y FA, el tratamiento con ACO ^{83,90} :		
• Está recomendado con un índice CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2		
• Se debe considerar para los demás pacientes	I	A
	IIa	B
Para los pacientes con EAP que tienen indicación de ACO (p. ej., FA o prótesis valvular mecánica), se debe considerar el tratamiento con anticoagulantes orales solos ⁹¹	IIa	B
Tras la revascularización endovascular, se debe considerar el tratamiento con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, además de ACO, durante al menos 1 mes cuando el riesgo de sangrado sea bajo, comparado con el riesgo de oclusión del <i>stent</i> /injerto	IIa	C
Tras la revascularización endovascular, se debe considerar el tratamiento con ACO solos cuando el riesgo de sangrado sea alto, comparado con el riesgo de oclusión del <i>stent</i> /injerto	IIa	C
Se puede considerar el tratamiento con ACO y TAPU de más de 1 mes para los pacientes con riesgo isquémico alto o cuando hay alguna otra indicación importante de TAPU a largo plazo	IIb	C

ACO: anticoagulantes orales; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (2 puntos), enfermedad vascular, edad 65-74, sexo; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAP: enfermedad arterial periférica; FA: fibrilación auricular; ISC: implante de *stent* carotídeo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAPU: tratamiento antiagregante plaquetario único.

El índice CHA₂DS₂-VASC se calcula de la siguiente forma: historia de insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto), hipertensión (1 punto), edad > 75 años (2 puntos), diabetes mellitus (1 punto), accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio o antecedente de tromboembolia arterial (1 punto), antecedente de enfermedad vascular (1 punto), edad 65-74 años (1 punto) y sexo (1 punto si es mujer).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cExcepto pacientes con una indicación de ACO a largo plazo.

^dCuando no haya otra condición cardiovascular que precise tratamiento antiagregante (enfermedad coronaria o enfermedad arterial en múltiples sitios).

6. ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS EXTRACRANEALES CARÓTIDAS Y VERTEBRALES

Mensajes clave

- Un 10-15% de los accidentes cerebrovasculares aparece tras la tromboembolia de una estenosis de la carótida interna (ACI) del 50-99%.
- La mayoría de los pacientes con síntomas recientes obtienen el beneficio máximo cuando la intervención de la carótida se realiza en los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas.
- Teniendo en cuenta la mejora del pronóstico que se obtiene con el tratamiento médico óptimo, el tratamiento de la enfermedad carotídea asintomática sigue siendo controvertido. No obstante, algunos subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de la revascularización.
- Predecir la magnitud del riesgo perioperatorio de accidente cerebrovascular puede determinar si es más segura la endarterectomía carotídea o el ISC en cada caso individual, sobre todo en el periodo

inmediato al inicio de los síntomas y en pacientes de más de 70 años. Después del periodo perioperatorio, las tasas tardías de accidente cerebrovascular tras la endarterectomía y tras ISC son similares.

- A las estenosis de la arteria vertebral, suele dárseles tratamiento médico, excepto cuando persistan síntomas recurrentes a pesar del tratamiento médico óptimo.

6.1. Enfermedad de las arterias carótidas

6.1.1. Definición

En la tabla 4 del anexo *web* se detallan los distintos tipos de presentación de los eventos cerebrovasculares⁹². Esta sección trata fundamentalmente de los accidentes cerebrovasculares secundarios a la enfermedad de las arterias carótidas y vertebrales, pero no de la cardioembolia. La estenosis carotídea se refiere a una estenosis > 50% de la ACI extracraneal de gravedad estimada según el método del *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) (figura 1

del anexo web)⁹³. Según las definiciones de los principales estudios clínicos, la estenosis carotídea se define como «sintomática» cuando se relaciona con síntomas en los 6 meses precedentes y «asintomática» cuando no se pueden identificar síntomas previos o cuando los síntomas aparecieron más de 6 meses antes.

6.1.2. Diagnóstico

6.1.2.1. Evaluación clínica

Los diferentes tipos de presentación de los eventos cerebrovasculares se presentan en el apartado 6.1.2.1. del anexo web.

6.1.2.2. Imagen

En pacientes con AIT/accidente cerebrovascular, es obligada la urgente exploración por imagen de los vasos cerebrales y supraaórticos. La ED suele ser la modalidad de imagen carotídea de primera línea para la evaluación de la estenosis de la ACI extracraneal. Incluye medidas de velocidad Doppler y cocientes para la evaluación precisa de la gravedad de la estenosis. Se deben usar múltiples criterios para un cálculo más fiable de la estenosis. En un documento de consenso reciente, se han presentado más detalles⁹⁴.

La evaluación de la morfología de la placa con RM o ED (ecotransparencia, hemorragia en la placa, irregularidad de la superficie) puede identificar a los pacientes con estenosis asintomática en mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico homolateral. Otros marcadores son el infarto silente en la TC/RM y la detección de embolización espontánea mediante monitorización con Doppler transcraneal⁹⁵⁻⁹⁷. La combinación de ED con Doppler transcraneal o ED transcraneal con código de color permite una evaluación más completa de la estenosis intracraneal y determinar el deterioro de la reserva cerebrovascular⁹⁸.

La principal ventaja de la ATC/ARM sobre la ED es su capacidad para visualizar simultáneamente desde el arco aórtico hasta la circulación intracraneal y el parénquima cerebral. Aunque la TC está más disponible y discrimina entre accidentes isquémicos y hemorrágicos, la RM es más sensible en la detección de la isquemia cerebral, sobre todo en el periodo precoz tras el accidente cerebrovascular. La ACT tiene sensibilidad y especificidad excelentes para detectar la estenosis carotídea⁹⁹. La calcificación extensa puede sobrestimar la gravedad de la estenosis. La ARM no permite visualizar la calcificación vascular, un aspecto importante en caso de que se considere el ISC. En un metanálisis, la ED, la ARM y la ATC fueron equivalentes para detectar estenosis carotídea significativa⁹⁹. La ASD intraarterial, necesaria para guiar el ISC pero no para la endarterectomía carotídea (EAC), no suele ser necesaria para el diagnóstico y

solo se usa en situaciones muy seleccionadas en las que hay resultados discordantes en las pruebas de imagen no invasivas o enfermedad vascular intracraneal adicional. Para un paciente con un AIT o accidente cerebrovascular reciente y una estenosis de la ACI del 50-99%, siguen siendo apropiadas la ecocardiografía y la monitorización del ritmo durante 24-72 h para detectar potenciales fuentes de cardioembolia, pero estas intervenciones no deben retrasar la intervención de la carótida.

6.1.3. Tratamiento

6.1.3.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico de los pacientes con enfermedad de las carótidas se detalla en las secciones 4 y 5.

6.1.3.2. Cirugía

6.1.3.2.1. Aspectos técnicos. Los detalles técnicos sobre la EAC (tipo de anestesia, parche, derivación y otros) se resumen en el apartado 6.1.3.2.1 del anexo web.

6.1.3.2.2. Resultados posoperatorios. Diversos estudios han identificado factores pronósticos y marcadores de riesgo aumentado de accidente cerebrovascular tras la EAC. Véase el apartado 6.1.3.2.2 del anexo web.

6.1.3.3. Técnicas endovasculares

El ISC es una alternativa menos invasiva que la EAC; tiene un riesgo bajo de lesiones en el nervio craneal, complicaciones en la herida o hematoma del cuello, pero es más vulnerable a las complicaciones en el lugar de acceso. El ISC tiene ventajas sobre la EAC en caso de «cuello hostil» (radiación previa, estenosis recurrente), parálisis recurrente contralateral del nervio laríngeo o lugar de acceso quirúrgico difícil (lesiones muy altas de la ACI, lesiones proximales de la arteria carótida común [ACC]), aunque no necesariamente tiene menos riesgo de accidente cerebrovascular perioperatorio. Los pacientes que tienen más riesgo de sufrir complicaciones cardíacas perioperatorias pueden beneficiarse del ISC para reducir el IM perioperatorio (más frecuente tras la EAC)¹⁰⁰. En un análisis de subgrupos del estudio CREST, la mortalidad a los 4 años fue significativamente mayor (HR = 3,40; IC95%, 1,67-6,92) en los pacientes que sufrieron un IM en el perioperatorio¹⁰⁰.

6.1.3.3.1. Implante de stent carotídeo: aspectos técnicos.

6.1.3.3.1.1. Criterios asociados con mayor dificultad en el implante de un stent carotídeo.

Véase el apartado 6.1.3.3.1.1. del anexo web.

6.1.3.3.1.2. Dispositivos de protección embólica. La principal razón para utilizar dispositivos de protección cerebral es la presencia de material embólico en los filtros distales¹⁰¹, aunque su uso sigue siendo controvertido. Los estudios con RM de difusión han descrito tasas menores de embolización cerebral asociadas con el uso de dispositivos de protección proximal contra émbolos (DPE), pero ninguno de ellos ha tenido la suficiente potencia para analizar los resultados clínicos¹⁰²⁻¹⁰⁶. Un metanálisis de 24 estudios ha observado que el uso de DPE se asociaba con menos riesgo de accidente cerebrovascular perioperatorio (RR = 0,59; p < 0,001)¹⁰⁷. Un análisis agrupado de ECA también ha descrito una tasa significativamente menor de accidentes cerebrovasculares/muerte perioperatorios (RR = 0,57) con el uso de DPE¹⁰⁸. El beneficio de los DPE también ha sido evidente en un registro prospectivo de 1.455 pacientes: los tratados con un DPE presentaron una tasa de muerte/accidentes cerebrovasculares durante el ingreso

Recomendaciones sobre las pruebas de imagen de las arterias carótidas extracraneales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ED (como prueba de imagen de primera línea), ATC o ARM para evaluar la extensión y la gravedad de la estenosis de la carótida extracraneal ⁹⁹	I	B
Cuando se considere el ISC, se recomienda ARM o ATC tras todo estudio con ED para evaluar el arco aórtico y la circulación extracraneal e intracraneal ⁹⁹	I	B
Cuando se considere EAC, se recomienda corroborar el cálculo de la estenosis obtenido por ED mediante ARM o ATC (o repetir el estudio con ED por un equipo vascular experto) ⁹⁹	I	B

ARM: angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; ED: ecografía dúplex; ISC: implante de stent carotídeo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

del 2,1%, frente al 4,9% de los pacientes sin DPE ($p = 0,004$)¹⁰⁹. Los mejores resultados obtenidos en los ECA se han observado en los estudios CREST y ACT-1, en los que la protección cerebral era obligatoria y los médicos que realizaban el ISC estaban entrenados específicamente para ello¹¹⁰. Por el contrario, el estudio SPACE ha descrito una tasa de accidentes cerebrovasculares homolaterales en pacientes con ISC sin DPE (6,2%) menor que la de los que tenían DPE (8,3%)¹¹¹. Teniendo en cuenta la ausencia de datos de alta calidad, la recomendación de la presente guía se basa en un consenso amplio según el cual se puede considerar el uso de dispositivos de protección cuando se realiza el ISC.

Recomendaciones sobre el uso de dispositivos de protección contra embolias durante el procedimiento de implante de stent carotídeo

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el uso de dispositivos de protección contra embolias para los pacientes que se someten a implante de stent carotídeo	Ila	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.1.3.3.2. Stent carotídeo: experiencia del operador y resultados clínicos. La evidencia indica que la experiencia del operador tiene un papel en los resultados del ISC^{112,113}. Véase el anexo web.

6.1.4. Tratamiento de la enfermedad carotídea

6.1.4.1. Enfermedad carotídea asintomática

6.1.4.1.1. Cirugía frente a tratamiento médico. Los estudios ACAS y ACST-1 han comparado la EAC con el tratamiento médico en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea del 60-99%¹¹⁴⁻¹¹⁶. En el estudio ACAS, las tasas de accidente cerebrovascular homolateral o muerte a los 5 años en el grupo de EAC frente al grupo de tratamiento médico fueron del 5,1 y el 11,0% respectivamente ($p = 0,0001$; NNT = 18). El riesgo de tener «cualquier tipo» de accidente cerebrovascular a los 10 años fue del 13,4 frente al 17,9% ($p = 0,009$; NNT = 22). En el estudio ACST-1 se describió una tasa de accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo a los 5 años del 6,4 frente al 11,8% ($p < 0,0001$; NNT = 19). La tasa de accidentes cerebrovasculares mortales o invalidantes fue del 3,5 frente al 6,1% ($p = 0,004$; NNT = 38). En un análisis combinado de los 2 estudios, la EAC se asoció con menor beneficio a los 5 años en las mujeres¹¹⁷. Sin embargo, el estudio ACST-1¹¹⁵ demostró que, a los 10 años, las mujeres obtenían un beneficio pequeño pero significativo tras la EAC (RRA, 5,8%; $p = 0,05$). No obstante, ambos estudios han quedado obsoletos. En un metanálisis de 41 estudios, la tasa de accidentes cerebrovasculares homolaterales fue de 2,3/100 personas-año en los estudios que habían completado la inclusión de los pacientes antes del año 2000, comparada con la de 1,0/100 personas-año observada durante el periodo 2000-2010 ($p < 0,001$)¹¹⁸. También se ha observado una reducción del 60-70% en la tasa anual de accidentes cerebrovasculares en los pacientes en tratamiento médico durante el periodo de inclusión desde 1995 a 2010 de ambos estudios^{114-116,119}. A pesar del beneficio pequeño pero significativo a favor de la EAC sobre el tratamiento médico, la RRA de los accidentes cerebrovasculares ha sido solo del 4,6% a los 10 años, lo que indica que se sometió a intervenciones innecesarias al 95% de los pacientes asintomáticos^{97,115}. Es importante aplicar la revascularización en el subgrupo de pacientes que presenta características clínicas o de imagen indicativas de mayor riesgo de accidente cerebrovascular pese al tratamiento médico óptimo⁹⁷ (tabla 4). A la espera de que se desarrollen

Tabla 4

Características que se asocian con alto riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con estenosis carotídea asintomática en tratamiento médico (más detalles en la tabla 5 del anexo web)

Clínica ^a	AIT/accidente cerebrovascular contralateral ¹²¹
Imagen cerebral	Infarto homolateral silente ¹²²
Imagen por ultrasonidos	Progresión de la estenosis ($> 20\%$) ¹²³ Embolización espontánea en el Doppler transcraneal (HITS) ¹²⁴ Reserva vascular cerebral alterada ¹²⁵ Placas de gran tamaño ^{b,126} Placas ecolucientes ⁹⁶ Área negra yuxtaluminal aumentada (hipocogénica) ¹²⁷
ARM	Hemorragia en la placa ¹²⁸ Núcleo necrótico rico en lípidos

AIT: accidente isquémico transitorio; ARM: angiografía por resonancia magnética; HITS: señal transitoria de alta intensidad.

^aLa edad no es un predictor de mal pronóstico.

^bMás de 40 mm² en el análisis digital.

algoritmos más adecuados para la selección de los pacientes, la presencia de una o más características clínicas o de imagen puede ser útil para seleccionar a los pacientes candidatos a revascularización. Es importante tener en cuenta que el estudio ACST no ha encontrado evidencia de que tener más de 75 años en el momento basal se asocie con una reducción de los accidentes cerebrovasculares homolaterales a los 5 o 10 años. Además, la gravedad de la estenosis no puede ser un criterio para la estratificación del riesgo tardío de sufrir un accidente cerebrovascular. En un metanálisis de 41 estudios, las tasas de accidentes cerebrovasculares homolaterales en pacientes con estenosis del 50-69% y del 70-99% fueron de 1,9 y 2,1/100 personas-año respectivamente¹¹⁸. Ni el estudio ACAS ni el ACST han encontrado evidencia de que la gravedad de la estenosis o la presencia de oclusión contralateral aumenten el riesgo de accidente cerebrovascular tardío^{114,115,120}.

6.1.4.1.2. Revascularización de la arteria carótida: cirugía frente a stent. Cinco ECA han comparado la EAC con el ISC en pacientes asintomáticos con «riesgo de EAC intermedio» (tabla 6 del anexo web); el estudio SPACE-2 ha incluido, además, un tercer grupo de tratamiento médico óptimo. Los 2 ECA de mayor tamaño (CREST y ACT-1) incluían exclusivamente médicos intervencionistas con experiencia. En el estudio ACT-1, la tasa de muerte/accidente cerebrovascular tras el ISC fue del 2,9%, un valor que encaja dentro del riesgo aceptable del 3%. Debido a la curva de aprendizaje que el ISC conlleva, así como al hecho de que se llevaba a cabo en pocos casos y por múltiples especialistas¹²⁹, existen dudas sobre si las tasas obtenidas de muerte/accidentes cerebrovasculares asociadas con el ISC en estos estudios pueden reproducirse en la práctica clínica real. Aunque algunos registros nacionales de ISC han publicado tasas de muerte/accidentes cerebrovasculares dentro del 3%^{130,131}, otros han descrito importantes variaciones en la práctica clínica. En una revisión de 19.381 procedimientos de ISC, se observó una variación de 4 veces en las tasas de muerte/accidentes cerebrovasculares durante el ingreso, pese al ajuste por la variabilidad de los casos¹²⁹. Una revisión sistemática realizada a partir de bases de datos de registros de gran tamaño (más de 1,5 millones de procedimientos) indica que el 40% de los registros tiene unas tasas de muerte/accidente cerebrovascular tras el ISC $> 3\%$ en los pacientes asintomáticos; en el 14% de los casos, este valor supera el 5%¹³². En algunos registros de gran tamaño, la media anual de procedimientos de ISC en pacientes asintomáticos puede ser de 1 o 2¹³³, lo que se asocia con tasas más altas de accidentes cerebrovasculares/muerte perioperatorios¹³⁴. El estudio SAPHIRE ha aleatorizado a pacientes sintomáticos y asintomáticos considerados en «riesgo quirúrgico alto» a EAC o ISC

(sistemáticamente con DPE)¹³⁵. El riesgo quirúrgico alto se definió como enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar grave, oclusión de la ACI contralateral, parálisis contralateral del nervio recurrente laríngeo, cirugía radical previa del cuello o radioterapia, estenosis recurrente tras la EAC y edad > 80 años. La variable principal (muerte/accidente cerebrovascular/IM a los 30 días o accidente cerebrovascular homolateral entre 31 días y 1 año) tuvo lugar en el 12,2% de los pacientes con ISC y el 20,1% de los pacientes con EAC ($p = 0,053$). A los 3 años, los accidentes cerebrovasculares homolaterales mayores (ISC frente a EAC, el 1,3 frente al 3,3%), los accidentes cerebrovasculares homolaterales menores (el 6,1 frente al 3,0%) y la necesidad de repetir la revascularización (el 3,0 frente al 7,1%) no fueron estadísticamente diferentes¹³⁶. No obstante, el 71% de los pacientes del estudio SAPHIRE estaban asintomáticos; en este grupo, la tasa de muerte/accidentes cerebrovasculares a los 30 días del ISC fue del 5,8 frente al 6,1% del grupo de EAC¹³⁵, ambos por encima del 3% recomendado. Si estos valores de riesgo del procedimiento reflejan la práctica actual, la mayoría de los pacientes asintomáticos en «riesgo quirúrgico alto» se beneficiarían de un tratamiento médico.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad asintomática de las arterias carótidas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con «riesgo quirúrgico normal» y estenosis del 60-99% asintomática, se debe considerar la EAC cuando haya características clínicas o de imagen ^c que puedan asociarse con riesgo aumentado de accidente homolateral tardío, siempre que las tasas de accidente cerebrovascular/muerte perioperatorias documentadas sean < 3% y la esperanza de vida del paciente, > 5 años ¹¹⁶	Ila	B
Para pacientes asintomáticos considerados en «alto riesgo para EAC» ^d que tienen estenosis del 60-99% asintomática y características clínicas o de imagen ^c que puedan asociarse con un riesgo aumentado de accidente homolateral tardío, se debe considerar el SAC, siempre que las tasas de accidente cerebrovascular/muerte perioperatorias documentadas sean < 3% y la esperanza de vida del paciente, > 5 años ^{135,136}	Ila	B
Para pacientes con «riesgo quirúrgico normal» y estenosis del 60-99% asintomática en presencia de características clínicas o de imagen ^d que puedan asociarse con un riesgo aumentado de accidente homolateral tardío, el ISC puede ser una alternativa a la EAC siempre que las tasas de accidente cerebrovascular/muerte perioperatorias documentadas sean < 3% y la esperanza de vida del paciente, > 5 años ^{110,129,132,137}	IIb	B

EAC: endarterectomía de la arteria carótida; ISC: implante de *stent* carotídeo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéanse la tabla 4 y la tabla 5 del anexo web.

^dMás de 80 años, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar grave, oclusión de la arteria carótida interna contralateral, parálisis contralateral del nervio recurrente laríngeo, cirugía radical del cuello previa o radioterapia y estenosis recurrente tras la EAC.

6.1.4.2. Enfermedad carotídea sintomática

6.1.4.2.1. Cirugía. En un metanálisis que incluye a todos los pacientes sintomáticos aleatorizados en los estudios NASCET y ECST, quienes tenían una estenosis del 0-49% estimada según el método NASCET no obtuvieron beneficio de la cirugía. La EAC se asoció con una RRA de accidente cerebrovascular a los 5 años del 7,8% en los pacientes con estenosis del 50-69% (NNT = 13). El beneficio máximo se observó en los pacientes con estenosis de la ACI del 70-99%, en los que la RRA de accidente cerebrovascular fue del 15,6% (NNT = 6)¹³⁸. Existen diversas características clínicas y de imagen que se asocian con mayor tasa de accidentes cerebrovasculares tardíos en los pacientes

sintomáticos con estenosis del 50-99% en tratamiento médico: la edad avanzada (sobre todo > 75 años), la presencia de síntomas en los primeros 14 días, ser varón, tener síntomas hemisféricos (frente a retinales), tener un accidente cerebrovascular cortical (frente a lacunar), una carga de comorbilidades mayor, la presencia de estenosis irregular, la gravedad de la estenosis, la existencia de oclusión contralateral, la estenosis intracraneal en tándem y el fallo de las arterias intracraneales colaterales¹³⁹. Un metanálisis de los estudios ECST y NASCET ha demostrado que, si la EAC se lleva a cabo en los primeros 14 días en pacientes con estenosis del 50-69%, la RRA de accidente cerebrovascular a los 5 años es del 14,8% (NNT = 7). La RRA disminuye al 3,3% si hay un retraso de 2-4 semanas (NNT = 30) y al 2,5% si el retraso es de 4-12 semanas (NNT = 40). A partir de las 12 semanas, no se produce prevención de los accidentes cerebrovasculares tras la EAC. En los pacientes con estenosis del 70-99% sometidos a EAC en los primeros 14 días, la RRA de accidente cerebrovascular a los 5 años fue del 23,0% (NNT = 4), cayó hasta el 15,9% cuando se producía un retraso de 2-4 semanas (NNT = 6) y hasta el 7,9% cuando el retraso era de 4-12 semanas (NNT = 13). Cuando la EAC se realizaba a partir de las 12 semanas, la RRA fue de 7,4% a los 5 años (NNT = 14)^{117,139}. Las mujeres no obtuvieron beneficio de la EAC realizada después de las 4 semanas^{117,138,139}. El riesgo de accidente cerebrovascular es alto en los primeros días después de un AIT. El riesgo precoz de accidente cerebrovascular de los pacientes con estenosis de la ACI del 50-99% varía del 5 al 8% en las primeras 48 h tras un AIT, y alcanza un 17% a las 72 h, un 8-22% a los 7 días y un 11-25% a los 14 días¹³⁹. Hay controversia sobre si es seguro realizar una EAC en las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas. Un registro sueco ($n = 2.596$ EAC) ha descrito que, cuando la EAC se llevaba a cabo en las primeras 48 h, el 11,5% de los pacientes murieron o sufrieron un accidente cerebrovascular, frente a un riesgo < 5% cuando se practicaba más tardíamente¹⁴⁰. En cambio, en una auditoría nacional en el Reino Unido ($n = 23.235$ EAC), se han descrito tasas de muerte/accidente cerebrovascular mucho más bajas que las observadas en el registro sueco cuando la EAC se realizaba en las primeras 48 h (3,7%). En este caso, los riesgos del procedimiento fueron menores del 2%¹⁴¹. Se ha observado una tasa similar de riesgo de muerte/accidente cerebrovascular (3,0%) en un registro alemán de pacientes sometidos a EAC en las primeras 48 h¹⁴². Estos registros indican que la EAC se puede llevar a cabo de manera segura en los primeros 7 días tras el inicio del AIT/accidente cerebrovascular menor. No obstante, no todos los pacientes se benefician de la revascularización urgente. Puede producirse un riesgo aumentado de transformación hemorrágica dentro de un área de infarto reciente. Los pacientes con mayor riesgo son los que tienen oclusión aguda de la carótida o déficit neurológico mayor persistente, área de infarto de la arteria cerebral de más de un tercio, evidencia de hemorragia parenquimatosa preexistente y alteraciones de la conciencia. Un metanálisis de 5 estudios aleatorizados ha demostrado que el tratamiento endovascular de urgencia de un accidente cerebrovascular isquémico agudo (trombectomía mecánica o trombólisis intraarterial) se asocia con un aumento de la probabilidad de mejorar la recuperación funcional de 2,22 veces, comparado con el tratamiento médico. Según este análisis, el tratamiento endovascular no se asocia con un cambio en el riesgo de hemorragia intracerebral sintomática¹⁴³. En el estudio MR CLEAN, se sometió a ISC simultáneo al 13% de los pacientes, aunque los resultados específicos del riesgo de este procedimiento no se han publicado¹⁴⁴.

6.1.4.2.2. Tratamiento endovascular frente a cirugía. En la tabla 7 del anexo web, se detallan los resultados clínicos a los 30 días de 4 ECA contemporáneos de gran tamaño que han comparado la EAC con el ISC. En conjunto, el riesgo de accidente cerebrovascular de cualquier tipo y muerte/accidente cerebrovascular fue aproximadamente un 50% más alto tras el ISC, sobre todo debido a que este procedimiento se asoció con un riesgo significativamente más alto de accidente cerebro-

vascular menor. Aunque el estudio CREST ha descrito que la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares perioperatorios se resuelven a los 6 meses^{145,146}, es conocido que los accidentes cerebrovasculares perioperatorios de cualquier tipo se asocian con una supervivencia a largo plazo 3 veces menor¹⁴⁶, de modo parecido a lo observado en los pacientes con IM perioperatorio, que muestran una menor supervivencia a los 4 años¹⁰⁰. En un metanálisis de 13 ECA (el 80% de ellos con pacientes sintomáticos), el ISC se asoció con más riesgo de accidente cerebrovascular de cualquier tipo y menos riesgo de IM perioperatorio y lesión del nervio craneal¹⁴⁷. En una revisión Cochrane (16 ECA, 7.572 pacientes), el ISC se asoció con un aumento de la tasa de muerte/accidente cerebrovascular perioperatorios, sobre todo en pacientes de más de 70 años, y a un riesgo significativamente menor de IM, lesión del nervio craneal y hematoma¹⁴⁸. En un metanálisis basado en casos individuales, los pacientes sometidos a EAC los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas presentaban un riesgo de accidente cerebrovascular/muerte del 2,8%, comparado con el 9,4% tras el ISC. Los pacientes sometidos a EAC en los 8-14 días tras el inicio de los síntomas tenían un riesgo de accidente cerebrovascular/muerte del 3,4%, comparado con el 8,6% tras el ISC¹⁴⁹. En el estudio CREST, el ISC realizado en los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas se asoció con una tasa de accidente cerebrovascular/muerte del 5,6%, frente al 2,6% tras la EAC. En los pacientes sintomáticos sometidos a intervención a los 15-60 días, el ISC

se asoció con un riesgo de accidente cerebrovascular/muerte del 6,1%, comparado con el 2,3% tras la EAC¹⁵⁰. Un metanálisis¹⁵¹ que investiga la tasa de accidente cerebrovascular/muerte a los 30 días de la EAC o el ISC en los pacientes sintomáticos aleatorizados en los estudios CREST, EVA-3S, SPACE e ICSS (tabla 8 del anexo web), ha descrito una tasa significativamente más alta de accidente cerebrovascular perioperatorio en los pacientes de más de 70 años sometidos a ISC. En cambio, la edad tuvo un efecto pequeño en los resultados de la EAC. El aumento del riesgo de accidente cerebrovascular perioperatorio en los pacientes ancianos sometidos a ISC puede deberse a una mayor carga de enfermedad del arco aórtico. Una vez superado el periodo perioperatorio de 30 días, los datos a largo plazo indican que los resultados clínicos del ISC son prácticamente idénticos a los de la EAC^{152,153}. En adelante, la magnitud predicha del riesgo a los 30 días va a ser el principal factor que determine la conveniencia de realizar EAC o ISC en cada caso individual. Es importante tener presente que, según los datos de una revisión sistemática reciente, el 72% de los registros han descrito unas tasas de muerte/accidente cerebrovascular a los 30 días del ISC superiores al umbral de riesgo recomendado del 6% en los pacientes con estenosis sintomática de la ACI¹³².

En la figura 4 se muestra un algoritmo de tratamiento del AIT/accidente cerebrovascular menor en los pacientes con enfermedad carotídea.

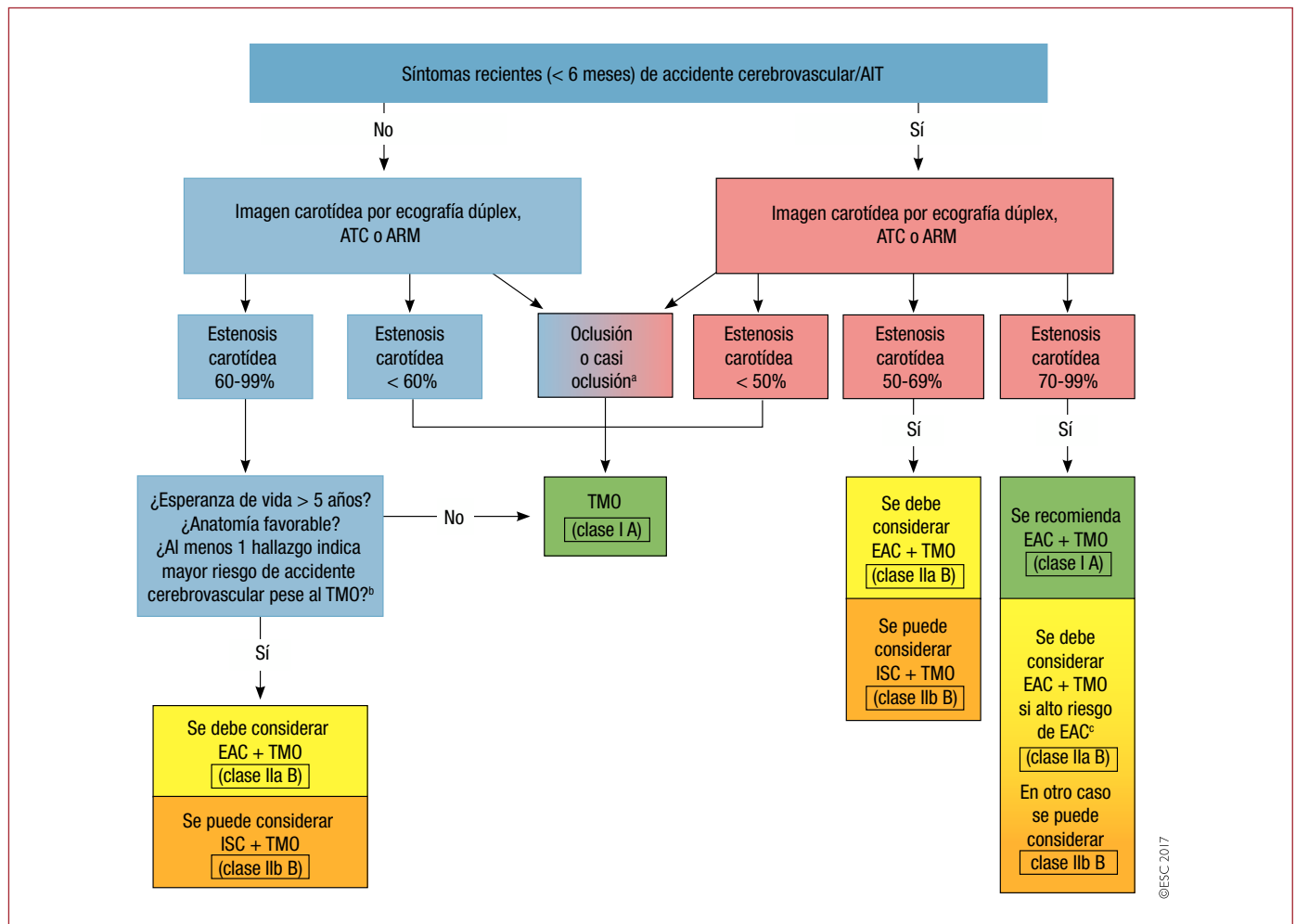


Figura 4. Tratamiento de la enfermedad de las arterias carótidas extracraneales. AIT: accidente isquémico transitorio; ARM: angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; ISC: implante de *stent* carotídeo; TMO: tratamiento médico óptimo.

^aCon estrechamiento posestenótico de la carótida interna hasta un punto próximo a la oclusión.

^bVéase la tabla 4.

^cMás de 80 años, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar grave, oclusión de la arteria carótida interna contralateral, parálisis contralateral recurrente del nervio laríngeo, cirugía radical del cuello o radioterapia previas y estenosis recurrente tras EAC.

Recomendaciones sobre la revascularización de pacientes con enfermedad sintomática de las arterias carótidas*

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la EAC para los pacientes sintomáticos con estenosis carotídea del 70-99%, siempre que la tasa documentada de muerte/accidente cerebrovascular asociada con el procedimiento sea < 6% ^{138,147}	I	A
Se debe considerar la EAC para los pacientes sintomáticos con estenosis carotídea del 50-69%, siempre que la tasa documentada de muerte/accidente cerebrovascular asociada con el procedimiento sea < 6% ^{138,147}	IIa	A
Para pacientes recientemente sintomáticos con estenosis del 50-99% que presenten características anatómicas adversas o comorbilidades por las que se los considere con «alto riesgo para EAC», se debe considerar el ISC siempre que la tasa documentada de muerte/accidente cerebrovascular asociada con el procedimiento sea < 6% ^{135,145,152}	IIa	B
Cuando esté indicada la revascularización de un paciente con «riesgo quirúrgico normal» y enfermedad carotídea sintomática, el ISC puede ser una alternativa a la cirugía siempre que la tasa documentada de muerte/accidente cerebrovascular asociada con el procedimiento sea < 6% ^{152,153}	IIb	B
Cuando se decida revascularizar a un paciente sintomático con estenosis carotídea del 50-99%, se recomienda llevarlo a cabo lo antes posible, preferiblemente en los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas ^{138,154,155}	I	A
No se recomienda la revascularización de pacientes con estenosis carotídeas < 50% ¹³⁸	III	A

*Accidente cerebrovascular o AIT en los primeros 6 meses.

6.2. Enfermedad de las arterias vertebrales**6.2.1. Definición e historia natural**

Hasta un 20% de los eventos cerebrovasculares isquémicos que después afectan a la circulación está relacionados con enfermedad de las arterias vertebrales¹⁵⁶. Para una descripción más detallada, véase el apartado 6.2.1. del

6.2.2. Imagen

Las ATC/ARM tienen más sensibilidad (94%) y especificidad (95%) que la ED (el 70% de sensibilidad)¹⁵⁷. Las estenosis ostiales de las arterias vertebrales aparecen sobrestimadas en la ARM¹⁵⁸, mientras que la ATC subestima su gravedad y su prevalencia. A pesar de estas limitaciones, no se suele necesitar la ASD para el diagnóstico. No obstante, la ASD puede ser útil en pacientes con enfermedad sintomática de las arterias vertebrales que sean candidatos potenciales para revascularización. Para los pacientes con estenosis de las arterias vertebrales conocida, es razonable utilizar la ED para evaluar la progresión de la estenosis y para el seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento de revascularización.

6.2.3. Tratamiento de la enfermedad de las arterias vertebrales

No hay ECA prospectivos que hayan evaluado los diferentes tratamientos farmacológicos en los pacientes con enfermedad de las arterias vertebrales; a pesar de ello, se recomienda el tratamiento con AAS (o clopidogrel cuando no se tolere el AAS) y estatinas, independientemente de los síntomas (véanse las secciones 4 y 5). La mayoría de los pacientes con enfermedad sintomática de las arterias vertebrales no requiere ningún tipo de revascularización.

Se puede considerar la revascularización de los pacientes que tienen eventos isquémicos a pesar del tratamiento antiplaquetario. Los equipos quirúrgicos con experiencia pueden realizar cirugía de las

estenosis vertebrales extracraneales (con transposición a la ACC, endarterectomía vertebral transsubclavia, *bypass* venoso distal), pues se han obtenido tasas bajas de accidente cerebrovascular/muerte^{159,160}. No obstante, la cirugía se ha sustituido por las intervenciones endovasculares en los centros con poca experiencia en reconstrucciones complejas de las arterias vertebrales. Una revisión sistemática ha identificado estenosis vertebrales ostiales en el 72% de un total de 993 pacientes sintomáticos. En conjunto, se trató con *stent* a 980 pacientes, con una tasa de éxito técnico del 99,3% y una tasa de accidentes cerebrovasculares a los 30 días del 1,1%. A los 24 meses, el 1,1% había sufrido un accidente vertebrobasilar recurrente. Las tasas de reestenosis a los 24 meses fueron del 11% de los pacientes tratados con SFA y el 30% de los pacientes tratados con *stents* metálicos convencionales¹⁶¹.

El estudio VAST¹⁶² aleatorizó a pacientes con síntomas vertebrobasilares los 30 días previos y estenosis > 50% de las arterias vertebrales extracraneales o intracraneales a implante de *stent* junto con tratamiento médico óptimo (n = 57) o tratamiento médico óptimo solo (n = 58). Tras la inclusión de 115 pacientes, este estudio se suspendió por cuestiones de normativa legal. Los accidentes vasculares vertebrobasilares a los 30 días o la muerte ocurrieron en el 5% de los pacientes aleatorizados a *stent* y el 2% del grupo de tratamiento médico. A los 3 años, el 12% de los pacientes con *stent* sufrieron un accidente vascular vertebrobasilar, frente al 7% del grupo que recibió tratamiento médico. Estos resultados no respaldan el uso sistemático de intervenciones endovasculares para el tratamiento de las estenosis sintomáticas de las arterias vertebrales, excepto cuando los síntomas sean recurrentes a pesar del tratamiento médico óptimo.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la estenosis de las arterias vertebrales

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para los pacientes con estenosis sintomática de las arterias vertebrales extracraneales, se puede considerar la revascularización de las lesiones ≥ 50% en pacientes con episodios isquémicos recurrentes a pesar del tratamiento médico óptimo ^{159,160,162}	IIb	B
No está indicada la revascularización de la estenosis asintomática de las arterias vertebrales, independientemente de su gravedad	III	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7. ENFERMEDAD ARTERIAL DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES**Mensajes clave**

- La enfermedad arterial de las extremidades superiores (EAES) se localiza fundamentalmente a nivel del tronco braquiocefálico y las arterias subclavias y axilares.
- Cuando haya sospecha clínica, se puede explorar con ED, ATC o ARM.
- Para la mayoría de los pacientes asintomáticos, la mejor opción es el tratamiento médico.
- Se puede proponer la revascularización cuando haya síntomas graves/invalidantes, estenosis bilateral o estenosis con fístula arteriovenosa homolateral para diálisis, o para pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria o ya operados con un injerto de la mamaria interna homolateral y evidencia de isquemia miocárdica.
- Cuando se considere la revascularización, se puede proponer tanto la opción endovascular como la cirugía, dependiendo de las características de la lesión y el riesgo del paciente.

En los apartados 7.1, 7.2 y 7.3 del anexo *web* y la tabla 9 del anexo *web*, se presentan los datos generales, la historia natural y el examen clínico.

7.4. Métodos diagnósticos

7.4.1. Ultrasonografía dúplex

La evaluación de las arterias subclavias mediante Doppler permite la detección del flujo de alta velocidad que indica estenosis > 50%. Debido a la localización proximal de las lesiones subclavias, puede ser difícil diferenciar entre una estenosis ostial avanzada y una oclusión completa. El flujo posestenótico monofásico y el flujo alterado en la arteria vertebral homolateral son frecuentes cuando hay estenosis subclavia proximal > 70%. Cuando se sospeche síndrome de robo de la subclavia, se debe evaluar la inversión de flujo en la arteria vertebral extracraneal homolateral mediante la prueba de hiperemia. La estenosis grave o la oclusión del tronco braquiocefálico derecho se asocian con velocidades de flujo reducidas en la arteria subclavia homolateral y la ACC. Cuando la ultrasonografía dúplex sea anormal o dudosa se debe recurrir a la imagen anatómica (ATC o ARM).

7.4.2. Angiografía por tomografía computarizada

La ATC es un instrumento excelente para la visualización de las lesiones supraaórticas. También puede aportar información extravascular, sobre todo cuando el diagnóstico diferencial sea síndrome de salida torácica.

7.4.3. Angiografía por resonancia magnética

La ARM proporciona información funcional y morfológica útil para distinguir la perfusión anterógrada de la retrógrada y para valorar la gravedad de la estenosis.

7.4.4. Angiografía por sustracción digital

Aunque se considera que la ASD es el método de imagen de referencia, se está sustituyendo progresivamente por otras modalidades de imagen. Se usa fundamentalmente en combinación con el tratamiento endovascular.

7.4.5. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones es útil para el diagnóstico de la arteritis (enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes), pero no para evaluar lesiones ateroscleróticas en la práctica clínica.

7.5. Tratamiento

Se recomienda controlar los factores de riesgo y aplicar un tratamiento médico óptimo a todo paciente con EAES sintomática para reducir el riesgo CV¹⁶³. La revascularización está indicada para pacientes sintomáticos con AIT/accidente cerebrovascular, síndrome de robo de la subclavia, disfunción del acceso de hemodiálisis homolateral o pérdida de calidad de vida (CdV). Se debe considerar la revascularización de los pacientes asintomáticos programados para cirugía de revascularización coronaria (CABG) con la arteria mamaria interna, pacientes con acceso de hemodiálisis homolateral y pacientes asintomáticos con estenosis bilateral significativa/oclusión de la subclavia que impida la adecuada monitorización de la presión arterial. Para la revascularización, se puede considerar el procedimiento endovascular o el quirúrgico. No hay ECA que comparen el abordaje endovascular frente a la reparación quirúrgica. El riesgo de complicaciones graves, como el accidente vascular vertebrobasilar, es bajo en ambas aproximaciones. Se ha descrito una tasa de accidente cerebrovascular tras el procedimiento del 2,6% en el tratamiento endovascular¹⁶⁴ y un 0,9-2,4% en la cirugía¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

7.5.1. Tratamiento endovascular

La angioplastia percutánea de la estenosis de la arteria subclavia se suele realizar con *stent*. No hay evidencia concluyente que permita establecer si el *stent* es más eficaz que la angioplastia con balón¹⁶⁷. En una revisión sistemática que comparó ambas opciones en 544 pacientes, el implante de *stent* fue superior a la angioplastia sola y logró tasas de permeabilidad a 1 año más altas, evidenciadas por la ausencia de eventos¹⁶⁸. El éxito técnico del tratamiento endovascular es del 100% cuando se corrige una estenosis y de un 80-95% cuando se corrige una oclusión completa. Se han descrito resultados similares en el tratamiento endovascular de la arteria innominada¹⁶⁹. En el caso de lesiones del *ostium* muy calcificadas, los *stents* expandibles con balón son más fáciles de colocar y proporcionan una fuerza radial mayor que los *stents* de nitinol. La tasa de permeabilidad a medio plazo (24 meses o más) tras el tratamiento endovascular de la subclavia es de un 70-85%¹⁷⁰.

7.5.2. Cirugía

Generalmente, el abordaje endovascular es la estrategia por defecto. No obstante, para pacientes seleccionados con riesgo quirúrgico bajo que tengan oclusión de la arteria subclavia o cuyo tratamiento endovascular haya fallado, la transposición quirúrgica de subclavia-carótida es un procedimiento seguro y proporciona resultados satisfactorios de permeabilidad a largo plazo (el 96% a los 5 años)¹⁶⁶. Se han demostrado beneficios a largo plazo con la cirugía de *bypass* carótida-subclavia con injerto protésico, que se asocia con una morbilidad quirúrgica baja, sobre todo en pacientes con enfermedad extensa o reoclusión tras implante de *stent* (permeabilidad del 97% a los 5 años)¹⁷¹. Otras opciones son los procedimientos de *bypass* extraanatómicos extratorácicos (axiloaxilar, carótido-axilar o carótida-carótida)^{172,173}. El abordaje transtorácico puede ser una opción para los pacientes con enfermedad multivascular y afección del arco aórtico y los vasos supraaórticos¹⁶⁵.

7.5.3. Tratamiento médico

Se puede considerar la infusión de prostanoideos o la simpatectomía torácica para los pacientes sintomáticos con contraindicación para tratamiento endovascular o cirugía¹⁷⁴.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la estenosis de la arteria subclavia

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la revascularización de los pacientes sintomáticos con estenosis/oclusión de la arteria subclavia	Ila	C
Para los pacientes sintomáticos con una arteria subclavia estenótica/ocluida, se deben considerar las 2 opciones de revascularización (<i>stent</i> o cirugía) y discutir cada caso individual según las características de la lesión y el riesgo del paciente	Ila	C
En la estenosis asintomática de la arteria subclavia, la revascularización:		
• Se debe considerar en caso de estenosis proximal para pacientes sometidos a CABG utilizando la mamaria interna homolateral	Ila	C
• Se debe considerar en caso de estenosis proximal en pacientes que ya tienen la mamaria interna homolateral injertada a la coronaria con evidencia de isquemia miocárdica	Ila	C
• Se debe considerar en caso de estenosis de la arteria subclavia y fístula arteriovenosa homolateral para diálisis	Ila	C
• Se puede considerar en caso de estenosis bilateral para monitorizar la presión arterial con precisión	Ilb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8. ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS MESENTÉRICAS

Mensajes clave

- La enfermedad de las arterias mesentéricas, aguda o crónica, está infradiagnosticada y es muy letal.
- El requisito para el diagnóstico es la sospecha clínica, seguida de una prueba de imagen.
- En muchos casos se debe considerar la cirugía endovascular, ya que los pacientes suelen ser frágiles y es preferible usar opciones menos invasivas.
- En la enfermedad mesentérica crónica, la cirugía tiene la ventaja de ofrecer mayor durabilidad a los pacientes con una supervivencia esperable larga.
- En la oclusión embólica aguda, la cirugía y el tratamiento endovascular ofrecen unas tasas de éxito similares.

Este apartado aborda la oclusión aguda y crónica de las arterias mesentéricas. La enfermedad crónica de las arterias mesentéricas se relaciona con la enfermedad aterosclerótica y no aterosclerótica. Para más información, se puede consultar la guía reciente de la ESVS¹⁷⁵.

8.1. Isquemia mesentérica aguda

8.1.1. Diagnóstico

La oclusión tromboembólica aguda afecta fundamentalmente a la arteria mesentérica superior. Debido a la existencia de colaterales importantes en la circulación mesentérica, el tronco celiaco y la arteria mesentérica inferior, la oclusión raramente produce infarto intestinal. En la mayoría de los estudios poblacionales, la isquemia mesentérica aguda se relaciona con más frecuencia con problemas embólicos que con oclusión trombótica. El resultado clínico es muy dependiente del tiempo y la sospecha clínica. En el 8% de los casos, la oclusión embólica aguda de la arteria mesentérica superior se asocia con la tríada clínica: a) dolor abdominal intenso con hallazgos mínimos en la exploración; b) vaciamiento intestinal (por vómitos y diarrea), y c) presencia de una causa embólica (p. ej., FA). La embolia suele afectar a otras localizaciones, lo que puede ayudar a orientar el diagnóstico.

La oclusión trombótica aguda de la arteria mesentérica superior suele ser consecuencia de una estenosis u oclusión proximal del *ostium* y se acompaña de factores circulatorios generales como deshidratación, gasto cardíaco bajo o hipercoagulabilidad. A menudo, los pacientes ya han tenido síntomas de isquemia mesentérica crónica (IMC), otras manifestaciones ateroscleróticas y tabaquismo.

El dímero D es un marcador muy sensible pero poco específico. No se dispone de otros marcadores plasmáticos fiables para la isquemia mesentérica aguda¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. En un metanálisis, el valor agrupado de sensibilidad para el dímero D fue del 96%, con una especificidad del 40%¹⁷⁹. El lactato se metaboliza por el hígado de manera eficiente, por lo que no es válido como marcador precoz. El lactato solo se encuentra elevado cuando hay gangrena intestinal¹⁷⁹.

La radiografía abdominal simple no es específica. Si es normal, no excluye el diagnóstico. La ATC de alta resolución ha representado un gran avance para el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda. Se debe realizar en los planos arteriales y venosos, con cortes de 1 mm. La precisión diagnóstica de la ATC para establecer la oclusión aguda de la arteria mesentérica superior es excelente. En un metanálisis, el valor agrupado de sensibilidad fue del 94%, con una especificidad del 95%. Consultar al radiólogo específicamente sobre la oclusión de las arterias mesentéricas mejora la precisión diagnóstica¹⁸⁰. Es frecuente que haya un aumento de la concentración de creatinina, que no debe ser contraindicación para la ATC cuando haya sospecha clínica. El examen intestinal por TC (plano venoso) puede mostrar un engrosamiento de la pared, dilatación, neumatosis intestinal, aire en el

sistema venoso portal, edema mesentérico o ascitis. La exploración por ultrasonidos o angiografía invasiva no tiene ningún papel en el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda. La ARM rara vez se encuentra disponible fuera del horario de oficina; por este motivo, su precisión diagnóstica no se ha investigado en este contexto clínico.

8.1.2. Tratamiento

La mayoría de los pacientes con oclusión aguda de la arteria mesentérica superior requieren revascularización inmediata para sobrevivir. Aproximadamente un 20-30% puede sobrevivir solo con una resección intestinal, sobre todo cuando hay embolia distal¹⁸¹. En los demás casos, se debe intentar la revascularización. Hay controversia sobre la necesidad de realizar primero la revascularización o la exploración intestinal (con posible resección). Los resultados publicados indican que se debe intentar primero la revascularización, excepto si hay peritonitis importante o *shock séptico*¹⁷⁵.

Otro aspecto controvertido es si se debe intentar primero la cirugía o el tratamiento endovascular de la arteria mesentérica superior ocluida¹⁸²⁻¹⁸⁵. Una alternativa es la intervención híbrida, con la colocación de un *stent* mesentérico por cirugía retrógrada; en este tipo de abordajes, la arteria mesentérica superior se punciona con el abdomen abierto y luego se coloca el *stent*¹⁸⁶. A falta de ECA, la evidencia se basa en registros prospectivos^{182,184,187,188}. En caso de oclusión embólica, tanto la revascularización quirúrgica como la endovascular ofrecen buenos resultados. En cambio, en la oclusión trombótica, el tratamiento endovascular se asocia con tasas de mortalidad y resección intestinal menores. Es importante seguir los principios de la cirugía de control de daños¹⁸⁹ en el tratamiento de estos pacientes frágiles. Este concepto se centra en salvar la vida restableciendo la fisiología normal lo antes posible, por lo que se debe evitar cualquier procedimiento innecesario que consuma tiempo¹⁸⁹. Aunque para los pacientes con isquemia intestinal aguda sometidos a tratamiento endovascular la laparotomía no es obligatoria, suele ser necesaria para examinar el intestino. La laparotomía de reevaluación también está indicada después de la revascularización quirúrgica^{184,190}. Se han descrito buenos resultados a partir de la trombolisis con catéter de la arteria mesentérica superior. Las complicaciones hemorrágicas graves son infrecuentes, excepto en caso de gangrena de la mucosa intestinal¹⁹¹.

8.2. Enfermedad arterial mesentérica crónica

La enfermedad arterial mesentérica crónica incluye la estenosis y la oclusión crónica del tronco celiaco o las arterias mesentéricas. Su prevalencia aumenta con la edad, sobre todo en presencia de otras

Recomendaciones sobre el tratamiento de la isquemia mesentérica aguda

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico		
Para los pacientes con sospecha de isquemia mesentérica aguda, se recomienda una ATC urgente ¹⁷⁹	I	C
Para los pacientes con sospecha de isquemia mesentérica aguda, se debe considerar la determinación de dímero D para descartar el diagnóstico ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹	IIa	B
Tratamiento		
Para los pacientes con oclusión trombótica aguda de la arteria mesentérica superior, se debe considerar el tratamiento endovascular como terapia de primera línea para la revascularización ^{182,184,187,188}	IIa	B
Para los pacientes con oclusión embólica aguda de la arteria mesentérica superior, se deben considerar tanto el tratamiento endovascular como la cirugía ^{182,184,187,188}	IIa	B

ATC: angiografía por tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

enfermedades ateroscleróticas y aneurisma aórtico abdominal (AAA). En pacientes con AAA y EAEI, se han detectado estenosis significativas (fundamentalmente asintomáticas) en 1 o más de las 3 arterias en un 40 y un 27% de los casos respectivamente¹⁹².

8.2.1. Diagnóstico

8.2.1.1. Examen clínico

Los síntomas clásicos de la IMC son dolor abdominal posprandial, pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. Para evitar el dolor, los pacientes adquieren aversión a la comida, aunque el apetito no se encuentra alterado (a diferencia de los pacientes con procesos neoplásicos malignos). Al igual que en la isquemia mesentérica aguda, la sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico precoz y puede salvar la vida del paciente. La exploración abdominal puede revelar ruidos. La presencia de anemia, leucocitopenia, trastornos electrolíticos e hipoalbuminemia secundaria a desnutrición son hallazgos de laboratorio no específicos.

8.2.1.2. Imagen

La ED suele ser el método de imagen de elección. Su uso requiere gran habilidad y debe realizarse en centros especializados. Se han propuesto algunos criterios diagnósticos, pero no hay consenso^{193,194}. Cuando se toma la decisión de tratar la IMC, es necesario obtener un mapa anatómico de las lesiones, principalmente con ATC. No hay estudios que comparen la ATC con la ARM o la ASD; la ASD tiene la ventaja de proporcionar un mapa de flujo y facilitar las determinaciones de presión posestenóticas.

8.2.1.3. Evaluación funcional

Véase el apartado 8.2.1.3. del anexo web.

8.2.2. Tratamiento

No hay indicación de revascularización profiláctica en los pacientes con enfermedad asintomática. En la IMC sintomática, no se recomienda retrasar la revascularización para mejorar el estado nutricional. El retraso de la revascularización se ha asociado con deterioro clínico, infarto intestinal y sepsis por complicaciones relacionadas con el catéter¹⁹⁵. El número de revascularizaciones mesentéricas ha aumentado 10 veces en la última década como consecuencia de un mayor reconocimiento de esta entidad y el uso de técnicas de imagen, así como por la aplicación del tratamiento endovascular como alternativa menos invasiva¹⁸⁸. En la mayoría de los centros, la angioplastia y el implante de *stents* se han convertido en la primera opción, y la cirugía se reserva para los pacientes en los que ha fallado el tratamiento endovascular. Los resultados obtenidos en los Estados Unidos muestran una mortalidad posoperatoria más baja tras el tratamiento endovascular (OR = 0,20; IC95%, 0,17-0,24)^{188,196}. Sin embargo, el *bypass* quirúrgico mesentérico mejora la permeabilidad, reduce la tasa de reintervenciones y mejora el tiempo libre de recurrencias^{188,197}. Debido a que no hay ECA, no es posible emitir una recomendación sobre la conveniencia de la cirugía o el tratamiento endovascular como terapia de primera línea. Un equipo multidisciplinario debe discutir ambas alternativas para cada caso individual.

Otro aspecto controvertido es si se debe tratar 1 vaso o 2 (arteria mesentérica superior o arteria celiaca). Dos estudios retrospectivos han demostrado una tendencia no significativa hacia una menor tasa de recurrencias con el implante de *stent* en 2 vasos^{198,199}. Otro estudio ha descrito unas tasas de recurrencia similares a los 2 años²⁰⁰. La angioplastia con balón se ha sustituido por la colocación de un *stent* en la mayoría de los centros. En cuanto a la elección de un *stent* metálico o un SFA para tratar la estenosis de la arteria mesentérica superior, los

resultados de un estudio no aleatorizado con 225 pacientes²⁰¹ indican que los SFA se asocian con menores tasas de reestenosis y recurrencia de síntomas y menos reintervenciones (el 10 frente al 50%).

Aunque el tratamiento endovascular se utiliza cada vez más, la cirugía sigue estando indicada en las siguientes situaciones: fallo del tratamiento endovascular sin posibilidad de repetir la intervención; oclusión extensa, calcificaciones u otras dificultades técnicas, y pacientes jóvenes con lesiones no ateroscleróticas debidas a vasculitis o síndrome de la aorta media. Se han descrito diferentes técnicas quirúrgicas, pero no hay pruebas de la superioridad de ninguna

8.3. Prevención secundaria

Tras una oclusión arterial mesentérica aguda, se debe considerar el tratamiento médico de por vida, con cambios en el estilo de vida y tratamiento médico óptimo para la aterosclerosis (véase la sección 4). Después de una oclusión embólica, se debe considerar el tratamiento de la causa del émbolo o instaurar un tratamiento anticoagulante de por vida²⁰². Está indicado el tratamiento antiagregante plaquetario después de la IMC. No se ha establecido el beneficio del TAPD en este contexto.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad mesentérica crónica

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico		
Cuando haya sospecha de IMC, se recomienda la ED como exploración de primera línea ^{193,194}	I	C
En pacientes con sospecha de IMC, es poco probable que haya enfermedad oclusiva de una sola arteria mesentérica, y se debe considerar la búsqueda de otras causas ^{192,203}	IIa	C
Tratamiento		
Se recomienda la revascularización de los pacientes con IMC multivaso sintomática ^{192,195}	I	C
Para los pacientes con IMC multivaso sintomática, no se recomienda retrasar la revascularización para mejorar el estado nutricional ^{192,195}	III	C

ED: ecografía dúplex; IMC: isquemia mesentérica crónica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS RENALES

Mensajes clave

- La enfermedad de las arterias renales (EAR) aterosclerótica es la causa más frecuente de «hipertensión renovascular».
- Cuando haya sospecha clínica, se recomienda utilizar la ED como técnica de imagen de primera línea, seguida de ARM o ATC, para establecer el diagnóstico de EAR.
- La revascularización renal no suele mejorar la presión arterial ni los resultados clínicos renales o CV de los pacientes con EAR aterosclerótica.
- Salvo en casos excepcionales, los antihipertensivos, los antiagregantes plaquetarios y las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento de los pacientes con EAR.

9.1. Introducción

Se suele considerar EAR cuando la estenosis de las arterias renales (EsAR) es $\geq 60\%$, aunque se aconseja la evaluación funcional adicional mediante criterios hemodinámicos. La prevalencia de la EAR aumenta con la edad avanzada y se relaciona fundamentalmente con la aterosclerosis. Se asocia con sexo masculino, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, ERC, enfermedad oclusiva aortoiliaca

y EC²⁰⁴. Puede tenerla un 5-10% de la población general, con una prevalencia más alta en poblaciones con riesgo alto²⁰⁵. Un 25% de los pacientes tiene enfermedad bilateral o del único riñón funcional. Otros casos menos frecuentes de EAR son la DFM²⁰⁶ y la arteritis. La DFM es la causa más frecuente de EAR en pacientes hipertensos jóvenes (sobre todo mujeres).

9.2. Presentación clínica

Los signos clínicos incluyen hipertensión resistente, insuficiencia renal de causa desconocida y, más raramente, edema agudo de pulmón (tabla 5). La EAR produce hipertensión y luego enfermedad CV, mientras que la enfermedad aterosclerótica puede causar, a su vez, EAR. La pérdida de capacidad de filtración en el riñón isquémico puede deberse a hipoperfusión o microembolia recurrente. La hipoperfusión renal produce un aumento de la presión arterial secundario a la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que puede ser importante para la aparición de complicaciones CV²⁰⁷. En la EsAR unilateral, el riñón contralateral aumenta la excreción de sodio, por lo que no se produce retención de sodio o sobrecarga de volumen. En caso de EsAR bilateral grave o EsAR del único riñón funcional, puede aparecer insuficiencia renal o edema agudo de pulmón²⁰⁸.

Tabla 5

Situaciones clínicas sospechosas de enfermedad de las arterias renales

Inicio de hipertensión antes de los 30 años
Inicio de hipertensión grave después de los 55 años, junto con ERC o insuficiencia cardíaca
Hipertensión y soplo abdominal
Empeoramiento rápido y persistente de una hipertensión previamente controlada
Hipertensión resistente (cuando sea improbable otra forma secundaria y no se consiga alcanzar un valor normal a pesar del tratamiento con 4 clases de fármacos, incluidos un diurético y un antagonista del receptor de mineralocorticoides en dosis adecuadas)
Crisis hipertensiva (insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca aguda, encefalopatía hipertensiva o retinopatía de grado 3-4)
Azotemia de nueva aparición o empeoramiento de la función renal después del tratamiento con inhibidores del SRAA
Riñón atrófico por causa desconocida, discrepancia en los tamaños renales o insuficiencia renal de causa desconocida
Edema agudo de pulmón

ERC: enfermedad renal crónica; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

9.3. Historia natural

Véase el apartado 9.3. del anexo web.

9.4. Estrategia diagnóstica

Los pacientes con sospecha clínica de EsAR (tabla 5) deben someterse a una evaluación diagnóstica que incluya exploración física, exclusión de otras causas potenciales de hipertensión secundaria y determinación ambulatoria (o en casa) de la PAS.

La ED es la modalidad de imagen de primera línea para la detección sistemática de estenosis significativa ($\geq 60\%$)^{205,207,209,210}, aunque en algunos casos puede sobrestimarla. Se puede repetir para evaluar la progresión de la estenosis y sus consecuencias hemodinámicas (velocidad de flujo y resistencia vascular). La velocidad sistólica pico de la arteria renal principal es la variable que tiene más sensibilidad (85%) y especificidad (92%) para la identificación angiográfica de una estenosis significativa²¹¹. Se pueden usar otros criterios que no sean la velocidad sistólica pico para confirmar el diagnóstico^{210,211}. El índice de

resistividad renal (IRR) puede ayudar a identificar una EsAR más grave y aportar información sobre la respuesta del paciente a la intervención^{207,210}. En el apartado 9.4. del anexo web se aporta información adicional sobre el IRR. La ED requiere experiencia y puede ser difícil de realizar en pacientes con sobrepeso. Tiene otras limitaciones, como la imposibilidad de visualizar la arteria renal entera u obtener un seguimiento del pico máximo de velocidad sistólica. Es posible que no se puedan visualizar las arterias renales accesorias.

La ATC multidetectores y la ARM (con o sin gadolinio) tienen sensibilidad (un 64-100% y un 94-97%) y especificidad (un 92-98% y un 85-93%) similares, que son altas para la detección de EsAR significativa^{212,213}. La ATC ofrece una resolución espacial superior, pero hay que tener en cuenta otras limitaciones habituales de esta técnica. La ARM con realce de gadolinio permite una caracterización excelente de las arterias renales, los vasos circundantes, la masa renal e incluso la función de excreción renal. Tiende a sobrestimar la gravedad de la estenosis. Es menos útil en pacientes con *stents* en las arterias renales, debido a la formación de artefactos. La ASD sigue siendo la referencia para el diagnóstico de EsAR^{209,212}. Debido a que hay una correlación baja entre el grado de estenosis angiográfica y el impacto hemodinámico, una de las principales ventajas de la ASD es la posibilidad de medir el gradiente de presión a través de la lesión, un parámetro muy útil en caso de estenosis moderadas. Un gradiente de presión sistólica > 20 mmHg o un cociente de presión en reposo distal a la estenosis $< 0,90$ puede confirmar una estenosis significativa en pacientes sintomáticos²¹⁴. Un método alternativo para evaluar la gravedad de la estenosis es determinar la reserva fraccional de flujo de la arteria renal durante la hiperemia máxima inducida por papaverina, dopamina o acetilcolina; este parámetro puede predecir la respuesta clínica a la intervención²⁰⁷. Debido a los riesgos potenciales que tienen los procedimientos invasivos, la angiografía se suele reservar para visualizar y cuantificar la estenosis antes de la intervención vascular. También está indicada cuando la sospecha clínica sea muy alta y los resultados de las exploraciones no invasivas no sean concluyentes^{205,212}. Se han descartado otros métodos alternativos para el diagnóstico de la EAR aterosclerótica, como la escintigrafía renal, la cuantificación de renina plasmática antes y después de la provocación con IECA y las determinaciones de renina venosa^{204,205}.

Recomendaciones sobre las estrategias diagnósticas en la enfermedad de las arterias renales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
La ED (como opción de primera línea), la ATC ^c y la ARM ^d son las modalidades de imagen recomendadas para establecer el diagnóstico de EAR ^{204, 212}	I	B
Se puede considerar la ASD para confirmar el diagnóstico de EAR cuando la sospecha clínica sea alta y los resultados de las exploraciones no invasivas no sean concluyentes ^{212,215}	IIb	C
No están recomendadas la escintigrafía renal, las determinaciones de renina plasmática antes y después de la provocación con IECA ni las determinaciones de renina venosa para la detección de EAR aterosclerótica ²⁰⁴	III	C

ARM: angiografía por resonancia magnética; ASD: angiografía por sustracción digital; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EAR: enfermedad de las arterias renales; ED: ecografía dúplex; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCuando la TFGe sea ≥ 60 ml/min.

^dCuando la TFGe sea ≥ 30 ml/min.

9.5. Pronóstico

La esperanza de vida de los pacientes con EAR que no tienen ERC es reducida debido a que una gran parte de ellos mueren por un

evento CV agudo^{205,216}. Los pacientes que progresan a ERC avanzada tienen una mortalidad aún mayor²¹⁷.

9.6. Tratamiento

9.6.1. Tratamiento médico

La evaluación del riesgo, el estilo de vida y el tratamiento médico deben seguir las recomendaciones actuales de la ESC^{25,41,218}. La mayoría de los fármacos antihipertensivos (IECA, ARA-II, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta y diuréticos) son eficaces para tratar la hipertensión y enlentecen la progresión de la enfermedad renal^{219,220}. La mayoría de los pacientes con EsAR significativa toleran bien el tratamiento con IECA o ARA-II. Los estudios observacionales de gran tamaño han demostrado que los IECA y los ARA-II reducen la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con EAR²²⁰⁻²²². No obstante, estos fármacos pueden disminuir la presión hidrostática capilar glomerular, lo que origina una caída transitoria de la tasa de filtrado glomerular y un aumento de la creatinina sérica, por lo que deben usarse con precaución y con seguimiento estricto. Estos fármacos pueden prescribirse cuando hay EsAR bilateral o cuando las lesiones afecten al único riñón funcional, siempre que los pacientes estén cuidadosamente controlados^{219,221}. No se sabe cuál es el valor óptimo de PAS en el contexto de la EAR. Se ha señalado que la EsAR grave puede requerir mayor PAS para garantizar el flujo sanguíneo a través de la estenosis; sin embargo, el hecho de que se observen tasas muy bajas de insuficiencia renal progresiva en pacientes en tratamiento médico contradice esta hipótesis.

Las estatinas se asocian con mayor supervivencia, una progresión de la lesión más lenta y menos riesgo de reestenosis tras el implante de un *stent* renal^{223,224}. El tratamiento antiagregante plaquetario debe formar parte del tratamiento médico óptimo.

9.6.2. Revascularización

9.6.2.1. Impacto en el control de la presión arterial, la función renal y la supervivencia

Los estudios clínicos no controlados han descrito un mejor control de la PAS de los pacientes hipertensos resistentes tratados con *stent* renal^{225,226}; no obstante, 1 ECA previo²²⁷ y 3 ECA de gran tamaño recientes (tabla 10 del anexo web) no han demostrado diferencias entre el tratamiento endovascular y el tratamiento médico óptimo, más allá de una pequeña reducción en el número de medicamentos antihipertensivos tras la revascularización (2,96 frente a 3,18 fármacos)²²⁸⁻²³¹. Los datos disponibles no demuestran beneficio de los *stents* según el grado de estenosis, el significado hemodinámico de la lesión o los valores de PAS antes del tratamiento²³⁰.

En cuanto a la función renal, el estudio CORAL ha descrito ausencia de beneficio del tratamiento endovascular sobre el tratamiento médico óptimo²²⁷. Se produjo insuficiencia renal progresiva en el 16,8% de los pacientes del grupo de tratamiento endovascular, frente al 18,9% en el de tratamiento médico óptimo ($p = 0,34$); el tratamiento de sustitución renal permanente se realizó en el 3,5 frente al 1,7% de los casos respectivamente ($p = 0,11$). La disección de la arteria renal se produjo en el 2,4% de los casos del grupo de tratamiento endovascular. Los otros 2 ECA han descrito resultados similares incluso en grupos de riesgo más alto (pacientes con isquemia renal grave y función renal alterada o rápidamente decreciente). La revascularización no conllevó beneficios en la morbilidad y la mortalidad CV^{229,231,232}.

9.6.2.2. Revascularización en indicaciones específicas

Debido a que la evidencia sobre el beneficio de la revascularización respecto al tratamiento médico es muy escasa, la revascularización renal solo se puede considerar para pacientes con EsAR

anatómica y funcionalmente significativa dentro de las siguientes etiologías o escenarios clínicos particulares:

9.6.2.2.1. Enfermedad de las arterias renales por displasia fibromuscular. La prevalencia de la DFM renal está por debajo del 1% de la población general²³³ y es más frecuente en mujeres que en varones, en relación 9:1. La hipertensión renovascular es la más frecuente presentación clínica de la DFM. Solo se debe recomendar revascularización de las lesiones relacionadas con la DFM en casos de enfermedad sintomática con signos de isquemia orgánica²⁰⁶. La angioplastia renal con balón es la técnica de revascularización de primera línea; el implante de un *stent* se debe considerar en casos de disección o fallo de la angioplastia con balón²³⁴⁻²³⁶. En un metanálisis que incluye 47 estudios sobre tratamiento endovascular (1.616 pacientes) y 23 sobre cirugía (1.014 pacientes), la tasa de complicaciones mayores y la tasa de mortalidad fueron inferiores en el grupo de tratamiento endovascular (el 6,3 y el 0,9% frente al 15,4 y el 1,2% respectivamente)²³⁶. Por consiguiente, la cirugía debe reservarse para el tratamiento de estenosis asociadas con aneurismas complejos, lesiones complejas (bifurcación o ramificaciones arteriales) o fracaso del tratamiento endovascular²⁰⁶.

9.6.2.2.2. Enfermedad de las arterias renales en el edema agudo de pulmón o la insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con edema agudo de pulmón o con insuficiencia cardíaca congestiva y función del ventrículo izquierdo (VI) conservada^{208,237-239} pueden ser candidatos a tratamiento endovascular, aunque los resultados del subanálisis del estudio CORAL no han sido concluyentes²²⁹.

9.6.2.2.3. Enfermedad de las arterias renales e insuficiencia renal oligoanúrica aguda. Pueden ser candidatos a revascularización los pacientes con insuficiencia renal oligoanúrica aguda e isquemia renal en algunos casos raros de EsAR bilateral sin atrofia renal significativa.

Recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas en la enfermedad de las arterias renales

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Tratamiento médico		
Se recomiendan los IECA/ARA-II para el tratamiento de la hipertensión asociada con la EsAR unilateral ^{219-222,240}	I	B
Se recomiendan los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores beta y los diuréticos para el tratamiento de la hipertensión asociada con la enfermedad de las arterias renales	I	C
Se puede considerar el tratamiento con IECA/ARA-II en la EsAR grave bilateral y en caso de estenosis del único riñón funcional, cuando se toleren bien y se administren bajo estrecha vigilancia ^{219,221}	IIb	B
Revascularización		
No se recomienda la revascularización por sistema en la EsAR secundaria a aterosclerosis ^{229,231,232}	III	A
En casos de hipertensión o signos de alteración renal relacionada con displasia fibromuscular de las arterias renales, se debe considerar la angioplastia con balón y <i>stent</i> de rescate ²³⁴⁻²³⁶	IIa	B
Se puede considerar la angioplastia con balón, con o sin <i>stent</i> , para pacientes seleccionados con EsAR e insuficiencia cardíaca congestiva recurrente de causa desconocida o edema agudo de pulmón ^{229,237,238}	IIb	C
En caso de que tengan una indicación para revascularización, para los pacientes con anatomía compleja de las arterias renales se debe considerar la revascularización quirúrgica, después de un procedimiento endovascular fallido o durante la cirugía aórtica ²⁴¹⁻²⁴³	IIa	B

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EsAR: estenosis de las arterias renales; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10. ENFERMEDAD ARTERIAL DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

Mensajes clave

- La mayoría de los pacientes con EAEI están asintomáticos. Se tiene que evaluar la capacidad de deambulación para detectar EAEI clínicamente enmascarada.
- Los signos clínicos varían ampliamente. Son frecuentes los síntomas atípicos.
- Incluso los pacientes con EAEI asintomáticos tienen un riesgo alto de eventos CV y pueden beneficiarse de las estrategias CV preventivas, sobre todo del control estricto de los factores de riesgo.
- Los tratamientos antitrombóticos están indicados para los pacientes con EAEI sintomática. No se ha probado su beneficio en los pacientes asintomáticos.
- Está indicado el índice tobillo-brazo como prueba de primera línea para la búsqueda y el diagnóstico de la EAEI. La ED es el principal método de imagen.
- Los datos de las pruebas de imagen anatómicas deben analizarse siempre conjuntamente con los síntomas y las pruebas hemodinámicas antes de la decisión terapéutica.
- Para los pacientes con claudicación intermitente, la prevención CV y el entrenamiento físico son clave en el tratamiento. Si la actividad de la vida diaria está muy afectada, se puede proponer la revascularización además del ejercicio físico.
- La ICAEI determina unos patrones clínicos con vulnerabilidad en la viabilidad de las extremidades inferiores que depende de diversos factores. El riesgo está estratificado según la gravedad de la isquemia, las heridas y la infección.
- Es imprescindible el reconocimiento precoz de la pérdida tisular o infección y la derivación a un especialista vascular para salvar la extremidad mediante un abordaje multidisciplinario. La revascularización está indicada siempre que sea factible.
- La isquemia aguda de las extremidades inferiores con déficit neurológico exige una revascularización urgente.

10.1. Presentación clínica e historia natural

La EAEI tiene diferentes presentaciones clínicas, organizadas según las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (tabla 6). Incluso cuando la enfermedad tiene similar grado de progresión y extensión, los síntomas y su intensidad pueden variar de un paciente a otro.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, y se detectan por un ITB bajo ($< 0,90$) o ausencia de pulso. Entre ellos, hay un subgrupo de pacientes que puede tener enfermedad grave sin síntomas; esto puede deberse a que los pacientes no sean capaces de andar lo suficiente para ponerlos de manifiesto (por ejemplo, por insuficiencia cardíaca) o tengan disminuida la sensibilidad al dolor (por ejemplo, por neuropatía diabética). Se clasifica a este subgrupo como «EAEI

enmascarada». En un estudio realizado con 460 pacientes con EAEI, 1/3 pacientes asintomáticos fue incapaz de caminar más de 6 manzanas, lo que se corresponde con esta definición²⁴⁴. En general, se trata de pacientes de más edad, a menudo mujeres, con tasas altas de neuropatía y múltiples comorbilidades. Aunque todos los pacientes asintomáticos tienen un riesgo aumentado de eventos CV, el subgrupo de pacientes con EAEI enmascarada tiene, además, un riesgo alto de eventos en las extremidades. Esta situación explica el mecanismo por el que un subgrupo de pacientes con unas características específicas de enfermedad «asintomática» cambia rápidamente su estado a EAEI grave. Una presentación típica es la de un paciente anciano con varias comorbilidades que acude al médico por una necrosis en el dedo del pie originada por una herida trivial (p. ej., después de cortarse las uñas de manera agresiva). Es importante identificar a estos pacientes para asesorarles sobre las medidas de protección de los pies. Por lo tanto, antes de valorar el dolor durante la marcha, es necesario hacer una evaluación clínica de la capacidad para andar y un examen que permita descartar o confirmar una neuropatía. La EAEI también puede enmascararse clínicamente en una de las extremidades cuando la otra ya ha contraído una enfermedad más invalidante.

En pacientes sintomáticos, la presentación clínica típica es la CI. El *Edinburgh Claudication Questionnaire* es un método estandarizado de cribado y diagnóstico de CI típica²⁴⁵.

La ICAEI se define por dolor isquémico en reposo, con o sin pérdida tisular (úlceras, gangrena) o infección. Cuando las hay, las úlceras arteriales son dolorosas y suelen complicarse por infecciones e inflamación local. Si no hay dolor, se debe considerar la posibilidad de neuropatía periférica. Aunque la ICAEI es un diagnóstico clínico, suele asociarse con una presión arterial en el tobillo < 50 mmHg o una presión en el dedo del pie < 30 mmHg²⁴⁶. Puede ser útil estudiar la microcirculación (presión de oxígeno transcutánea [PO₂Tc]) en casos de calcinosis de la capa media.

Los pacientes ancianos deben someterse a exámenes clínicos regulares, sobre todo si son diabéticos²⁴⁷. Es imprescindible el reconocimiento precoz de la pérdida tisular y la derivación a un especialista vascular para salvar la extremidad. Las tasas de amputación mayor en pacientes no aptos para revascularización son altas (20-25%)²⁴⁸. La ICAEI también es un marcador de aterosclerosis grave y generalizada, y se asocia con riesgo de IM, accidente cerebrovascular y muerte vascular 3 veces mayor que el de los pacientes con CI^{246,248}.

Aunque el examen clínico es fundamental, es necesario confirmar el diagnóstico mediante pruebas específicas. Se debe palpar el pulso sistemáticamente. La auscultación abdominal o inguinal es muy poco sensible. En casos graves, la inspección puede mostrar palidez en el pie de la extremidad en reposo y aumento del tiempo de recuperación del color (más de 2 s) después de ejercer presión con el dedo.

En cuanto a la historia natural, un metanálisis reciente²⁴⁹ ha demostrado que la mayoría de los pacientes con CI tienen un aumento de la morbilidad CV acumulada a los 5 años del 13%, comparada con el 5% de la población de referencia. Respecto al riesgo en la extremidad a

Tabla 6

Fases clínicas de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Clasificación de Fontaine			Clasificación de Rutherford		
Fase	Síntomas		Grado	Categoría	Síntomas
I	Asintomático	↔	0	0	Asintomático
II	Ila	↔	I	1	Claudicación leve
	Ilb		1	2	Claudicación moderada
III	Dolor isquémico en reposo	↔	I	3	Claudicación grave
IV	Ulceración o gangrena	↔	II	4	Dolor isquémico en reposo
			III	5	Pérdida tisular menor
			III	6	Pérdida tisular mayor

los 5 años, el 21% progresa a ICAEI; de ellos, un 4-27% sufre amputaciones²⁴⁶.

10.2. Pruebas diagnósticas

10.2.1. Índice tobillo-brazo

El ITB es el primer paso diagnóstico tras el examen clínico (véase la sección 4). Un ITB $\leq 0,90$ tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 86% para diagnosticar la EAEI²⁵⁰. Su sensibilidad es inferior en pacientes diabéticos o con ERC terminal debido a la calcificación de la capa media²⁵¹. Los pacientes con un ITB en el límite (0,90-1,00) tienen que someterse a pruebas diagnósticas adicionales (tabla 3 y sección 4). Cuando haya sospecha clínica, un valor normal de ITB ($> 0,90$) no descarta definitivamente el diagnóstico de EAEI; en este caso, es necesario determinar el ITB tras el ejercicio o realizar una ED. Si el ITB es alto ($> 1,40$) por calcificación de la capa media, pueden ser útiles otras pruebas alternativas, como la medida de presión en el dedo del pie, índice dedo gordo del pie-brazo (IDPB) o análisis Doppler de la onda de flujo del tobillo. El ITB puede utilizarse, junto con la ED, durante el seguimiento del paciente. También es un instrumento útil para estratificar el riesgo CV (véase la sección 4)⁶.

Recomendaciones sobre la determinación del índice tobillo-brazo

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la determinación del ITB como prueba no invasiva de primera línea para el cribado y diagnóstico de la EAEI ^{250,251}	I	C
En caso de arterias del tobillo no compresibles o ITB $> 1,40$, están indicados métodos alternativos, como el índice dedo del pie-brazo, análisis Doppler de la onda de flujo o registro del volumen de pulso ²⁵²	I	C

EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ITB: índice tobillo-brazo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10.2.2. Prueba de esfuerzo en tapiz rodante

La prueba de esfuerzo en tapiz rodante (normalmente se usa el protocolo de Strandness a una velocidad de 3 km/h y una inclinación del 10%) es un medio excelente para una evaluación funcional objetiva, desenmascarar una estenosis moderada y dar seguimiento a la rehabilitación física. También puede ser útil cuando no se ha identificado el origen isquémico del dolor en la extremidad. La prueba debe detenerse cuando el paciente sea incapaz de caminar más por el dolor, lo que define el valor de la distancia máxima de deambulación (DMD). La aparición de una disminución de la presión sistólica en el tobillo de más de 30 mmHg o una disminución del ITB $> 20\%$ después de la prueba de esfuerzo es un criterio diagnóstico de EAEI²⁵¹.

10.2.3. Métodos de imagen

10.2.3.1. Ultrasonidos

La ED proporciona amplia información sobre la anatomía y el estado hemodinámico de las arterias. Se tiene que combinar con la determinación del ITB. Tiene una sensibilidad del 85-90% y una especificidad $> 95\%$ para detectar estenosis $> 50\%$ ²⁵³. Una ED normal en reposo tiene que completarse con una prueba después del ejercicio si se sospecha estenosis iliaca, porque en ese caso la sensibilidad es menor. La ED depende del operador, así que es fundamental tener un buen entrenamiento. La ED no ofrece un mapa completo de toda la vasculatura. Cuando se considera la revascularización, suele ser necesario utilizar otra técnica de imagen. La ED también es importante para explorar la calidad venosa en caso de sustitución por

bypass. Es el método de elección para el seguimiento habitual tras la revascularización.

10.2.3.2. Angiografía por tomografía computarizada

Un metanálisis ha descrito que la ATC tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 98% para detectar estenosis aortoiliacas $> 50\%$, con sensibilidad y especificidad similares (el 97 y el 94% respectivamente) para la región femoropoplítea²⁵⁴. La principal ventaja es la visualización de calcificaciones, *clips*, *stents*, *bypass* y aneurismas concomitantes. Más allá de las limitaciones generales (radiación, nefrotoxicidad y alergias), el principal problema de la ATC son las calcificaciones graves, que impiden la apreciación de estenosis, sobre todo en las arterias distales.

10.2.3.3. Angiografía por resonancia magnética

La sensibilidad y la especificidad de la ARM son del 95%, aproximadamente, para el diagnóstico de estenosis segmentarias y oclusión. No obstante, la ARM tiende a sobrestimar el grado de estenosis²⁵⁵. No permite visualizar las calcificaciones arteriales, útiles para la estimación de la gravedad de las estenosis en lesiones muy calcificadas. Esto es una limitación a la hora de seleccionar el lugar anastomótico en la cirugía de *bypass*. La visualización de los *stents* metálicos es pobre. En centros experimentados, la ARM tiene mayor precisión diagnóstica que la ED y la ATC en las arterias tibiales.

10.2.3.4. Angiografía por sustracción digital

La ASD suele ser necesaria para guiar los procedimientos percutáneos de intervención periférica o identificar las arterias permeables en caso de *bypass* distal. También es necesaria para visualizar las arterias que están por debajo de la rodilla, sobre todo en pacientes con ICAEI, debido a la escasa capacidad de detección de todas las demás técnicas de imagen de los segmentos del tobillo/pie aptos para *bypass* distal.

10.2.3.5. Cribado cardiovascular en pacientes con EAEI

Los pacientes con EAEI suelen tener otras lesiones arteriales concomitantes, como EAP y AAA. Véanse el apartado 10.2.3.5 del anexo web y la sección 11.

10.2.4. Otras pruebas

La PAS del dedo del pie, el ITB y la PO₂Tc son determinaciones útiles en pacientes con calcinosis de la capa media y arterias no compresibles. Para más información, véase el apartado 10.2.4. del anexo web.

Recomendaciones sobre las pruebas de imagen en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la ED como método de imagen de primera línea para confirmar las lesiones de la EAEI ²⁵³	I	C
Están indicadas la ED, la ATC o la ARM para la caracterización anatómica de las lesiones de la EAEI y para guiar la estrategia óptima de revascularización ²⁵⁴⁻²⁵⁷	I	C
Los datos de las pruebas de imagen anatómicas deben analizarse conjuntamente con los síntomas y las pruebas hemodinámicas previamente a la decisión terapéutica ²⁴⁶	I	C
Se debe considerar el cribado de AAA por ED ^{258,259}	IIa	C

AAA: aneurisma aórtico abdominal; ARM: angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ED: ecografía dúplex.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10.3. Tratamiento médico

Las opciones terapéuticas que se abordan en este apartado se dirigen a mejorar los síntomas de las extremidades o el rescate de estas. Los tratamientos propuestos para reducir los otros eventos CV y la mortalidad se tratan en la sección 4.

Las estrategias generales de prevención pueden ayudar a reducir los eventos en las extremidades. El abandono del tabaco es la estrategia que produce una mejoría más notable en la capacidad de andar cuando se combina con ejercicio físico regular, sobre todo en lesiones situadas por debajo de las arterias femorales. En pacientes con CI, la historia natural se deteriora cuando se mantiene el hábito de fumar, y aumenta el riesgo de amputación^{25,260}.

Varios estudios han demostrado que las estatinas mejoran significativamente el pronóstico CV de los pacientes con CI o ICAEI^{30,34}. Además, diversos metanálisis han demostrado una mejoría significativa en la capacidad máxima andando sin dolor asociada con el uso de estatinas^{30,261}. Se ha señalado que las estatinas pueden reducir los eventos adversos en las extremidades de los pacientes con EAEI³³.

En sujetos con hipertensión, se prefiere el uso de antagonistas del calcio o IECA/ARA-II debido a su capacidad para dilatar las arterias periféricas. Un metanálisis²⁶² ha demostrado una mejora respecto al placebo de la capacidad máxima andando sin dolor asociada con los IECA; no obstante, 2 de los 6 ECA publicados acaban de ser retirados por aportar datos poco fiables, y el metanálisis de los estudios que siguen siendo válidos no es concluyente²⁶³. Un estudio aleatorizado ha demostrado que el verapamilo tiene efectos beneficiosos en la DMD de los pacientes con EAEI²⁶⁴. Debido a comorbilidades como insuficiencia cardiaca, están indicados los bloqueadores beta para algunos pacientes con EAEI. Algunos estudios han demostrado que los bloqueadores beta, especialmente el nebivolol, son seguros para pacientes con CI y no tienen efectos negativos en la distancia DMD⁴⁹. Se han comparado el metoprolol y el nebivolol en un ECA a doble ciego que incluyó a 128 pacientes con IC e hipertensión que no habían tomado previamente bloqueadores beta²⁶⁵. Después de un periodo de tratamiento de 48 semanas, ambos fármacos fueron bien tolerados y disminuyeron la PAS de modo similar. En los 2 grupos, la DMD mejoró significativamente. El nebivolol tuvo cierta ventaja, con una mejora significativa en la distancia recorrida sin dolor (+34% [$p < 0,003$] frente a +17% con metoprolol [$p < 0,12$]). En un estudio unicéntrico con 1.873 pacientes con ECAEI consecutivos que recibieron tratamiento endovascular, los pacientes tratados con bloqueadores beta no tuvieron un resultado clínico peor²⁶⁶. En un registro multicéntrico de 1.273 pacientes hospitalizados por EAEI grave (de los que el 65% tenía ECAEI y el 28% recibía tratamiento con bloqueadores beta), las tasas de muerte y amputación no fueron diferentes entre los que recibían tratamiento con bloqueadores beta y los que no²⁶⁷.

10.4. Opciones de revascularización: consideraciones generales

Véase el apartado 10.4 del anexo *web*.

10.5. Tratamiento de la claudicación intermitente

10.5.1. Ejercicio

El ejercicio es eficaz en pacientes con CI, mejora los síntomas y la CdV y aumenta la DMD. En 30 ECA que incluyeron a 1.816 pacientes con dolor estable en las extremidades inferiores, el ejercicio mejoró la capacidad máxima de deambulación en un tapiz rodante en casi 5 min respecto al tratamiento habitual²⁶⁸. La DMD sin dolor aumentó una media de 82 y 109 m respectivamente. La mejoría se mantuvo durante 2 años. Además, el ejercicio mejoró la CdV. El ejercicio no mejoró el ITB. No está claro si el ejercicio reduce los eventos CV y

aumenta la esperanza de vida. El ejercicio supervisado es más eficaz que el no supervisado^{11,269}.

En 14 estudios con 1.002 participantes asignados a ejercicio supervisado o no supervisado, con una duración que variaba desde 6 semanas a 12 meses, la DMD sin dolor aumentó en 180 m en favor del grupo de ejercicio supervisado. Estos beneficios se mantuvieron durante 1 año. La mayoría de los estudios utilizan programas de al menos 3 meses, con un mínimo de 3 h/semana, con ejercicios de deambulación diseñados para alcanzar una distancia máxima o submáxima. Los beneficios a largo plazo del ejercicio están menos claros y dependen en gran medida del cumplimiento del paciente. El ejercicio supervisado es seguro y no precisa sistemáticamente de una revisión cardiológica previa²⁷⁰. Además, es más coste-efectivo que el ejercicio no supervisado²⁷¹, pero no está disponible en todos los centros. Aunque el ejercicio de deambulación en casa no es tan eficaz como el supervisado, puede ser una alternativa útil, con efectos positivos en la CdV y la capacidad funcional de deambulación mayores que la mera recomendación de andar^{272,273}. También se ha demostrado la eficacia de la práctica de ejercicios alternativos (bicicleta, entrenamiento muscular, ejercicios ergonómicos de los brazos) para los pacientes que no pueden caminar²⁷⁴. No es posible recomendar el ejercicio a los pacientes con ICAEI, pero se puede considerar tras una revascularización exitosa^{275,276}.

10.5.2. Farmacoterapia para disminuir el deterioro de la marcha

Algunos fármacos antihipertensivos (verapamilo)²⁶⁴, las estatinas^{277,278}, los antiagregantes plaquetarios y los prostanoides (prostaglandinas I₂ y E₁)²⁷⁹ tienen efectos favorables en la capacidad de deambulación y el estado funcional de las extremidades inferiores (véase más arriba). Se presume que otros fármacos aumentan la capacidad de deambulación en pacientes con CI sin otros efectos en la salud CV. Los más estudiados son cilostazol, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo, carnitina y propionil-L-carnitina^{261,280}. No obstante, hay poca documentación objetiva sobre este efecto. Los efectos beneficiosos en la capacidad de deambulación, si existen, son en general leves o moderados, con gran variabilidad²⁶¹. No se conoce el beneficio de estos tratamientos añadidos al ejercicio y las estatinas. Para más información, véase el apartado 10.5.2. del anexo *web*.

10.5.3. Revascularización en la claudicación intermitente

Tanto la localización anatómica como la extensión de las lesiones arteriales tienen gran impacto en las opciones de revascularización.

10.5.3.1. Lesiones aortoiliacas

Las lesiones aortoiliacas aisladas son una causa frecuente de claudicación. En caso de estenosis/oclusión corta (< 5 cm) de las arterias ilíacas, el tratamiento endovascular proporciona buena permeabilidad a largo plazo ($\geq 90\%$ durante 5 años), con un riesgo de complicaciones bajo²⁸¹. En caso de lesión iliofemoral, está indicado un procedimiento híbrido, normalmente endarterectomía o *bypass* a nivel femoral combinado con tratamiento endovascular de las arterias ilíacas, incluso si la oclusión es extensa. Si la oclusión se extiende hasta la aorta infrarrenal, se puede considerar una reconstrucción endovascular recubierta de la bifurcación aórtica. En series pequeñas, la permeabilidad a 1 y 2 años fue del 87 y el 82% respectivamente²⁸². Para los pacientes aptos con claudicación grave limitante que presentan una oclusión desde la aorta a las arterias renales e ilíacas, está indicada la cirugía de *bypass* aortobifemoral²⁸³. En este tipo de lesiones extensas, el tratamiento endovascular puede ser una buena opción, pero no está exento de riesgo perioperatorio y riesgo de oclusión a largo plazo. En ausencia de otras alternativas, se puede considerar el *bypass* extraanatómico (*bypass* axilar a femoral).

10.5.3.2. Lesiones femoropoplíteas

Las lesiones femoropoplíteas son frecuentes en la CI. Si la circulación hacia la arteria femoral profunda es normal, hay una buena probabilidad de aliviar la claudicación con el ejercicio físico sin necesidad de intervención. Cuando se necesita revascularización, el tratamiento endovascular es la primera opción en las estenosis/oclusiones < 25 cm. Si la oclusión/estenosis es > 25 cm, todavía es posible la recanalización endovascular, pero se consigue una permeabilidad mejor con el *bypass* quirúrgico, sobre todo si se une la vena safena mayor. No

se dispone de estudios clínicos de comparación directa entre el tratamiento endovascular y la cirugía. En el estudio Zilver-PTX, las permeabilidades a los 5 años con *stents* convencionales y con SFA fueron del 43 y el 66% respectivamente⁷⁶. La permeabilidad a los 5 años de un *bypass* femoropoplíteo por encima de la rodilla fue > 80% usando la vena safena mayor y el 67% usando conductos protésicos²⁸⁴. Uno de los retos del tratamiento endovascular es la permeabilidad a largo plazo y la durabilidad de los *stents* en la región femoropoplíteica, donde la arteria es muy móvil. Con diversas soluciones endovasculares novedosas, como los dispositivos de aterectomía, los balones liberadores

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con claudicación intermitente

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Además de la prevención general, las estatinas están indicadas para mejorar la distancia de deambulación ^{30,278}	I	A
Para los pacientes con claudicación intermitente:		
• Está recomendado el ejercicio supervisado ^{273,287-289}	I	A
• Está recomendado el ejercicio no supervisado cuando los programas de ejercicio supervisado no estén disponibles o no sean factibles	I	C
Se debe considerar la revascularización cuando las actividades de la vida diaria estén afectadas a pesar del ejercicio	IIa	C
Se debe considerar la revascularización junto con el ejercicio cuando las actividades de la vida diaria se encuentren muy afectadas ^{288,290}	IIa	B

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones sobre revascularización de lesiones oclusivas aortoiliacas^c

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento endovascular como primera opción para lesiones oclusivas cortas (< 5 cm) ²⁹¹	I	C
Para pacientes aptos para cirugía, se debe considerar el <i>bypass</i> aorto (bi)femoral en lesiones aortoiliacas ^{281,292,293}	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento endovascular como primera opción para lesiones largas o bilaterales en pacientes con comorbilidades graves ^{288,294,295}	IIa	B
Se puede considerar el tratamiento endovascular como primera opción para lesiones aortoiliacas si lo realiza un equipo experimentado y no se ponen en riesgo las posteriores opciones quirúrgicas ^{76,281-283,286}	IIb	B
Se debe considerar el implante primario de <i>stent</i> , más que un <i>stent</i> provisional ²⁹⁴⁻²⁹⁶	IIa	B
Se debe considerar la cirugía para los pacientes aptos con una oclusión aórtica que se extienda hasta las arterias renales	IIa	C
En caso de lesiones oclusivas iliofemorales, se debe considerar un procedimiento híbrido que combine <i>stent</i> iliaco y endarterectomía o <i>bypass</i> femoral ²⁹⁷⁻³⁰⁰	IIa	C
Puede estar indicado el <i>bypass</i> extraanatómico para los pacientes que no tengan otra alternativa de revascularización ³⁰¹	IIb	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEstas recomendaciones se aplican a pacientes con claudicación intermitente e isquemia de las extremidades inferiores crónica y grave.

Recomendaciones sobre revascularización de lesiones oclusivas femoropoplíteas^c

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento endovascular como primera opción para lesiones cortas (< 25 cm) ^{302,303}	I	C
Se debe considerar el implante primario de un <i>stent</i> en lesiones cortas (< 25 cm) ^{304,305}	IIa	A
Se puede considerar el uso de balones liberadores de fármacos en lesiones cortas (< 25 cm) ^{77,306-310}	IIb	A
Se puede considerar el uso de <i>stents</i> farmacológicos en lesiones cortas (< 25 cm) ^{302,303,311}	IIb	B
Se puede considerar el uso de balones liberadores de fármacos para el tratamiento de la reestenosis en el <i>stent</i> ^{312,313}	IIb	B
Para los pacientes que no tienen riesgo quirúrgico alto, está indicada la cirugía de <i>bypass</i> para lesiones largas (≥ 25 cm) de la arteria femoral superficial cuando haya vena autóloga y la esperanza de vida sea > 2 años ³¹⁴	I	B
La vena safena autóloga es el conducto de elección para el <i>bypass</i> femoropoplíteo ^{284,315}	I	A
Si está indicada la cirugía de <i>bypass</i> por debajo de la rodilla, se debe considerar el uso de un conducto protésico cuando no haya vena safena autóloga ²⁸⁴	IIa	A
Para los pacientes no aptos para cirugía, se puede considerar el tratamiento endovascular de lesiones femoropoplíteas largas (≥ 25 cm) ³¹²	IIb	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEstas recomendaciones se aplican a pacientes con claudicación intermitente e isquemia de las extremidades inferiores crónica y grave.

de fármacos y los *stents* con diseños nuevos, se ha demostrado una mejora de la permeabilidad a largo plazo.

10.5.4. Estrategia de tratamiento de la claudicación intermitente

Diversos estudios han demostrado la eficacia del tratamiento endovascular y la cirugía para el alivio sintomático, la distancia de deambulación y la CdV de los pacientes con CI. Sin embargo, estas intervenciones proporcionan poca durabilidad y pueden asociarse con mortalidad y morbilidad. Por lo tanto, deben restringirse a pacientes que no respondan favorablemente al ejercicio (p. ej., tras un periodo de ejercicio de 3 meses) o que tengan síntomas invalidantes que alteren significativamente las actividades de la vida diaria. Una revisión sistemática de 12 estudios (1.548 pacientes) que compararon el tratamiento médico, el ejercicio físico, el tratamiento endovascular y la cirugía en pacientes

con CI ha demostrado que, frente al tratamiento médico, cada una de las otras 3 alternativas se asocia con una mejora en la distancia de deambulación, los síntomas de claudicación y la CdV²⁸⁵. Comparada con el tratamiento endovascular, la cirugía puede asociarse con estancias hospitalarias más largas y tasas más altas de complicaciones, pero mejora la permeabilidad a largo plazo. El estudio CLEVER aleatorizó a 111 pacientes con CI y lesiones aortoiliacas a recibir tratamiento médico óptimo solo o combinado con ejercicio supervisado o *stent*²⁸⁶. A los 6 meses, los cambios más notables en la DMD se produjeron en el grupo de ejercicio supervisado, mientras que el grupo de *stent* mostró una mayor mejora en el tiempo máximo de deambulación que el de tratamiento médico óptimo solo. A los 18 meses, la diferencia en el tiempo máximo de deambulación no era estadísticamente significativa entre los grupos de ejercicio supervisado y de *stent*²⁸⁶. El tratamiento de los pacientes con CI se resume en la figura 5.

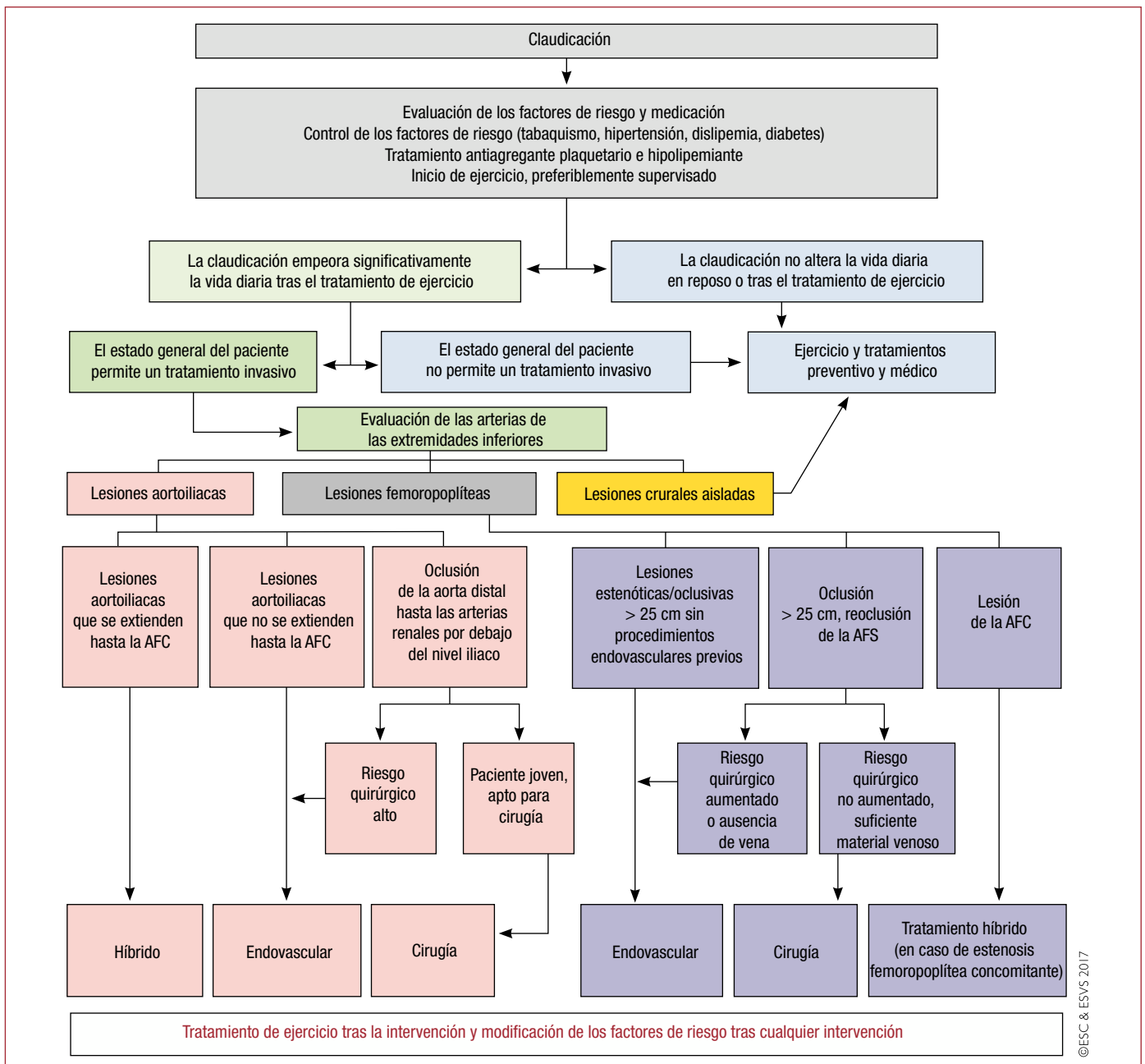


Figura 5. Tratamiento de los pacientes con claudicación intermitente relacionada con la enfermedad arterial aterosclerótica de las extremidades inferiores (EAEI). AFC: arteria femoral común; AFS: arteria femoral superficial.

10.6. Isquemia crónica de las extremidades con riesgo de amputación

Esta entidad incluye una serie de patrones clínicos en los que la viabilidad de las extremidades inferiores está amenazada por diversos factores. A diferencia del concepto de «isquemia crítica de las extremidades inferiores», el término actual indica que la isquemia grave no es el único factor subyacente. Cuando se habla de isquemia crítica de las extremidades es necesario tener presentes 3 conceptos. En primer lugar, «crítico» implica que el tratamiento debe ser urgente para evitar la pérdida de la extremidad; sin embargo, algunos pacientes pueden conservar sus extremidades durante largo tiempo incluso sin necesidad de revascularización³¹⁶. En segundo lugar, el aumento de la prevalencia de diabetes en esta situación, un 50-70% de los casos, se manifiesta fundamentalmente en forma de úlceras neuroisquémicas del pie diabético. En tercer lugar, el riesgo de amputación no depende solo de la gravedad de la isquemia, sino también de la presencia de una herida e infección. Esto explica por qué la presión en el tobillo o el dedo del pie, que se mide para valorar la gravedad de la EAEI, no es un componente que defina la ICAEI.

10.6.1. Gravedad y estratificación del riesgo de isquemia crónica de las extremidades con riesgo de amputación: la clasificación Wifi

Se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación (Wifi) para la evaluación inicial de todos los pacientes con dolor isquémico en reposo o heridas³¹⁷. La población diana de este sistema es todo paciente con:

- Dolor isquémico en reposo, típicamente en el antepié, confirmado objetivamente con estudios hemodinámicos (ITB < 40, presión en tobillo < 50 mmHg, presión en el dedo del pie < 30 mmHg, PO₂Tc < 30 mmHg).
- Úlcera del pie diabético.
- Úlcera del pie o de la parte inferior de la extremidad que no se cura, de duración ≥ 2 semanas o
- Gangrena que afecta a cualquier parte del pie o la parte inferior de la extremidad.

Los 3 factores principales que conforman el riesgo de extremidad inferior comprometida y contribuyen a él son: las heridas (W, *wound*), la isquemia (I) y la infección del pie (fl, *foot infection*).

Cada factor se clasifica en 4 categorías (0, nada; 1, leve; 2, moderado, y 3, grave). La tabla 7 muestra la codificación y el estadio clínico según la clasificación Wifi. La figura 2 del anexo *web* proporciona el cálculo del riesgo de amputación según la clasificación Wifi. El tratamiento de los pacientes con ICAEI debe tener en cuenta los 3 componentes del sistema de clasificación. En todos los casos se debe discutir la necesidad de revascularización, ya que su idoneidad aumenta en los estadios más graves (excepto en el estadio 5).

10.6.2. Abordaje de los pacientes con isquemia crónica de las extremidades con riesgo de amputación

El abordaje de los pacientes con ICAEI se resume en la figura 6. Todo paciente con ICAEI debe recibir un tratamiento médico óptimo que incluya la corrección de los factores de riesgo (véase el apartado 9.3). Para los pacientes diabéticos, el control glucémico es fundamental para mejorar el resultado clínico relacionado con la extremidad (reducción de la tasa de amputación mayor y aumento de la permeabilidad tras la revascularización infrapoplítea)^{318,319}. Deben iniciarse inmediatamente la cura adecuada de las heridas, el uso de calzado adaptado, el tratamiento de la infección concomitante y el control del dolor.

10.6.2.1. Revascularización

Se debe intentar la revascularización siempre que sea posible^{246,320-322}. El BASIL es el único estudio aleatorizado de comparación directa del tratamiento endovascular con la cirugía en pacientes con ECAEI³²³. A los 2 años no había diferencias significativas entre el tratamiento endovascular y la cirugía en cuanto al tiempo de supervivencia sin amputación. Después de los 2 años, la cirugía de *bypass* se asoció con una supervivencia más larga (media, 7 meses; p = 0,02) y más tiempo de supervivencia sin amputación (6 meses; p = 0,06)³¹⁴. Las más recientes técnicas de tratamiento endovascular han desafiado estos resultados. Los balones liberadores de fármacos para el tratamiento de la enfermedad por debajo de la rodilla no han mostrado

Tabla 7

Evaluación del riesgo de amputación: la clasificación Wifi (para más detalles, véase Mills et al.³¹⁷)

Componente	Puntuación	Descripción
W (<i>wound</i> , herida)	0	No hay úlcera (dolor isquémico en reposo)
	1	Úlcera superficial y pequeña en la zona distal de la pierna o el pie, sin gangrena
	2	Úlcera más profunda con exposición de hueso, articulación o tendón ± cambios gangrenosos circunscritos al dedo gordo del pie
	3	Úlcera profunda y extensa, úlcera que ocupa todo el grosor del talón ± afección del calcáneo ± gangrena extensa
I (isquemia)		ITB
	0	≥ 0,80
	1	0,60-0,79
	2	0,40-0,59
	3	< 0,40
fl (<i>foot infection</i> , infección del pie)		Presión en el tobillo (mmHg)
	0	> 100
	1	70-100
	2	50-70
	3	< 50
		Presión en el dedo gordo del pie o PO ₂ Tc
	0	≥ 60
	1	40-59
	2	30-39
	3	< 30
	0	Sin síntomas/signos de infección
	1	Infección local que afecta solamente a la piel y el tejido subcutáneo
	2	Infección local que afecta a tejidos más profundos que la piel y el tejido subcutáneo
	3	Síndrome sistémico de respuesta inflamatoria

Ejemplo: varón diabético de 65 años que tiene gangrena en el dedo gordo del pie, con borde de celulitis < 2 cm en la base del dedo, sin ningún signo clínico o biológico de infección/inflamación general, presión en el dedo del pie de 30 mmHg. Debe clasificarse como Herida 2, Isquemia 2, Infección en el pie 1 (Wifi 2-2-1). El estadio clínico sería el 4 (riesgo alto de amputación). El beneficio de la revascularización (si es técnicamente factible) es alto, dependiendo del control de la infección

ITB: índice tobillo-brazo; PO₂Tc: presión de oxígeno transcutánea.

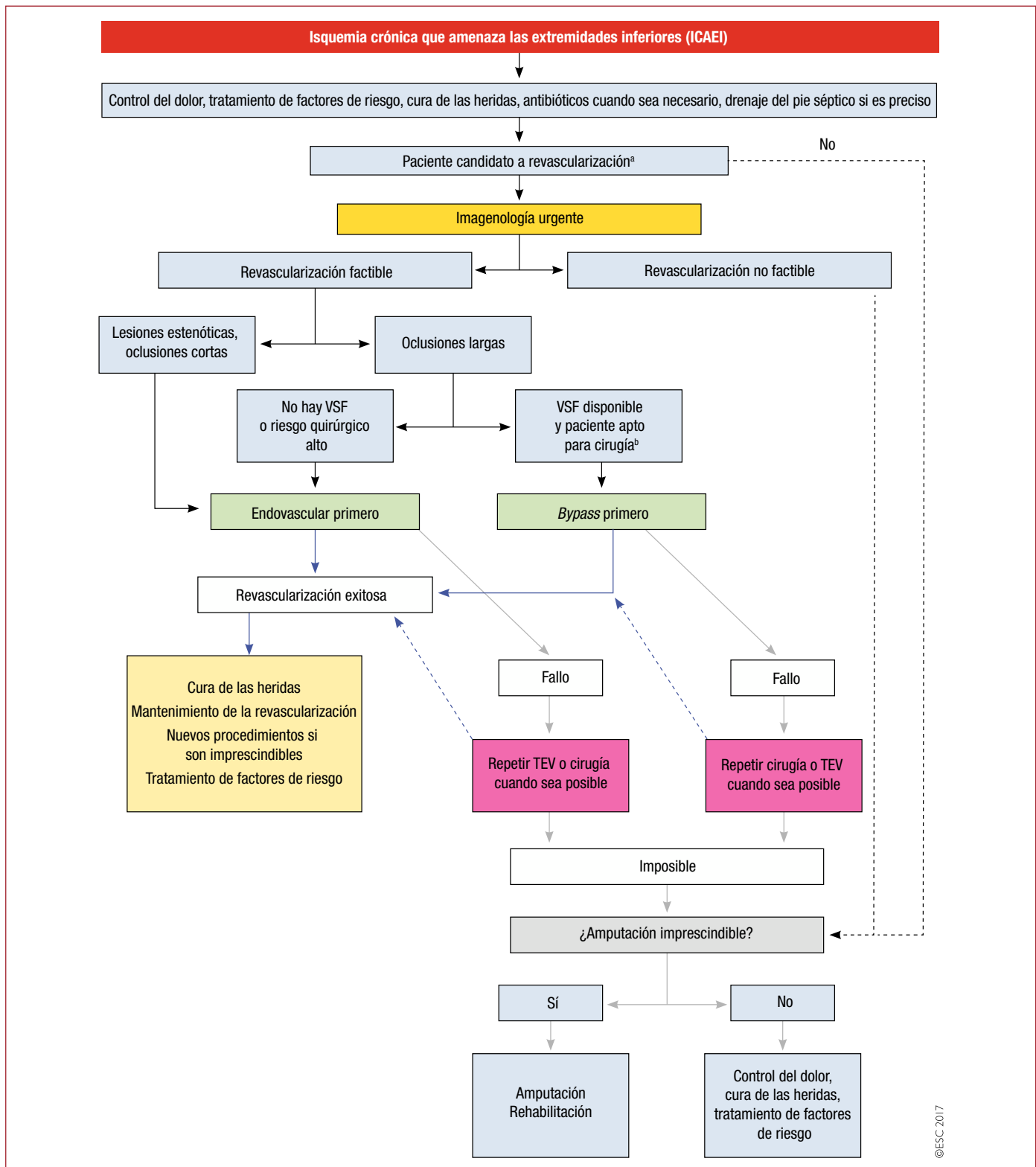


Figura 6. Tratamiento de los pacientes con isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores. TEV: tratamiento endovascular; VSM: vena safena mayor.

^aPara los pacientes encamados, con demencia o frágiles, se debe considerar la amputación primaria.

^bEn ausencia de contraindicación quirúrgica y siempre que haya un área adecuada para la anastomosis.

superioridad respecto a la angioplastia con balón convencional³²⁴. Están pendientes los resultados de los 2 estudios clínicos actualmente en marcha, BASIL-2 y BEST-CLI^{325,326}. A la espera de estos resultados, la recomendación es que se discutan individualizadamente las 2 opciones de revascularización para cada región anatómica.

10.6.2.1.1. Enfermedad aortoiliaca. La ICAEI casi nunca se debe solo a enfermedad aortoiliaca; suele haber lesiones concomitantes más abajo. Además de la ATC o la ARM, es necesario realizar una ASD completa hasta el arco plantar para la valoración adecuada de la red arterial y planificar el procedimiento³²⁷. Se debe alentar el uso de

procedimientos híbridos realizados en un solo paso (*stent* aortoiliaco y *bypass* digital) cuando sea necesario.

10.6.2.1.2. Enfermedad femoropoplítea. Es poco probable que la ICAEI se deba a lesiones de la AFS; normalmente se produce afección femoropoplítea combinada con lesión aortoiliaca o enfermedad por debajo de la rodilla. Hasta en un 40% de los casos, se precisa tratamiento de revascularización³²⁴. La estrategia de revascularización se debe juzgar dependiendo de la complejidad de la lesión. Si el tratamiento endovascular es la primera opción, deben preservarse zonas de empalme para potenciales injertos de *bypass*. Si se decide realizar cirugía, el *bypass* debe ser lo más corto posible y se debe usar la vena safena.

10.6.2.1.3. Enfermedad infrapoplítea. La enfermedad arterial infrapoplítea extensa se observa sobre todo en los pacientes diabéticos, a menudo junto con lesiones de la AFS (enfermedad de las arterias proximales). Es imprescindible realizar una ASD de la extremidad completa hasta los arcos plantares para explorar las opciones de revascularización³²⁷. En las lesiones estenóticas y las oclusiones cortas, el tratamiento endovascular puede ser la primera opción. En las oclusiones largas de las arterias crurales, el *bypass* con venas autólogas proporciona una permeabilidad mayor a largo plazo y una supervivencia más larga de la extremidad. Si el paciente tiene alto riesgo quirúrgico o no tiene una vena autóloga, se puede intentar el tratamiento endovascular. La decisión de revascularizar también debe tener en cuenta el concepto de angiosoma, dirigido a los tejidos isquémicos. Para más información, véase el apartado 10.6.2.1.3.1 del anexo web.

Recomendaciones sobre revascularización de lesiones oclusivas infrapoplíteas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
En la ICAEI, está indicada la revascularización infrapoplítea para salvar la extremidad inferior ³²⁰⁻³²⁶	I	C
Para la revascularización de las arterias infrapoplíteas:		
• Está indicada la cirugía de <i>bypass</i> con injerto de vena safena mayor	I	A
• Se debe considerar el tratamiento endovascular ³²⁰⁻³²⁶	IIa	B

ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10.6.3. Estimulación de la médula espinal

Véase el apartado 10.6.3. del anexo web.

10.6.4. Tratamiento con células madre y genoterapia

El tratamiento con células madre y con genes angiogénicos se encuentra en fase de investigación y no hay evidencia suficiente que demuestre su beneficio³²⁸⁻³³⁰. Para más información, véase el apartado 10.6.4. del anexo web.

10.6.5. Amputación

10.6.5.1. Amputación menor

En caso de ECAEI, suele ser necesaria una amputación menor (hasta el nivel del pie) para eliminar el tejido necrótico, con consecuencias menores para la movilidad del paciente. La revascularización debe realizarse antes de la amputación para mejorar la curación de las heridas. La PO₂Tc del pie y la presión en el dedo del pie pueden ser útiles para delinear la zona de amputación (véase el apartado 10.2.4).

10.6.5.2. Amputación mayor

Los pacientes con necrosis extensa o gangrena infectada y los que no pueden andar y tienen comorbilidades graves pueden necesitar una amputación mayor primaria. Esta debe ser la última opción para evitar o detener las complicaciones generales de la isquemia irreversible de las extremidades, y en algunos casos permite la recuperación del paciente con ayuda de rehabilitación y prótesis. Para los pacientes moribundos, también puede ser una opción aplicar una analgesia adecuada y otras medidas de apoyo.

La amputación secundaria debe realizarse cuando haya fallado la revascularización y no se pueda reintervenir o cuando la extremidad siga deteriorándose debido a infección o necrosis a pesar de un injerto permeable y tratamiento óptimo. En cualquier caso, la amputación por debajo de la rodilla es la opción preferible, debido a que la articulación de la rodilla da mejor movilidad con ayuda de prótesis. Para los pacientes encamados, la amputación femoral puede ser la mejor opción.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Es imprescindible el reconocimiento precoz de la pérdida tisular o la infección y derivar al paciente a un equipo vascular para salvar la extremidad ³¹⁷	I	C
Para los pacientes con ICAEI, está indicada la evaluación del riesgo de amputación ³¹⁷	I	C
Para los pacientes con ICAE y diabetes, se recomienda un control glucémico óptimo ^{318,319}	I	C
Está indicada la revascularización, siempre que sea técnicamente factible, para salvar la extremidad ³¹⁴	I	B
Para los pacientes con ICAEI y lesiones por debajo de la rodilla, se debe considerar la angiografía incluyendo vaciamiento sanguíneo del pie antes de la revascularización	IIa	C
Para los pacientes con ICAEI, el tratamiento con células madre y la genoterapia no están indicados ³²⁸	III	B

ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10.7. Isquemia aguda de las extremidades

La isquemia aguda de las extremidades está causada por una disminución abrupta de la perfusión arterial en las piernas. Las causas potenciales son la progresión de la enfermedad arterial, la embolización cardiaca, la disección o embolización aórtica, la trombosis del injerto, la trombosis de un aneurisma o quiste poplíteo, el síndrome de atrapamiento de la arteria poplíteo, traumatismos, flegmasia cerúlea dolorosa, ergotismo, estados de hipercoagulabilidad y complicaciones iatrogénicas relacionadas con procedimientos vasculares. La viabilidad de las extremidades se encuentra amenazada y es necesario un tratamiento rápido para salvarlas.

Una vez que se establece el diagnóstico clínico, se debe administrar heparina no fraccionada, además de una analgesia adecuada^{246,331}. La urgencia y la elección de la estrategia terapéutica dependen de la presentación clínica, principalmente de si hay déficit neurológico. En la tabla 8 se muestran las categorías clínicas.

En caso de déficit neurológico, es obligatoria la revascularización urgente; las pruebas de imagen no deben retrasar la intervención. El método de imagen depende de su disponibilidad inmediata. La ED y la ASD son las técnicas más usadas en estas situaciones.

Pueden aplicarse distintas modalidades de revascularización, incluido el tratamiento trombolítico percutáneo dirigido por catéter,

Tabla 8Categorías clínicas de la isquemia aguda de las extremidades inferiores³³²

Grado	Categoría	Pérdida sensorial	Déficit motor	Pronóstico
I	Viable	Ninguna	Ninguno	Ninguna amenaza inmediata
IIA	Marginalmente amenazada	Ninguna o mínima (dedos del pie)	Ninguno	Se puede salvar si se trata pronto
IIB	Amenaza inmediata	Más que los dedos del pie	Leve/moderado	Se puede salvar si se revasculariza pronto
III	Irreversible	Profunda, anestésica	Profundo, parálisis (rigor)	Pérdida tisular mayor, lesión permanente e inevitable del nervio

la extracción percutánea mecánica del trombo o la tromboaspiración (con o sin tratamiento trombolítico) y la trombectomía quirúrgica, *bypass* o reparación arterial. La estrategia depende de que haya déficit neurológico y de la duración/localización de la isquemia, las comorbilidades, el tipo de conducto (arteria o injerto) y los riesgos y los resultados relacionados con el tratamiento. Se suele preferir el tratamiento endovascular porque conlleva menos morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes con comorbilidades graves. La extracción del trombo, la tromboaspiración y la trombectomía quirúrgica están indicadas en caso de déficit neurológico, mientras que el tratamiento trombolítico dirigido por catéter es más adecuado en casos menos graves sin déficit neurológico. El concepto moderno de combinar la trombolisis intraarterial y la eliminación del trombo con un catéter se asocia con unas tasas de amputación a los 6 meses < 10%²⁴⁶. La trombolisis sistémica no tiene papel alguno en el tratamiento de los pacientes con isquemia aguda de las extremidades.

Según los ECA, no hay una superioridad clara de la trombolisis local frente a la cirugía en la mortalidad a los 30 días o la probabilidad de salvar las extremidades³³³. Tras la eliminación del trombo, debe someterse la lesión arterial preexistente a tratamiento endovascular o cirugía. A veces deben practicarse fasciotomías de 4 compartimentos en las extremidades inferiores de pacientes con isquemia larga para evitar un síndrome compartimental por reperusión. En la figura 7 se resume el tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades.

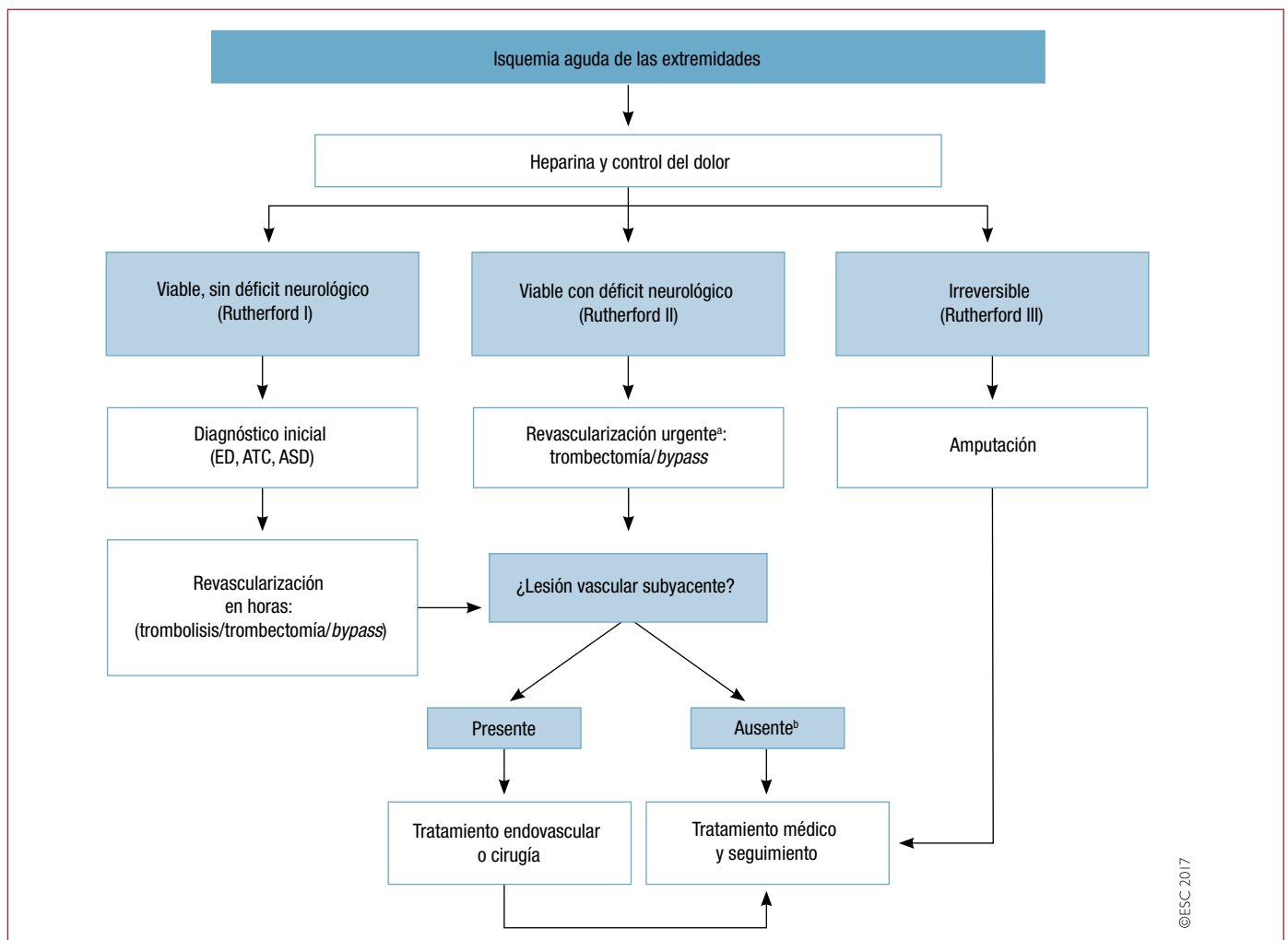


Figura 7. Tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades. ASD: angiografía por sustracción digital; ATC: angiografía por tomografía computarizada; ED: ecocardiografía dúplex.

^aLas pruebas de imagen no deben retrasar la revascularización.

^bEs necesario un diagnóstico etiológico específico (causa cardíaca, aórtica).

Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con isquemia aguda de las extremidades inferiores

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la revascularización urgente ^c en caso de déficit neurológico ^{246,331}	I	C
En ausencia de déficit neurológico, está indicada la revascularización en las primeras horas tras la prueba de imagen inicial, después de tomar la decisión de manera personalizada ^{246,331}	I	C
Está indicado administrar heparina y analgésicos lo antes posible ^{246,331}	I	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cEn ese caso, las pruebas de imagen no deben retrasar la intervención.**10.8. Síndrome del dedo azul**

Otra presentación clínica particular es el síndrome del dedo azul. Se caracteriza por la aparición de una decoloración cianótica repentina en 1 o más dedos del pie; normalmente se debe a residuos embólicos ateroscleróticos de las arterias proximales. Para más información, véase el apartado 10.8 del anexo web.

11. ENFERMEDAD ARTERIAL DE MÚLTIPLES SITIOS**Mensajes clave**

- La enfermedad arterial de múltiples sitios (EAMS) es frecuente en pacientes con afección aterosclerótica en algún lecho vascular; se encuentra en un 10-15% de los pacientes con EC y un 60-70% de los pacientes con estenosis carotídea grave o EAEL.
- La EAMS siempre se encuentra asociada con peores resultados clínicos; sin embargo, no se ha demostrado que la búsqueda de enfermedad asintomática en otros lechos vasculares mejore el pronóstico.
- En pacientes con EAP en cualquiera de sus formas, es necesario realizar una evaluación clínica de los síntomas y signos físicos de otras posibles localizaciones o EC, y, en caso de sospecha clínica, deben programarse pruebas adicionales.

- La búsqueda sistemática de EAMS asintomática no está indicada en la EAP, ya que no lleva a una modificación de la estrategia de tratamiento. Puede ser interesante en algunos casos para la estratificación del riesgo (p. ej., tratamiento antiagregante plaquetario de más de 1 año para pacientes con *stent* coronario por SCA).
- En algunos casos, la identificación de las lesiones asintomáticas puede modificar el tratamiento del paciente. Este es el caso de los pacientes sometidos a CABG, para quienes se puede considerar la determinación del ITB, sobre todo cuando se planea utilizar la vena safena. Se debe considerar el cribado carotídeo en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de EC.
- Para los pacientes programados para CABG con estenosis carotídea grave, se debe considerar la revascularización carotídea profiláctica en casos de aparición reciente de síntomas y se puede considerar en casos asintomáticos después de discutirlo en un equipo multidisciplinario.
- Para los pacientes programados para revascularización de la arteria carótida por estenosis asintomática, se puede considerar la angiografía coronaria preoperatoria para la detección (y revascularización) de la EC.

La EAMS se define como la concomitancia de lesiones ateroscleróticas clínicamente relevantes en al menos 2 áreas vasculares importantes. Las placas subclínicas no se tratan en esta guía. Aunque en la práctica clínica suelen darse casos de pacientes con EAMS, los datos sobre el tratamiento de estos pacientes son escasos. Para ello, se deben tener en cuenta el estado clínico y las comorbilidades, además de la localización de las lesiones. En general, un equipo multidisciplinario debe decidir individualizadamente la estrategia terapéutica; esta se debe centrar primero en el lecho vascular sintomático.

11.1. Enfermedad arterial de múltiples sitios: epidemiología e impacto pronóstico

En un cribado sistemático de EAEL, EC y AAA por ultrasonidos, en 3,6 millones de voluntarios estadounidenses, la proporción de personas con 2 o más localizaciones aumentó con la edad, desde el 0,04% a los 40-50 años, hasta el 3,6% a los 81-90³³⁴. En la figura 8 se resume la prevalencia de la EAMS cuando se diagnostica enfermedad aterosclerótica en un área vascular. Aunque diversos estudios han demostrado que los pacientes con EAMS tienen peor pronóstico clínico que

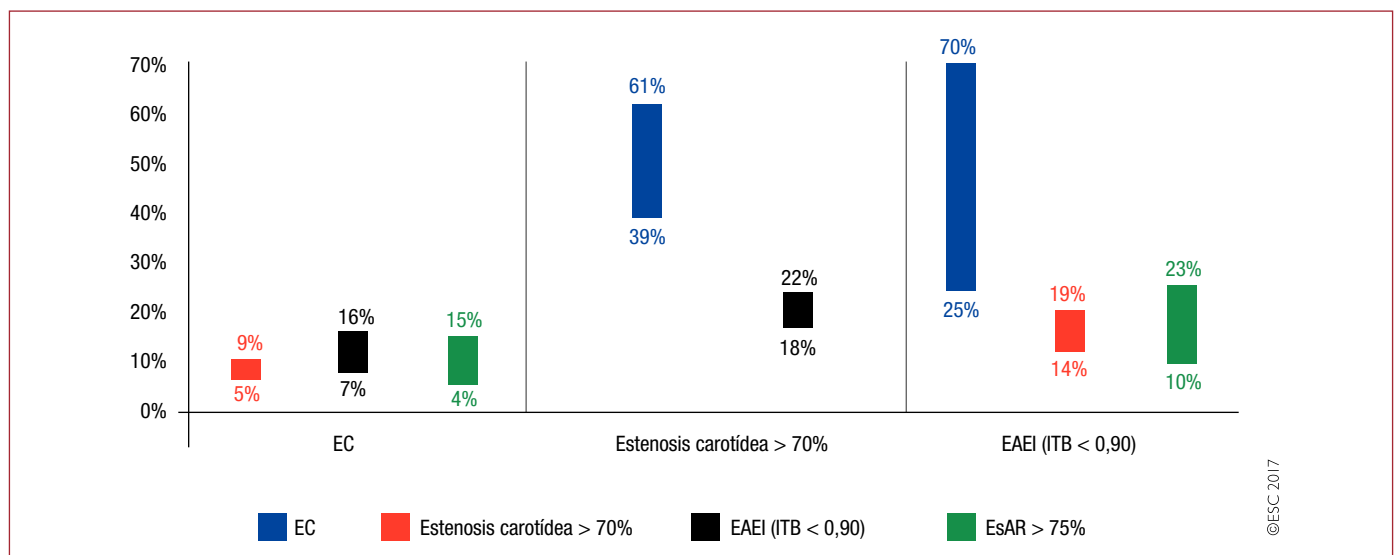


Figura 8. Intervalos de tasas publicadas de otras localizaciones de aterosclerosis en pacientes con una enfermedad arterial específica^{51,335-343}. El gráfico muestra las tasas de arteriopatías concomitantes en pacientes que tienen enfermedad arterial en un territorio (p. ej., un 5-9% de los pacientes con EC tienen estenosis carotídeas > 70% concomitantes). EAEL: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EC: enfermedad coronaria; EsAR: estenosis de la arteria renal; ITB: índice tobillo-brazo.

los pacientes con enfermedad vascular de un vaso, el único ECA diseñado para evaluar el impacto de la detección sistemática de EAMS en el pronóstico de los pacientes con alto riesgo de EC (EC de 3 vasos o con SCA y más de 75 años) no ha podido probar beneficio derivado de esta estrategia³⁴⁴. El estudio AMERICA aleatorizó a 521 pacientes a estrategia proactiva (ED de cuerpo entero y determinación del ITB junto con tratamiento médico intensivo) o estrategia convencional (sin cribar EAMS asintomática y aplicar tratamiento médico estándar); a los 2 años de seguimiento, la variable principal compuesta de muerte, cualquier evento isquémico que motivara reingreso o cualquier evidencia de fallo orgánico se produjo en el 47,4 y el 46,9% de los pacientes respectivamente ($p > 0,2$)³⁴⁴. Por consiguiente, sigue siendo cuestionable el beneficio clínico de la detección sistemática de EAMS en pacientes asintomáticos con enfermedad aterosclerótica conocida.

11.2. Detección y tratamiento de la enfermedad arterial de múltiples sitios

11.2.1. Enfermedad arterial periférica en pacientes con enfermedad coronaria

11.2.1.1. Enfermedad de las arterias carótidas en pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria

La tabla 11 del anexo *web* muestra la epidemiología de la EC y la incidencia de accidentes cerebrovasculares en los pacientes sometidos a CABG (sin EAC simultánea o secuencial)³⁴¹. Un estudio ha descrito estenosis carotídeas unilaterales de un 50-99% en el 11% de los pacientes, estenosis bilaterales de un 50-99% en el 5,6% y oclusiones unilaterales en el 1,3%³⁴⁵.

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos tras la CABG son multifactoriales. Pueden deberse a embolia aórtica durante la manipulación, canulación/descanulación y anastomosis del injerto a la aorta ascendente; agregación plaquetaria durante el *bypass* cardiopulmonar y estados de hipercoagulabilidad; embolización de la arteria carótida; FA posoperatoria e inestabilidad hemodinámica, sobre todo en pacientes con alteración de la reserva vascular cerebral³⁴⁶.

El impacto de la estenosis asintomática de la arteria carótida en el riesgo de accidente cerebrovascular tras la CABG es discreto, excepto en la estenosis bilateral o la oclusión completa unilateral. En una revisión sistemática, el 86% de los accidentes cerebrovasculares posoperatorios no tuvieron relación con la enfermedad de la arteria carótida. La estenosis carotídea es un marcador de aterosclerosis aórtica grave y riesgo de accidente cerebrovascular, más que una causa directa. En cambio, el antecedente de AIT/accidente cerebrovascular es un factor de riesgo significativo de accidente cerebrovascular tras la CABG^{341,347-349}. No hay evidencia de reducción de los accidentes perioperatorios asociada con la revascularización profiláctica de las estenosis asintomáticas de los candidatos a CABG. La decisión de realizar EAC/ISC a estos pacientes debe tomarla un equipo multidisciplinario. Parece razonable restringir la revascularización profiláctica de las arterias carótidas a los pacientes con mayor riesgo de accidente cerebrovascular posoperatorio, es decir, aquellos con lesiones bilaterales graves o antecedente de accidente cerebrovascular/AIT^{341,348-350}.

Determinar cuáles son el mejor momento y la más adecuada modalidad de revascularización de la carótida (EAC o ISC) sigue siendo controvertido; la decisión debe tomarse de manera personalizada según la presentación clínica, la urgencia y la gravedad de la enfermedad carotídea. En la tabla 12 del anexo *web* se detallan los resultados de diversos metanálisis que han evaluado el resultado clínico en diferentes contextos. No hay una estrategia específica que pueda considerarse más segura. Un ECA reciente no ha podido demostrar reducción de la tasa de accidentes cerebrovasculares con la cirugía con circulación extracorpórea frente a la cirugía sin esta³⁵¹.

La estrategia de EAC en 2 fases tiene más riesgo de IM periprocedimiento cuando se revasculariza primero la arteria carótida, y muestra

una tendencia hacia un mayor riesgo cerebral cuando se realiza primero la CABG. Un ECA reciente en pacientes con estenosis carotídea unilateral asintomática ha demostrado que la CABG seguida de EAC es la peor opción, con mayor riesgo de muerte y accidente cerebrovascular a los 90 días, comparada con la CABG con EAC previa o simultánea (el 8,8 y el 1,0% respectivamente; $p = 0,02$)³⁵².

Las placas localizadas en el arco aórtico tienen mayor riesgo de embolización cerebral; este podría ser el motivo de que el ISC no reduzca el riesgo. Si el ISC tiene lugar antes de la CABG electiva, la necesidad de TAPD suele retrasar la cirugía cardíaca 4 semanas o más, una situación que expone al paciente a riesgo de IM entre ambos procedimientos (0-1,9%)^{353,354}. Algunos autores han implantado un *stent* carotídeo inmediatamente antes de la CABG y han demostrado una reducción en la tasa de muerte/accidente cerebrovascular³⁵⁵. En una serie de 132 pacientes sometidos a ISC y cirugía cardíaca el mismo día, la tasa de accidentes cerebrovasculares durante el ingreso fue del 0,75% y las tasas de supervivencia libre de eventos neurológicos a los 5 y los 10 años, del 95 y el 85% respectivamente³⁵⁶. En un estudio unicéntrico con 350 pacientes emparejados por propensión sometidos a revascularización de las carótidas en los 90 días previos a la cirugía cardíaca, los resultados clínicos a corto plazo del ISC y la cirugía cardíaca en 2 fases o del ISC y la cirugía cardíaca combinados fueron similares (muerte/accidentes cerebrovasculares/IM), mientras que la EAC seguida de cirugía cardíaca es la estrategia que tuvo mayor riesgo, debido a un aumento de IM entre ambas intervenciones. Después de 1 año, los pacientes con EAC y cirugía cardíaca en 2 fases o en combinación presentaron una tasa de MACE 3 veces mayor que los sometidos a ISC seguido de cirugía cardíaca³⁵⁷. No obstante, el ISC seguido de cirugía cardíaca conlleva un aumento del riesgo de sangrado durante la CABG (si se realiza dentro del periodo de TAPD).

Los resultados de 2 estudios indican que limitar la ED a los pacientes con 1 o más factores de riesgo (más de 70 años, historia de enfermedad cerebrovascular, presencia de soplo carotídeo, EC multivaso o EAEI) puede identificar a los pacientes con estenosis carotídeas > 70% y reducir el número total de exploraciones en un 40%^{338,358}. No obstante, un estudio que ha comparado a pacientes sometidos a una exploración carotídea antes de la cirugía cardíaca con pacientes sin exploración preoperatoria ha demostrado que no hay diferencias en las tasas de mortalidad y accidente cerebrovascular perioperatorios³⁴⁵. Se sometió a EAC y CABG simultáneas al 12% de los pacientes con estenosis grave de la arteria carótida. Por lo tanto, la ED carotídea sistemática identifica a una minoría de pacientes que sufrirán un accidente cerebrovascular perioperatorio, pero no hay evidencia de beneficio asociado con la revascularización profiláctica de las arterias carótidas. La ED carotídea está indicada para pacientes con accidente cerebrovascular/AIT reciente (los últimos 6 meses). No está indicado realizar pruebas de imagen de las carótidas cuando la CABG sea urgente, excepto si han aparecido síntomas neurológicos en los 6 meses precedentes.

Recomendaciones sobre el cribado de enfermedad carotídea en pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes que se someten a CABG, se recomienda la ED cuando haya historia reciente (últimos 6 meses) de AIT/accidente cerebrovascular ^{345,358}	I	B
Para pacientes sin historia reciente (últimos 6 meses) de AIT/accidente cerebrovascular, se puede considerar la ED en los siguientes casos: edad ≥ 70 años, enfermedad coronaria multivaso, EAEI concomitante o soplo carotídeo ^{345,358}	IIb	B
No está indicado el cribado de estenosis carotídea en pacientes sin historia reciente de AIT/accidente cerebrovascular que precisan CABG urgente	III	C

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ED: ecografía dúplex.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la estenosis carotídea en pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda decidir individualizadamente la necesidad de revascularizar la arteria carótida (y en caso afirmativo, el método y el momento de llevarla a cabo) tras discutirlo en un equipo multidisciplinario que tenga un neurólogo	I	C
Para los pacientes con historia reciente (últimos 6 meses) de AIT/accidente cerebrovascular programados para CABG:		
• Se debe considerar la revascularización carotídea para pacientes con estenosis del 50-99% ^{359,360}	IIa	B
• Se debe considerar la revascularización carotídea con EAC como primera opción para pacientes con estenosis del 50-99% ^{359,360}		
• No se recomienda la revascularización carotídea para pacientes con estenosis < 50%	III	C
Para pacientes neurológicamente asintomáticos programados para CABG:		
• No se recomienda la revascularización carotídea profiláctica de pacientes con estenosis del 70-99% ³⁵⁰	III	B
• Se puede considerar la revascularización carotídea para pacientes con estenosis bilateral del 70-99% o estenosis carotídea del 70-99% + oclusión contralateral ³⁵⁰	IIb	B
• Se puede considerar la revascularización carotídea para pacientes con estenosis del 70-99% en presencia de 1 o más características que puedan asociarse con riesgo aumentado de accidente cerebrovascular homolateral ^c , con el fin de reducir el riesgo de accidente cerebrovascular después del perioperatorio	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; ISC: implante de *stent* carotídeo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la tabla 4.

11.2.1.2. Estenosis de las arterias carótidas en pacientes con otras enfermedades coronarias (sin cirugía de revascularización coronaria)

Los datos disponibles sobre la prevalencia de la estenosis carotídea en este tipo de pacientes, así como la ausencia de evidencia de que tenga algún efecto en el pronóstico clínico, permiten concluir que la detección sistemática de enfermedad de las arterias carótidas no está indicada para los pacientes con EC que no sean candidatos a CABG. Para más información, véase el apartado 11.2.1.2. del anexo web.

11.2.1.3. Enfermedad de las arterias renales en pacientes con enfermedad coronaria

No se recomienda el cribado sistemático de EsAR en pacientes con EC debido a la ausencia de pruebas que demuestren beneficio. Para más información, véase el apartado 11.2.1.3. del anexo web. En la tabla 5 se presentan las indicaciones sobre pruebas de imagen de las arterias renales.

11.2.1.4. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores en pacientes con enfermedad coronaria

La EAEI suele coexistir con la EC (figura 8). Normalmente es asintomática o está enmascarada por angina o disnea. La EAEI (ITB < 0,90) se encuentra en un 13-16% de los pacientes con EC confirmada por angiografía coronaria^{361,362}. La estenosis de la descendente anterior y la EC multivaso son predictores independientes. Los pacientes con EAEI presentan una aterosclerosis coronaria más extensa, calcificada y progresiva³⁶³.

La coexistencia de EAEI en pacientes con EC se ha asociado repetidamente con peor pronóstico, aunque no se sabe si la EAEI es un mar-

cador o un mecanismo causal de los eventos cardíacos adversos^{364,365}. En el seguimiento a 3 años del estudio PEGASUS, las tasas ajustadas de muerte por todas las causas, muerte CV, accidente cerebrovascular y MACE fueron el doble en los pacientes con EAEI concomitante⁸¹. En los registros de SCA, las tasas de mortalidad durante el ingreso, insuficiencia cardíaca aguda e isquemia recurrente fueron significativamente superiores (hasta 5 veces) en los pacientes con EAEI^{340,343}. En un análisis agrupado de 19.867 pacientes incluidos en ECA sobre ICP, el 8% tenía EAEI clínica, identificada como un predictor independiente de mortalidad a los 30 días (HR = 1,67), a los 6 meses (HR = 1,76) y a 1 año (HR = 1,46)³⁶⁶. La EAEI concomitante (clínica o subclínica) también se asocia con peor pronóstico en pacientes sometidos a CABG^{367,368}.

Para los pacientes con EC y EAEI concomitantes, es fundamental el control estricto de los factores de riesgo, aunque no existen recomendaciones específicas, a diferencia de los pacientes con EC sin EAMS. Según un análisis *post hoc* del estudio CHARISMA, el TAPD con AAS y clopidogrel, respecto al AAS solo⁶⁵, se asocia con una disminución significativa de los IM no mortales, a costa de aumentar los sangrados menores. Es necesario reconfirmar el beneficio potencial del TAPD en estos pacientes.

Para los pacientes con EAEI que requieren revascularización coronaria, se suele priorizar el tratamiento de la EC, excepto cuando haya ECAEI. No hay consenso sobre si es preferible la ICP o la CABG en los pacientes con EC y EAEI^{369,370}. Si se practica ICP, es preferible el acceso radial. Cuando sea necesario un acceso femoral, se deben evaluar las arterias ilíacas y femoral común antes de la intervención, para reducir el riesgo de isquemia/embolización e identificar el mejor lugar para la punción arterial, ya que las complicaciones en el lugar de acceso son más frecuentes en estos pacientes, sobre todo cuando se usan dispositivos de cierre³⁷¹. En pacientes que se someten a CABG con EAEI avanzada, se debe salvar la vena safena mayor siempre que sea posible; el éxito de la revascularización arterial periférica depende en gran medida de la disponibilidad de suficientes segmentos de vena autóloga³⁷². Además, la obtención de la vena safena puede conllevar retrasos en la curación de las heridas en la EAEI grave. Esto motiva la necesidad de diagnosticar la EAEI antes de utilizar la vena safena como material de *bypass*, al menos mediante examen clínico e ITB. El *bypass* cardiopulmonar durante la CABG produce caída de la presión arterial media y pérdida de flujo pulsátil, lo que aumenta el riesgo de empeoramiento de la ECAEI. Cuando no sea factible realizar la CABG sin bomba de circulación extracorpórea, es muy aconsejable mantener una presión arterial media adecuada y monitorizar la saturación de oxígeno periférica de los pacientes con ECAEI durante el *bypass* cardiopulmonar. Después de la cirugía, es muy importante mantener una vigilancia clínica activa para diagnosticar rápidamente el sín-

Recomendaciones sobre la detección y tratamiento de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores y la enfermedad coronaria concomitante

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el acceso radial como primera opción para la angiografía/intervención coronaria de los pacientes con EAEI ³⁶⁵	I	C
Se debe considerar conservar la vena safena mayor autóloga de los pacientes con EAEI que se someten a CABG, para su potencial uso en caso de revascularización periférica quirúrgica	IIa	C
Para los pacientes que se someten a CABG que requieren el uso de la safena, se debe considerar el cribado de EAEI	IIa	C
Para los pacientes con EC, se puede considerar el cribado de EAEI mediante determinación del ITB para la estratificación del riesgo ^{340,343,344,366-368,375-379}	IIb	B

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EC: enfermedad coronaria; ITB: índice tobillo-brazo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

drome compartimental por reperfusión durante el *bypass* cardiopulmonar. La coexistencia de EAEI, incluso cuando es asintomática, puede dificultar la rehabilitación. La detección sistemática de EAEI mediante el ITB es un método barato y no invasivo de estratificación pronóstica de los pacientes. No obstante, el estudio AMERICA no ha podido demostrar el beneficio de la estrategia de detección proactiva de EAMS³⁴⁴. Es importante tener en cuenta que este estudio era pequeño y tenía algunas limitaciones. Los datos disponibles no permiten excluir el beneficio potencial que puede tener la detección de EAEI asintomática en la estratificación pronóstica de los pacientes con EC. Es importante señalar que en pacientes con EC grave, la EAEI sintomática o asintomática se asocia con mayor probabilidad (casi el 20%) de estenosis carotídea³⁷⁴.

11.2.2. Enfermedad coronaria en pacientes que presentan enfermedad arterial periférica

11.2.2.1. Enfermedad coronaria en pacientes con estenosis de las arterias carótidas.

Un estudio realizado con 276 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico/AIT ha demostrado una tasa de estenosis coronarias (> 50%) detectadas por ATC coronaria en el 18% de los casos. La prevalencia aumentaba 4 veces cuando la estenosis carotídea era > 50%³⁸⁰. En un estudio prospectivo con 390 pacientes sometidos a ISC electivo, la angiografía coronaria sistemática identificó estenosis coronarias ≥ 70% en el 61% de los pacientes³⁸¹.

En caso de estenosis carotídea grave, la EC concomitante requiere priorización y una revascularización que depende del estado clínico del paciente y la gravedad de la enfermedad coronaria y carotídea. La revascularización carotídea debe realizarse primero únicamente cuando haya síntomas neurológicos inestables; la estenosis carotídea asintomática debe tratarse después de la revascularización coronaria.

Un ECA aleatorizó a 426 pacientes programados para EAC sin historia de EC y con electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma normales a angiografía coronaria sistemática (con posterior revascularización) o no someterse a angiografía coronaria³⁸². Se identificó EC significativa antes de la EAC en el 39% de los pacientes aleatorizados a angiografía, sin IM posoperatorio, frente al 2,9% del grupo que no se sometió a angiografía ($p = 0,01$). Es importante señalar que la ICP retrasó la EAC una media de 4 (1-8) días, sin que se produjeran eventos neurológicos ni complicaciones hemorrágicas en los pacientes con TAPD. A los 6 años, los pacientes aleatorizados a angiografía coronaria sistemática presentaron una tasa de IM más baja (el 1,4 frente al 15,7%; $p < 0,01$) y mayor supervivencia (el 95 frente al 90%; $p < 0,01$)³⁸³. Por consiguiente, se puede considerar la angiografía coronaria preoperatoria para todo paciente que se someta a EAC electiva.

11.2.2.2. Enfermedad coronaria en pacientes que se someten a cirugía vascular de las extremidades inferiores

Los pacientes que se someten a cirugía por EAEI tienen una probabilidad de que haya EC significativa concomitante en la angiografía

coronaria de un 50-60% aproximadamente³⁸⁴⁻³⁸⁶. Para estos pacientes, las cirugías aórtica y vascular mayor se consideran intervenciones de «alto riesgo» en cuanto a complicaciones cardíacas, con una tasa de MACE (IM y muerte cardíaca) esperable a los 30 días > 5%³⁸⁷. El tratamiento de la EC de pacientes que requieren cirugía vascular debe basarse en las recomendaciones de la guía ESC/ESA 2014 sobre cirugía no cardíaca³⁸⁷.

11.2.2.3. Enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores que no se someten a cirugía vascular

Un tercio de los pacientes con EAEI tienen antecedentes o signos electrocardiográficos de EC; 2 tercios de estos pacientes tienen una prueba de esfuerzo alterada y hasta un 70% presenta, al menos, enfermedad de un vaso en la angiografía coronaria^{69,388}. La prevalencia de EC es entre 2 y 4 veces superior en pacientes con EAEI que en los que no tienen EAEI. En el registro CONFIRM, la prevalencia de EC obstructiva, determinada por ATC en 7.590 pacientes con EAEI sin historia ni síntomas de cardiopatía, fue del 25%³⁸⁹. En el registro REACH, el 57% de los participantes con EAEI tenía también EC³⁹⁰. La gravedad de la EAEI está relacionada con la prevalencia de la EC concomitante; hasta un 90% de los pacientes con ECAEI también tiene EC.

No hay evidencia de que la presencia de EC tenga una influencia directa en el pronóstico de las extremidades de los pacientes con EAEI; no obstante, según el registro CONFIRM, la EC obstructiva se asoció con una tasa anual de mortalidad del 1,6 frente al 0,7% de los pacientes sin EC grave³⁸⁹.

La EC de los pacientes con EAEI puede requerir revascularización coronaria, dependiendo de la gravedad y la urgencia de los síntomas de la EAEI. La modificación de los factores de riesgo y el tratamiento médico recomendados para la EC también son válidos en la EAEI³⁹¹. El cribado sistemático de EC en los pacientes con EAEI puede ser útil para la estratificación del riesgo, ya que la morbilidad y la mortalidad son fundamentalmente de causa cardíaca. Se pueden realizar pruebas no invasivas de estrés o ATC coronaria, pero no hay evidencia de que el cribado sistemático de EC en los pacientes con EAEI mejore el pronóstico.

11.2.3. Otras localizaciones periféricas en pacientes con enfermedad arterial periférica

11.2.3.1. Estenosis de las arterias carótidas en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

La estenosis carotídea es frecuente en pacientes con EAEI (figura 8), pero no hay evidencia de que el ISC tenga impacto en el resultado clínico de las extremidades. La presencia de EC es un marcador de mal pronóstico CV³⁹². Para más información, véase el apartado 11.2.3.1. del anexo web.

11.2.3.2. Enfermedad de las arterias renales en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Aunque la EsAR suele ser un hallazgo casual en las pruebas de imagen de la EAEI, la presencia de EAR requiere una intervención específica. Hay divergencia de opiniones en cuanto a que la EAR sea un marcador de mal pronóstico CV en pacientes con EAEI^{335,393}. El único estudio que ha investigado si la EsAR puede influir en el resultado clínico de las extremidades inferiores no ha encontrado alteración pronóstica en los pacientes con EsAR concomitante³³⁵. No se puede recomendar el cribado sistemático de EsAR en pacientes con EAEI, porque el valor terapéutico del implante de *stent* en las arterias renales es cuestionable (véase la sección 9). Para más información, véase el apartado 11.2.3.2. del anexo web.

Recomendaciones sobre el cribado de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad carotídea

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Para los pacientes que se someten a EAC electiva, se puede considerar el cribado preoperatorio de EC que incluya angiografía coronaria ^{382,383}	IIb	B

EC: enfermedad coronaria; EAC: endarterectomía de la arteria carotídea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 9

Indicación de cribado de enfermedad aterosclerótica relacionada en otros territorios vasculares

Enfermedad principal	Enfermedad cribada	EC	EAEI	Carotídea	Renal
EC					
Programada para CABG			IIa ^a	I ^b / IIb ^c	D
No programada para CABG			IIb	NR	D
EAEI					
Programada para CABG		I ^d		NR	D
No programada para CABG		NR		NR	D
Estenosis carotídea					
Programada para EAC/ISC		IIb	NR		D
No programada para EAC/ISC		NR	NR		D

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; D: dudoso; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; ISC: implante de *stent* carotídeo; NR: no recomendado (no hay evidencia suficiente que respalde el cribado sistemático).

^aSobre todo cuando se planee conservar la vena para *bypass*.

^bEn pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática.

^cEn pacientes con enfermedad carotídea asintomática y: edad ≥ 70 años, EC multivaso, EAEI asociada o soplo carotídeo.

^dSe recomienda detección con ECG para todo paciente con pruebas de estrés por imagen, capacidad funcional baja y más de 2 de los siguientes factores: historia de EC, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o AIT, ERC y diabetes mellitus insulino dependiente.

©ESC 2017

12. ENFERMEDADES CARDIACAS EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Mensajes clave

- Algunas enfermedades cardíacas distintas de la EC son frecuentes en la EAP, sobre todo la insuficiencia cardíaca y la FA en los pacientes con EAEI.
- Se debe considerar el cribado de insuficiencia cardíaca para los pacientes con EAP sintomática.
- Para los pacientes con insuficiencia cardíaca, se puede considerar el cribado de EAEI. Está indicada la evaluación vascular completa de los pacientes programados para trasplante cardíaco o implante de DAI.
- Para los pacientes con EAP estable que tienen FA, la anticoagulación es prioritaria y, en la mayoría de los casos, suficiente. En caso de revascularización endovascular reciente, se debe considerar un periodo de terapia combinada (tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario) según los riesgos hemorrágico y trombótico. El periodo de terapia combinada debe ser lo más corto posible.
- Para los pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) u otras intervenciones estructurales, está indicado el cribado de EAEI y EAES.

12.1. Introducción

Las cardiopatías son frecuentes en los pacientes con EAP. La concomitancia de EAP y EC se trata en la sección 11. En este apartado se abordan los aspectos más importantes relacionados con la EAP y la concomitancia de insuficiencia cardíaca, FA o valvulopatía. La coexistencia de estas enfermedades conlleva importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas y suele requerir un abordaje multidisciplinario.

12.2. Insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica

Existen múltiples vías que relacionan la EAEI con la insuficiencia cardíaca (figura 3 del anexo web). Además de la diabetes, el tabaquismo y otros factores de riesgo, la inflamación puede ser uno de los factores comunes que llevan a insuficiencia cardíaca a los pacientes con EAP³⁹⁴. La información sobre la coexistencia de las 2 enfermedades se limita, en general, a los pacientes con insuficiencia cardíaca y EAEI.

La EAEI se asocia con riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca por esa causa. Suele asociarse con aterosclerosis franca y EC que después puede causar insuficiencia cardíaca⁵³. Además, la mayor rigidez aórtica aumenta la poscarga del VI y la presión de pulso elevada empeora el flujo coronario, que produce hipertensión, hipertrofia del VI, disfunción diastólica y finalmente insuficiencia cardíaca^{395,396}. Además, la implicación de la musculatura esquelética y el desacondicionamiento en la EAEI pueden aumentar la gravedad de la insuficiencia cardíaca^{397,398}. Por otra parte, la limitación funcional debida a la insuficiencia cardíaca puede enmascarar los síntomas de la EAEI, lo que puede conducir a que se subestime el número de pacientes que tienen ambas afecciones.

12.2.1. Epidemiología

En conjunto, la disfunción del VI y la insuficiencia cardíaca son más comunes en los pacientes con EAP. La evidencia que se presenta se basa sobre todo en pacientes con EAEI. Véase el apartado 12.2.1 del anexo web.

12.2.2. Insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad arterial periférica

A pesar de la alta prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con EAP, los datos de resultados en este grupo

son muy escasos. Es muy probable que esta combinación se asocie con un aumento de la morbimortalidad CV. Puede ser útil la evaluación de la función del VI en los pacientes con EAP para una estratificación del riesgo de eventos CV futuros y un tratamiento general de las enfermedades CV más adecuado³⁹⁹. Esto es especialmente importante cuando se prevea una intervención vascular de riesgo intermedio o alto³⁸⁷. La evaluación primaria debe incluir la historia médica, exploración física y ECG de reposo. Si hay alguna anomalía que indique insuficiencia cardíaca, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) o una determinación de péptidos natriuréticos⁴⁰⁰. Los péptidos natriuréticos son especialmente útiles en pacientes con mala ventana ecocardiográfica o que sufran disfunción diastólica⁴⁰¹. En los pacientes con EAEI, la insuficiencia cardíaca puede tener relación con permeabilidad reducida tras el tratamiento endovascular⁴⁰². Para los pacientes con claudicación, se puede proponer ETT y péptidos natriuréticos incluso cuando no se prevea su revascularización.

12.2.3. Enfermedad arterial periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los estudios observacionales y los metanálisis concuerdan en demostrar que la presencia de EAEI en pacientes con insuficiencia renal es un predictor independiente de hospitalizaciones y mortalidad^{376-379,403}. En el estudio HF-ACTION, se ha descrito EAEI en un ~7% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del VI < 35%; la EAEI se asoció con riesgo aumentado de hospitalización y mortalidad por todas las causas (HR = 1,31; p = 0,011)³⁷⁶. Otros estudios han descrito un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca progresiva (HR = 1,35; p = 0,03), mortalidad por todas las causas (HR = 1,36; p < 0,001)⁴⁰⁴ y mortalidad CV (HR = 1,31; p = 0,02)⁴⁰⁵. Entre los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca, las prevalencias de EAEI subclínica (ITB ≥ 0,90) y sintomática fueron del 19 y el 7% respectivamente, y se asoció con un aumento de la mortalidad cardíaca y por todas las causas³⁷⁸. Por lo tanto, se puede considerar el cribado de EAP en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Por último, el edema agudo de pulmón puede deberse a una estenosis grave de las arterias renales (véase el apartado 9.2). Por consiguiente, se puede considerar para los pacientes con esta enfermedad la realización de pruebas de estenosis de las arterias renales.

12.3. Enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular

12.3.1. Consideraciones generales

La edad avanzada es un importante factor de riesgo de FA⁴⁰⁶ y EAP; por lo tanto, es esperable hallar a menudo coexistencia de ambas enfermedades. En un análisis del *Cardiovascular Health Study*, la EAEI se asoció con mayor riesgo de FA (HR = 1,52; p < 0,01)⁴⁰⁷.

A pesar de la gran variabilidad de la PA debida a la variabilidad del volumen sistólico de latido a latido, el ITB es un método fiable para detectar una EAEI no diagnosticada en pacientes con FA⁴⁰⁸. En los pacientes con FA que reciben tratamiento anticoagulante, se ha demostrado que un ITB anómalo es predictor independiente de mortalidad por todas las causas y complicaciones hemorrágicas mayores⁴⁰⁹.

Entre 41.882 pacientes hospitalizados por EAEI, la prevalencia de FA fue del 13%⁴⁰⁶. Los pacientes con FA tendían a ser de más edad, más hipertensos y con más frecuencia mujeres y tenían más diabetes, ERC, EC o insuficiencia cardíaca que los pacientes en ritmo sinusal. En general, la EAEI es más grave en los pacientes con FA, según la clasificación Rutherford. Las complicaciones durante el ingreso, como insuficiencia renal, IM, accidente cerebrovascular,

infección o muerte, se produjeron con más frecuencia cuando había FA. En otros estudios, la FA asociada con EAEI resultó predictor independiente de accidente cerebrovascular, amputación y muerte^{410,411}. En el registro REACH, tenía FA el 10% de los pacientes con EAEI⁸⁴. Comparados con los pacientes sin FA, tanto la mortalidad CV a los 2 años como la mortalidad por todas las causas eran más altas (respectivamente el 7,7 y el 5,6% frente al 2,5 y el 1,6%; en ambos casos, p < 0,001). Los pacientes con FA también presentaban mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, angina inestable y sangrado grave.

12.3.2. Tratamiento antitrombótico para pacientes con fibrilación auricular

Excepto en el caso de implante de *stent* reciente, los pacientes con EAP y FA deben recibir tratamiento con ACO solos. Véase el apartado 5.3.

12.4. Enfermedad arterial periférica y valvulopatías

La EAP es frecuente en pacientes con valvulopatía, sobre todo los ancianos con estenosis aórtica sintomática. La EAEI se detecta a partir de los índices usados para predecir los resultados de la cirugía cardíaca⁴¹². En pacientes con estenosis aórtica sintomática no aptos para sustitución valvular quirúrgica, la prevalencia de EAEI puede llegar al 40%⁴¹³⁻⁴¹⁵. A menudo coexiste con otras manifestaciones de aterosclerosis sistémica, como la EC y la enfermedad cerebrovascular. Esto tiene un claro impacto en el tratamiento del paciente en cuanto al momento de la revascularización coronaria, cuando sea necesaria³⁶⁶, y el sitio de acceso vascular en caso de implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI)⁴¹⁶. Explorar sistemáticamente la aorta, lo que incluye todas las arterias periféricas mayores, por TC se ha convertido en el método estándar de tratamiento para los pacientes candidatos a TAVI.

12.5. Enfermedad arterial periférica y lugar de acceso vascular para las intervenciones cardíacas

La evaluación del paciente para establecer la presencia de EAEI y EAES es fundamental para elegir el lugar de acceso en pacientes candidatos a TAVI; su diagnóstico tiene un gran impacto en el resultado clínico del TAVI, debido a que se asocia con una tasa de complicaciones perintervención y posintervención^{417,418}. La presencia de EAEI o EAES es un predictor independiente de mortalidad tras TAVI tanto con acceso percutáneo como con el quirúrgico, independientemente de la ocurrencia de complicaciones vasculares^{417,419}. El uso de dispositivos de perfil bajo para TAVI y lugares de acceso alternativos, como el acceso directo por la aorta, la carótida o la subclavia, también pueden reducir las complicaciones vasculares.

La isquemia aguda de las extremidades es una posible complicación de la inserción de un balón de contrapulsación intraaórtico en el contexto de *shock* cardiogénico o en la profilaxis del síndrome de bajo gasto cardíaco. La EAEI es uno de los principales factores de riesgo de isquemia aguda de las extremidades, y el implante de un *stent* iliaco preliminar con dispositivos sin introductor puede evitar este tipo de complicaciones⁴²⁰. Estas complicaciones también son frecuentes en portadores de dispositivos de asistencia del VI, para quienes los introductores suelen ser de mayor tamaño, lo que resulta en una mayor mortalidad a los 30 días de los pacientes con EAEI⁴²¹. El riesgo añadido de la EAEI subyacente no se ha establecido de manera clara en este contexto particular y es preciso realizar más estudios. Estos pacientes suelen necesitar revascularización de las extremidades inferiores y cierre vascular quirúrgico cuando se extraen los dispositivos de asistencia del VI.

Recomendaciones sobre el tratamiento de las enfermedades cardíacas asociadas con enfermedad arterial periférica

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
<i>EAP e insuficiencia cardíaca</i>		
Está indicada la evaluación vascular completa de todo paciente considerado para trasplante cardíaco o implante de dispositivo de asistencia	I	C
Para los pacientes con EAP sintomática, se debe considerar el cribado de insuficiencia cardíaca con ETT o determinación de péptidos natriuréticos	IIa	C
Se puede considerar el cribado de EAEI en pacientes con insuficiencia cardíaca	IIb	C
Se pueden considerar pruebas de detección de enfermedad de las arterias renales para los pacientes con edema agudo de pulmón	IIb	C
<i>EAP y fibrilación auricular^c</i>		
Para los pacientes con EAEI y fibrilación auricular, la anticoagulación oral ⁸³ :		
• Está recomendada cuando el índice CHA ₂ DS ₂ -VASC sea ≥ 2	I	A
• Se debe considerar para los demás pacientes	IIa	B
<i>EAP y valvulopatías</i>		
Está indicado cribar de EAEI y EAES a los pacientes que se someten a TAVI u otras intervenciones estructurales que requieran un acceso arterial	I	C

CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o AIT (2 puntos), enfermedad vascular, edad 65-74, sexo; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAES: enfermedad arterial de las extremidades superiores; EAP: enfermedad arterial periférica; ETT: ecocardiografía transtorácica; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara más detalles, véase la sección 5.

13. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Los cambios rápidos en las técnicas terapéuticas generan una situación en que la práctica clínica tiende a seguir los desarrollos tecnológicos antes de que haya evidencia procedente de ECA. Además, los ECA

suelen producir resultados conflictivos debido a la evolución técnica. A esto se añade el hecho de que la EAP puede afectar a múltiples localizaciones, lo cual genera un gran número de contextos clínicos que estudiar. Todos estos aspectos contribuyen al amplio espectro de lagunas en la evidencia; en la tabla 10 se resumen algunas de las más relevantes.

Tabla 10

Principales lagunas en la evidencia sobre el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial periférica

<i>Epidemiología</i>
Hay muy pocos datos sobre la epidemiología de la EAP en Europa
La EAP en las mujeres implica desafíos importantes. Este grupo ha estado infrarrepresentado en los estudios de investigación. Por lo tanto, es importante reconocer que existen lagunas relacionadas con el sexo en aspectos del diagnóstico y el tratamiento de las mujeres con EAP
<i>Enfermedad de las arterias carótidas</i>
Es necesario poner a prueba en ECA los beneficios de los nuevos fármacos antiagregantes en el tratamiento de la enfermedad carotídea asintomática
Es necesario un sistema de puntuación multifactorial y estandarizado para estratificar el riesgo de accidente cerebrovascular de los pacientes con estenosis carotídea asintomática, con el fin de determinar el subgrupo de pacientes que puede beneficiarse de revascularización además del tratamiento médico óptimo
La eficacia de los dispositivos de protección contra embolias durante el ISC no se ha estudiado adecuadamente en ECA con la suficiente potencia, y la evidencia disponible es contradictoria
No está bien establecida la duración óptima del tratamiento antiagregante doble después del ISC
Se debe definir e investigar el momento adecuado de la revascularización carotídea en la fase aguda de un accidente cerebrovascular tras la trombólisis/trombectomía intracerebral
<i>Enfermedad de las arterias vertebrales</i>
Casi no se dispone de datos sobre la comparación entre la revascularización quirúrgica y la endovascular en pacientes sintomáticos
<i>Enfermedad arterial de las extremidades superiores</i>
Se conoce muy poco sobre el curso natural de la enfermedad arterial de las extremidades superiores
Casi no hay datos sobre el beneficio clínico a largo plazo de la revascularización (y la estrategia óptima) de la estenosis/oclusión sintomática de la arteria subclavia
Se desconoce la duración óptima del TAPD tras el implante de <i>stent</i> en la arteria subclavia
<i>Enfermedad arterial mesentérica</i>
Es necesario investigar el beneficio potencial de la revascularización profiláctica de la enfermedad arterial mesentérica asintomática que afecta a múltiples vasos
En el caso de la enfermedad arterial mesentérica sintomática, no hay datos sobre el beneficio potencial de los <i>stents</i> metálicos frente a los farmacoactivos
Se desconoce la duración óptima del TAPD tras el implante de un <i>stent</i> mesentérico
<i>Enfermedad de las arterias renales</i>
No se ha demostrado en ECA el papel del <i>stent</i> en las arterias renales de pacientes con edema agudo de pulmón
No se ha definido el tratamiento adecuado para la reestenosis del <i>stent</i> en las arterias renales
Sería necesario estratificar el riesgo para saber si algún subgrupo de pacientes con EsAR puede beneficiarse de la revascularización renal. Se desconoce la duración óptima del TAPD en caso de implante de <i>stent</i> en las arterias renales

Continúa

Tabla 10

Principales lagunas en la evidencia sobre el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial periférica (continuación)

<i>Enfermedad arterial de las extremidades inferiores</i>		
Es necesario establecer el papel de los <i>stents</i> farmacoactivos y los balones liberadores de fármacos en las intervenciones de la arteria femoral superficial y las intervenciones por debajo de la arteria poplítea		
Se tiene que investigar el tratamiento óptimo de la estenosis de la arteria poplítea		
Los estudios clínicos sobre <i>stents</i> autoexpandibles, balones liberadores de fármacos y <i>stents</i> farmacoactivos en las intervenciones por debajo de la rodilla de los pacientes con ICAEI deben incluir variables como la supervivencia sin amputación, la curación de las heridas y la calidad de vida, además de los resultados de permeabilidad estándares		
Se debe investigar la duración óptima del TAPD después del implante de <i>stent</i> en pacientes con ICAEI, así como su beneficio a largo plazo		
Sigue sin demostrarse el significado del concepto de angiosoma para decidir la modalidad de revascularización para los pacientes con ICAEI		
Es necesario desarrollar registros europeos de pacientes con EAEI para evaluar de modo más realista los resultados clínicos y las formas de tratamiento		
Es necesario validar los sistemas de clasificación mejorados para la ICAEI que incorporan heridas, isquemia e infección del pie, como la clasificación Wiffl		
<i>Enfermedad arterial de múltiples sitios</i>		
Es necesario investigar si la detección de otras localizaciones de aterosclerosis (p. ej., EC) en pacientes con EAP puede mejorar los resultados clínicos		
<i>Enfermedades cardíacas en pacientes con EAP</i>		
Es necesario investigar el impacto de cribar y tratar la insuficiencia cardíaca en pacientes con EAP y cómo afecta a sus resultados clínicos		
Es necesario realizar ECA específicos sobre la estrategia antitrombótica óptima para los pacientes con fibrilación auricular y EAP		

EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECA: estudio clínico aleatorizado; EsAR: estenosis de las arterias renales; ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores; ISC: implante de *stent* carotídeo; TAPD: tratamiento antiagregante doble.

14. MENSAJES DE LA GUÍA SOBRE QUÉ SE DEBE HACER Y QUÉ NO SE DEBE HACER

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Recomendaciones generales sobre el tratamiento de los pacientes con EAP</i>		
Se recomienda que en los hospitales se cree un equipo vascular multidisciplinario que tome las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con EAP	I	C
Se recomienda poner en práctica iniciativas que mejoren la conciencia médica y pública de la EAP, sobre todo la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial de las extremidades inferiores	I	C
<i>Recomendaciones para pacientes con EAP: tratamiento médico óptimo</i>		
Se recomienda abandonar el tabaco a todo paciente con EAP	I	B
Se recomienda una dieta saludable y ejercicio a todo paciente con EAP	I	C
Las estatinas están recomendadas para todo paciente con EAP	I	A
Se recomienda una reducción del LDL de los pacientes con EAP a < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) o ≥ 50% cuando el valor basal sea 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl)	I	C
Para los pacientes diabéticos con EAP, está recomendado el control glucémico estricto	I	C
Se recomienda el tratamiento antiagregante para los pacientes con EAP sintomática	I	C ^c
Se recomienda reducir la presión arterial de los pacientes con EAP e hipertensión a < 140/90 mmHg	I	A
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de los pacientes con EAP</i>		
Para los pacientes con estenosis sintomática de las arterias carótidas, se recomienda TAPU a largo plazo	I	A
Se recomienda tratamiento antiagregante doble con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante al menos 1 mes después de un ISC	I	B
Se recomienda TAPU a largo plazo para los pacientes sintomáticos	I	A
Se recomienda TAPU a largo plazo para todo paciente sometido a revascularización	I	C
Se recomienda TAPU después de la cirugía de <i>bypass</i> infrainguinal	I	A
Debido a que no se ha probado beneficio, el tratamiento antiagregante no se debe indicar sistemáticamente a los pacientes con EAEI sintomática sola ^d	III	A
Para los pacientes con EAP y FA, se recomienda ACO cuando el índice CHA ₂ DS ₂ -VASc sea ≥ 2	I	A
<i>Recomendaciones sobre pruebas de imagen de las arterias carótidas extracraneales</i>		
Se recomiendan la ED (como prueba de imagen de primera línea), la ATC o la ARM para evaluar la extensión y la gravedad de la estenosis de las arterias carótidas extracraneales	I	B
Cuando se considere el ISC, se recomienda hacer ARM o ATC después del estudio por ED para evaluar el arco aórtico, así como la circulación extracraneal e intracraneal	I	B
Cuando se considere EAC, se recomienda que el cálculo de la estenosis por ED se corrobore por ARM o ATC (o nueva ED por un equipo vascular experto)	I	B
<i>Recomendaciones sobre la revascularización de pacientes con enfermedad carotídea sintomática^e</i>		
Se recomienda la EAC para los pacientes sintomáticos con estenosis carotídea del 70-99%, siempre que la tasa documentada de muerte/accidente cerebrovascular asociada con el procedimiento sea < 6%	I	A
Cuando se decida revascularizar a pacientes con estenosis carotídea sintomática del 50-99%, se recomienda llevarlo a cabo lo antes posible, preferiblemente en los primeros 14 días desde el inicio de los síntomas	I	A
No se recomienda la revascularización de pacientes con estenosis carotídea < 50%	III	A

Continúa

<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la estenosis de las arterias vertebrales</i>		
No está indicada la revascularización de la estenosis asintomática de las arterias vertebrales, independientemente de su gravedad	III	C
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la isquemia mesentérica aguda</i>		
Se recomienda la ATC urgente para los pacientes con sospecha de isquemia mesentérica aguda	I	C
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad arterial mesentérica crónica</i>		
Se recomienda la ED como prueba de primera línea para los pacientes con sospecha de IMC	I	C
Se recomienda la revascularización de los pacientes con IMC multivaso sintomática	I	C
No está recomendado retrasar la revascularización para mejorar el estado nutricional de los pacientes con IMC multivaso sintomática	III	C
<i>Recomendaciones sobre las estrategias diagnósticas en la EAR</i>		
La ED (prueba de imagen de primera línea), la ATC ^c y la ARM ^s son modalidades de imagen recomendadas para establecer el diagnóstico de EAR	I	B
La escintigrafía renal, las determinaciones de renina plasmática antes y después de la provocación con IECA y las determinaciones de renina venosa no están recomendadas para el cribado de EAR aterosclerótica	III	C
<i>Recomendaciones sobre las estrategias terapéuticas en la EAR</i>		
Los IECA/ARA-II están recomendados para el tratamiento de la hipertensión asociada con estenosis unilateral de las arterias renales	I	B
Los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores beta y los diuréticos están recomendados para el tratamiento de la hipertensión asociada con la EAR	I	C
No se recomienda la revascularización sistemática de las estenosis de las arterias renales secundarias a aterosclerosis	III	A
<i>Recomendaciones sobre la determinación del ITB</i>		
La determinación del ITB está indicada como prueba no invasiva de primera línea en la detección y el diagnóstico de la EAEI	I	C
En caso de arterias del tobillo no compresibles o ITB > 1,40, están indicados métodos alternativos, como el índice dedo gordo del pie-brazo, el análisis Doppler de la onda de flujo o el registro del volumen de pulso	I	C
<i>Recomendaciones sobre las pruebas de imagen para los pacientes con EAEI</i>		
Está indicada la ED como método de imagen de primera línea para confirmar las lesiones de la EAEI	I	C
Están indicadas la ED, la ATC o la ARM para la caracterización anatómica de las lesiones de la EAEI y para guiar la estrategia óptima de revascularización	I	C
Los datos anatómicos de las pruebas de imagen se deben analizar siempre conjuntamente con los síntomas y las pruebas hemodinámicas antes de la decisión terapéutica	I	C
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con claudicación intermitente</i>		
Además de la prevención general, las estatinas están indicadas para mejorar la distancia de deambulación	I	A
Para los pacientes con claudicación intermitente, se recomienda el ejercicio supervisado	I	A
Para los pacientes con claudicación intermitente, se recomienda el ejercicio no supervisado cuando los programas de ejercicio supervisado no estén disponibles o no sean factibles	I	C
<i>Recomendaciones sobre revascularización de las lesiones oclusivas aortoiliacas^b</i>		
Se recomienda primero la estrategia endovascular para las lesiones oclusivas cortas (< 5 cm)	I	C
<i>Recomendaciones sobre revascularización de las lesiones oclusivas femoropoplíteas^c</i>		
Se recomienda primero la estrategia endovascular para las lesiones oclusivas cortas (< 25 cm)	I	C
Para los pacientes que no tengan riesgo quirúrgico alto, está indicada la cirugía de <i>bypass</i> de lesiones largas (≥ 25 cm) de la arteria femoral superficial cuando haya vena autóloga y la esperanza de vida sea > 2 años	I	B
La vena safena autóloga es el conducto de elección para el <i>bypass</i> femoropoplíteo	I	A
<i>Recomendaciones sobre revascularización de las lesiones oclusivas infrapoplíteas</i>		
En caso de ICAEI, está indicada la revascularización infrapoplíteica para salvar la extremidad	I	C
Para la revascularización de las arterias infrapoplíteas, está indicado el <i>bypass</i> con injerto de vena safena mayor	I	A
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la ICAEI</i>		
Es imprescindible reconocer precozmente la pérdida tisular o la infección y derivar al paciente al equipo vascular para salvar la extremidad	I	C
Está indicada la evaluación del riesgo de amputación de los pacientes con ICAEI	I	C
Se recomienda un control glucémico estricto para los pacientes diabéticos con ICAEI	I	C
La revascularización está indicada siempre que sea técnicamente factible para salvar la extremidad	I	B
No están indicados el tratamiento con células madre ni la genoterapia para los pacientes con ICAEI	III	B
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con isquemia aguda de las extremidades inferiores</i>		
Está indicada la revascularización urgente ^d en caso de déficit neurológico	I	C
En ausencia de déficit neurológico, está indicada la revascularización en las primeras horas tras la prueba de imagen inicial y un juicio individualizado	I	C
Está indicado iniciar el tratamiento con heparina y analgésicos lo antes posible	I	C
<i>Recomendaciones sobre el cribado de enfermedad carotídea en pacientes que se someten a CABG</i>		
Para los pacientes que se someten a CABG, se recomienda la ED cuando haya historia reciente (últimos 6 meses) de AIT/accidente cerebrovascular	I	B
No está indicado el cribado de estenosis carotídea en pacientes que requieren CABG urgente y no tienen historia reciente de accidente cerebrovascular/AIT	III	C

Recomendaciones sobre el tratamiento de la estenosis carotídea en pacientes que se someten a CABG		
Se recomienda individualizar la indicación de revascularización carotídea (y el método y el momento para llevarla a cabo) después de discutirla en un equipo multidisciplinario que tenga un neurólogo	I	C
Para los pacientes programados para CABG con historia reciente (últimos 6 meses) de AIT/accidente cerebrovascular, no se recomienda la revascularización carotídea cuando la estenosis sea < 50%	III	C
Para los pacientes neurológicamente asintomáticos programados para CABG, no se recomienda la revascularización carotídea profiláctica sistemática cuando la estenosis sea del 70-99%	III	B
Recomendaciones sobre la detección y el tratamiento de la EAEI y la EC concomitantes		
Se recomienda el acceso radial como primera opción para la angiografía/intervención coronaria en pacientes con EAEI	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de las enfermedades cardíacas asociadas con EAP		
Está indicada la evaluación vascular completa de todo paciente considerado para trasplante cardíaco o implante de dispositivos de asistencia ventricular	I	C
Para los pacientes con EAEI y fibrilación auricular, se recomienda ACO cuando el índice CHA ₂ DS ₂ -VASC sea ≥ 2	I	A
Está indicado cribar de EAEI y EAES a los pacientes que se someten a TAVI u otras intervenciones estructurales que requieran acceso arterial	I	C

ACO: anticoagulación oral; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: angiografía por resonancia magnética; ATC: angiografía por tomografía computarizada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; EAES: enfermedad arterial de las extremidades superiores; EAP: enfermedad arterial periférica; EAR: enfermedad arterial renal; ED: ecografía dúplex; FA: fibrilación auricular; ICAEI: isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: isquemia mesentérica crónica; ISC: implante de *stent* carotídeo; ITB: índice tobillo-brazo; TAPU: tratamiento antiagregante único; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TFG_e: tasa de filtrado glomerular estimada.

El índice CHA₂DS₂-VASC se calcula de la siguiente forma: historia de insuficiencia cardíaca congestiva (1 punto), hipertensión (1 punto), edad > 75 años (2 puntos), diabetes mellitus (1 punto), accidente cerebrovascular o AIT o historia de tromboembolia arterial (1 punto), historia de enfermedad vascular (1 punto), edad 65-74 años (1 punto), sexo (1 punto para el sexo femenino).

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cNo hay evidencia para todas las localizaciones. Cuando se dispone de evidencia, las recomendaciones específicas sobre la localización vascular se presentan en el apartado correspondiente.

^dSin otra enfermedad cardiovascular que requiera tratamiento antiagregante (p. ej., enfermedad coronaria o enfermedad de múltiples sitios).

^eAccidente cerebrovascular o AIT en los últimos 6 meses.

^fCuando la TFG_e sea ≥ 60 ml/min.

^gCuando la TFG_e sea ≥ 30 ml/min.

^hEstas recomendaciones se aplican a pacientes con claudicación intermitente e isquemia de las extremidades inferiores crónica y grave.

ⁱEn ese caso, las pruebas de imagen no deben retrasar la intervención.

15. ANEXO WEB Y DOCUMENTOS COMPLEMENTARIOS

Todas las figuras y tablas del anexo web se encuentran disponibles online en *European Heart Journal* y también a través de la página web de la ESC: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>.

Las preguntas y respuestas del documento complementario de esta guía pueden consultarse a través del mismo enlace.

TABLA DE CONTENIDOS

3. Sección 3 del anexo web: Epidemiología y factores de riesgo.....	43
3.1. Epidemiología	43
3.1.1. Enfermedad de las arterias carótidas	43
3.1.2. Enfermedad arterial de las extremidades superiores...	43
3.1.3. Enfermedad de las arterias mesentéricas	43
3.1.4. Enfermedad de las arterias renales	43
3.1.5. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores.....	43
3.2. Factores de riesgo	43
3.2.1. Tabaquismo	43
3.2.2. Hipertensión	44
3.2.3. Dislipemia	44
3.2.4. Diabetes	44
3.2.5. Otros factores de riesgo	44
4. Sección 4 del anexo web: Aspectos generales.....	44
4.1.1. Historia clínica	44
4.1.2. Evaluación clínica.....	45
4.1.3. Pruebas de laboratorio.....	45

5. Sección 5 del anexo web: Fármacos antitrombóticos en la enfermedad arterial periférica.....	45
5.4. Tratamiento antitrombótico tras la terapia endovascular en otros territorios	45
6. Sección 6 del anexo web: Enfermedad de las arterias extracraneales carótidas y vertebrales	45
6.1.1. Definición y etiología del accidente cerebrovascular	45
6.2.1. Definición e historia natural de la enfermedad de las arterias vertebrales.....	48
7. Sección 7 del anexo web: Enfermedad arterial de las extremidades superiores.....	48
7.1. Definición y presentación clínica	48
7.2. Historia natural.....	48
7.3. Evaluación clínica	49
8. Sección 8 del anexo web: Enfermedad de las arterias mesentéricas	49
9. Sección 9 del anexo web: Enfermedad de las arterias renales	49
9.3. Historia natural	49
9.4. Estrategia diagnóstica	49
Índice de resistencia renal.....	49
10. Sección 10 del anexo web: Enfermedad arterial de las extremidades inferiores	51
10.2.4. Otras pruebas.....	51
10.4. Opciones de revascularización: aspectos generales.....	51
10.5.2. Farmacoterapia para disminuir el deterioro de la marcha.....	52
10.6.1. Gravedad y estratificación del riesgo de la isquemia crónica de las extremidades con riesgo de amputación: la clasificación Wifl.....	52

10.6.3. Estimulación de la médula espinal	52
10.6.4. Tratamiento con células madre y genoterapia	52
10.8. Síndrome del dedo azul	53
11. Sección 11 del anexo web: Enfermedad arterial de múltiples sitios	53
12. Sección 12 del anexo web: Enfermedades cardíacas en la enfermedad arterial periférica	55
12.2. Insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica	55
12.2.1. Epidemiología	55
Bibliografía del anexo web	56

3. SECCIÓN 3 DEL ANEXO WEB: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

3.1. Epidemiología

3.1.1. Enfermedad de las arterias carótidas

Según los resultados de un metanálisis¹, la prevalencia agrupada de estenosis de las arterias carótidas de moderada a grave ($\geq 50\%$) fue del 4,2%. En varones de menos de 70 años, esta prevalencia fue del 4,8 frente al 2,2% de las mujeres. En pacientes de más de 70 años, la prevalencia llegó a un 12,5% de los varones y al 6,9% de las mujeres. Otro estudio que ha incluido a más de 3,6 millones de participantes en Estados Unidos (el 36% varones; media de edad, 64 años) ha detectado estenosis carotídea de moderada a grave en el 3,9% de los casos². La enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAEI) se asoció con mayor probabilidad de estenosis carotídea, hallada en el 19 y el 3% de los individuos con y sin EAEI respectivamente.

3.1.2. Enfermedad arterial de las extremidades superiores

La aterosclerosis raramente afecta a las arterias de las extremidades superiores, excepto las arterias subclavas. La epidemiología de la estenosis de la subclavia se basa sobre todo en la existencia de una diferencia de presión arterial sistólica (PAS) entre uno y otro brazo > 10 -15 mmHg, aunque esta definición es poco sensible (50%) comparada con la angiografía³, pese a ser muy específica (90%). Según esta definición, la prevalencia de la estenosis subclavia se estima en torno al 2% de la población general y aumenta hasta el 9% cuando hay EAEI concomitante⁴.

3.1.3. Enfermedad de las arterias mesentéricas

La enfermedad mesentérica sintomática crónica es rara en la práctica clínica, y a menudo no se diagnostica. Es la causa de solo el 5% de todos los casos de eventos isquémicos intestinales. La prevalencia de la enfermedad asintomática de las arterias mesentéricas apenas se ha investigado. De los 553 participantes de más de 65 años del *Cardiovascular Health Study*, el 15% tenía estenosis grave del tronco celiaco detectada por ecografía dúplex (ED); solo el 0,9% presentaba estenosis grave de la arteria mesentérica superior y el 1,3%, estenosis en ambas localizaciones⁵. No todas las lesiones se deben a aterosclerosis. Cuando hay enfermedad aterosclerótica en otras localizaciones, la enfermedad de las arterias mesentéricas puede ser relativamente frecuente. En una serie de pacientes sometidos a cateterización cardíaca sistemática, la prevalencia de la enfermedad arterial mesentérica fue del 14%, incluidos el 11% del tronco celiaco y el 3% de la arteria mesentérica superior⁶, mientras que, de los pacientes con EAEI, el 27% tenía una estenosis $\geq 50\%$ en una de las arterias mesentéricas⁷.

3.1.4. Enfermedad de las arterias renales

En el *Cardiovascular Health Study*, la ED detectó estenosis de las arterias renales (EsAR) $\geq 60\%$ en el 9,1% de los varones y el 5,5% de

las mujeres⁸. Entre 450 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco por sospecha de enfermedad coronaria (EC), la prevalencia de enfermedad de las arterias renales (EAR) en los que tenían EC fue un 7,7% más alta que en los que no la tenían (el 9,9 frente al 4,1%) y más frecuente a medida que aumentaba el número de coronarias afectadas⁶.

3.1.5. Enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Aproximadamente 202 millones de personas en todo el mundo tienen EAEI, y casi 40 millones de ellas viven en Europa⁹. La EAEI suele aparecer después de los 50 años y tiene un crecimiento exponencial a partir de los 65. La tasa de enfermedad alcanza el 20%, aproximadamente, a los 80 años. En países de renta elevada, la EAEI, sobre todo en su forma asintomática, es más frecuente en varones, aunque la diferencia se va reduciendo en las personas mayores. En países de renta media y baja, la prevalencia es más alta en mujeres que en varones⁹. En un estudio de cohorte no seleccionada de 6.880 pacientes de más de 65 años seguidos en un centro de atención primaria en Alemania, la prevalencia de EAEI, definida por un índice tobillo-brazo (ITB) $< 0,90$, fue del 18%; solo 1 de cada 10 casos tenía claudicación intermitente (CI) típica¹⁰. No obstante, en la mayoría de los estudios, la proporción de EAEI sintomática está entre 1:3 y 1:5 de todos los casos de EAEI. En varones daneses de 65-74 años, la prevalencia de EAEI fue del 10%, de los que un tercio tenía síntomas de CI¹¹. De igual manera, en una población sueca de 60-90 años, la prevalencia de EAEI fue del 18% y la de CI, del 7%¹². La prevalencia de isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores (ICAEI) es baja (0,4%), con una incidencia anual estimada en 500-1.000 casos nuevos por millón, más alta en diabéticos. La incidencia anual de amputación mayor está entre 120 y 500 por millón, distribuida de modo similar entre amputaciones por encima y por debajo de la rodilla¹³. El número total de personas con EAEI se está disparando, con un aumento del 23% en la última década debido al crecimiento de la población total, el envejecimiento general, el aumento de la incidencia de diabetes en todo el mundo y del tabaquismo en los países de rentas baja y media⁹. Los datos sobre la incidencia de EAEI en Europa son escasos: a la edad de 60 años, las tasas anuales de incidencia de CI en varones varían desde el 0,2% en Islandia al 1% en Israel¹⁴. En los Países Bajos, la incidencia general de la EAEI asintomática después de un seguimiento de 7,2 años fue de 9,9/1.000 personas-año en riesgo, 7,8 varones y 12,4 mujeres. En el caso de la EAEI sintomática, la incidencia total fue de 1,0 (0,4 varones y 1,8 mujeres)¹⁵. La carga total de la EAEI es considerable. En 2010, los años de vida perdidos por EAEI se estimaron en 31,7, 15,1 y 3,7 años cada 100.000 habitantes en Europa occidental, central y oriental respectivamente¹⁶. La mortalidad por EAEI en Europa aumentó entre 1990 y 2010, y en 2010 alcanzó a 3,5/100.000 personas en Europa occidental. Estos números se refieren a la mortalidad directamente relacionada con la EAEI; hay que tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes mueren por complicaciones relacionadas con la EC y los accidentes cerebrovasculares (ACV).

3.2. Factores de riesgo

3.2.1. Tabaquismo

El tabaquismo se asocia con enfermedad arterial periférica (EAP), y el riesgo aumenta con la intensidad del hábito. No hay muchos datos sobre la asociación entre tabaquismo y enfermedad de las arterias carótidas, pero hay una asociación débil aunque significativa. El tabaquismo se ha asociado de manera independiente con la enfermedad arterial carotídea en una cohorte poblacional de varones mayores de 65 años (*odds ratio* [OR] = 1,70)¹⁷. En ese estudio, el 5% de los fumadores tenían una estenosis carotídea significativa ($> 50\%$). En un análisis de datos agrupados de 4 estudios poblacionales, el consumo de tabaco resultó predictor independiente de estenosis carotídeas $> 50\%$ (OR = 2,3) y $> 70\%$ (OR = 3)¹⁸. La exposición infantil al tabaquismo de

los padres se ha asociado con riesgo aumentado de enfermedad de las arterias carótidas en la vida adulta¹⁹. El tabaquismo también se asocia con la progresión de las placas carotídeas²⁹, y la endarterectomía de la arteria carótida (EAC) se debe practicar a los fumadores una media de 7 años antes²¹. Tanto el tabaquismo presente como el pasado se asocian con mayor prevalencia de estenosis subclavia⁴. Fumar también se asocia con aumento del riesgo de EAR, tanto aterosclerótica como por displasia fibromuscular^{22,23}. El tabaquismo es un factor de riesgo de EAEI particularmente robusto¹⁴, con una fracción atribuible del 44%²⁴. La asociación entre EAEI y tabaquismo persiste tras abandonar el hábito, aunque disminuye considerablemente después de 10 años sin fumar²⁴.

3.2.2. Hipertensión

La hipertensión se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad carotídea en varones y mujeres²⁵⁻²⁷. En el caso de la enfermedad arterial de las extremidades superiores (EAES), se han encontrado asociaciones significativas tanto con la edad como con la PAS⁴. La EAR se asocia con la preexistencia de presión arterial alta²⁸. La hipertensión se asocia con mayor prevalencia de EAEI, con OR obtenidas en estudios epidemiológicos de gran tamaño de 1,32-2,20^{14,29}. Aunque el riesgo relativo asociado con la hipertensión puede ser pequeño, su alta prevalencia, sobre todo en pacientes ancianos, hace que contribuya de manera significativa a la carga total de EAEI en la población. En varones hipertensos de 40-79 años, la *hazard ratio* (HR) de EAEI incidente es 2,42²⁴. Según un análisis realizado a partir de 4,2 millones de personas y 44.329 eventos de EAEI, un aumento de la PAS de 20 mmHg se asocia con un aumento del riesgo de EAEI del 63%³⁰. En un estudio poblacional prospectivo con 92.728 sujetos, la hipertensión fue el más importante predictor de la incidencia y el pronóstico de todas las formas agudas de EAP, incluidas la isquemia mesentérica aguda, la isquemia aguda de las extremidades inferiores y la isquemia crónica que amenaza las extremidades inferiores (ICAE)³¹.

3.2.3. Dislipemia

Diversos estudios poblacionales han encontrado que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad carotídea sintomática y asintomática, independientemente de la edad²³⁻²⁵. La gran prevalencia de la hipercolesterolemia contribuye significativamente a la EAEI. En la mayoría de los estudios, el colesterol total se asocia con la EAEI prevalente en los análisis multivariantes^{14,32-34}. Un estudio prospectivo que incluyó a 51.529 varones de 40-79 años durante 2 décadas ha demostrado una asociación fuerte, gradual e independiente de la hipercolesterolemia con la incidencia de EAEI clínica²⁴. El cHDL se ha demostrado protector en los grandes estudios epidemiológicos. En una comparación entre casos incidentes de EAEI y controles sanos, el cociente entre colesterol total y cHDL fue la variable que mostró una asociación más fuerte con la enfermedad³⁵. Aunque los triglicéridos parecen asociados con la EAEI en los análisis univariantes, normalmente dejan de ser factores de riesgo independientes en los multivariantes^{14,36}. La lipoproteína (a) se asocia con la presencia y la progresión de la EAEI^{37,38}.

3.2.4. Diabetes

La diabetes se asocia con riesgo aumentado de enfermedad de las arterias carótidas¹⁸. En cambio, ni la progresión de la placa carotídea ni su inestabilidad se han asociado específicamente con la diabetes^{20,39}. La diabetes se asocia de manera clara con la EAEI, con OR entre 1,9 y 4,0 en estudios poblacionales¹⁴. Este riesgo aumenta con la duración de la diabetes. El pronóstico de la EAEI para los pacientes diabéticos es peor que para los no diabéticos, con un riesgo de amputación 5 veces mayor, que se relaciona con un patrón específico consistente

en mayor daño de las arterias distales, coexistencia frecuente de neuropatía y mayor riesgo de infección⁴⁰.

3.2.5. Otros factores de riesgo

La inflamación está implicada en la fisiopatología de la aterosclerosis. Diversos marcadores de inflamación (proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, interleucina 6) se asocian con riesgo aumentado de aparición, progresión y complicación de la EAEI^{37,41,42}. Algunas enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias aumentan el riesgo de EAEI (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)⁴³. La homocisteína añade poca información pronóstica a las determinaciones lipídicas estándares³⁵. Algunas variantes genóticas serían potenciales factores de riesgo de aterosclerosis. No obstante, hay poca evidencia sobre su relevancia clínica.

4. SECCIÓN 4 DEL ANEXO WEB: ASPECTOS GENERALES

4.1.1. Historia clínica

Tabla 1 anexo web

Puntos principales de la historia médica en la evaluación de la enfermedad arterial periférica

Historia familiar de enfermedad CV (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, aneurisma aórtico, EAEI), y enfermedad CV prematura (evento CV mortal o no mortal o diagnóstico establecido de enfermedad CV en familiares de primer grado varones antes de los 55 años o mujeres antes de los 65)
Historia personal de:
• Hipertensión
• Diabetes
• Dislipemia
• Tabaquismo (actual o pasado), tabaquismo pasivo
• Enfermedad CV previa
• Enfermedad renal crónica
• Sedentarismo
• Hábitos dietéticos
• Historia de radioterapia por cáncer
• Factores psicosociales
Síntomas neurológicos transitorios o permanentes
Dolor de esfuerzo en el brazo, sobre todo cuando se acompaña de mareo o vértigo
Síntomas que indiquen angina, disnea
Dolor abdominal, sobre todo relacionado con el acto de comer y acompañado de pérdida de peso
Alteración/claudicación en la marcha:
• Tipo: fatiga, dolor, calambres, malestar, ardor
• Localización: nalga, muslo, pantorrilla o pie
• Momento: desencadenado por el ejercicio, cuesta arriba más que cuesta abajo, alivio rápido con el reposo; crónico
• Distancia
Dolor en la extremidad inferior (incluido el pie) en reposo y evolución en posición vertical o recostada
Heridas en las extremidades que no se curan bien
Evaluación de la actividad física:
• Capacidad funcional y causas del deterioro
Disfunción eréctil

CV: cardiovascular; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores.

4.1.2. Evaluación clínica

Tabla 2 anexo web

Exploración física en la evaluación de la enfermedad arterial periférica

Auscultación o palpación de las áreas cervicales y supraclaviculares
Inspección cuidadosa de las extremidades superiores, incluidas las manos (color, integridad de la piel)
Palpación de los pulsos de las extremidades superiores
Determinación de la presión arterial en ambos brazos y percepción de diferencia entre brazos
Auscultación en diferentes niveles, incluidos flancos, región periumbilical e ingles
Palpación abdominal, palpación de los pulsos arteriales femoral, poplíteo, <i>dorsalis pedis</i> y tibial posterior, evaluación del gradiente de temperatura
Inspección cuidadosa de las extremidades inferiores, incluidos los pies (color, presencia de lesiones cutáneas). Buscar indicios de EAEI, como pérdida de vello en las pantorrillas y atrofia muscular
Evaluación de neuropatía periférica en caso de diabetes o EAEI: pérdida sensorial (prueba del monofilamento), capacidad para sentir dolor y un toque ligero (pinchazo con un alfiler, caricia con un algodón), alteración de la percepción vibratoria (diapasón de 128 Hz); exploración de reflejos profundos del tendón; sudoración

EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores.

4.1.3. Pruebas de laboratorio

Tabla 3 anexo web

Pruebas de laboratorio para pacientes con enfermedad arterial periférica

<i>Pruebas sistemáticas</i>
Glucosa plasmática en ayunas
Perfil de lípidos séricos en ayunas: <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total • Triglicéridos • cHDL • cLDL
Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina
Análisis de orina: proteína urinaria mediante prueba de tira reactiva, microalbuminuria <ul style="list-style-type: none"> • Recuento de células sanguíneas • Ácido úrico
<i>Pruebas adicionales según los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y las pruebas sistemáticas</i>
Glucohemoglobina si la glucosa plasmática en ayunas es > 5,6 mmol/l (101 mg/dl) o prueba de tolerancia a la glucosa si hay dudas
Lipoproteína (a) si hay historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
Proteinuria cuantitativa si la prueba de tira reactiva es positiva

5. SECCIÓN 5 DEL ANEXO WEB: FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

5.4. Tratamiento antitrombótico tras la terapia endovascular en otros territorios

No hay ningún estudio clínico que compare el beneficio del tratamiento antiplaquetario doble (TAPD) respecto al tratamiento antiplaquetario único tras el implante de un *stent* en las arterias subclavia, mesentérica y renal⁴⁴. En la mayoría de los centros se prescribe empíricamente una combinación de clopidogrel (75 mg) y ácido acetilsalicílico a dosis bajas, normalmente durante 1-3 meses, que se puede prolongar hasta 1 año en algunos casos. Un estudio observacional ha descrito una tendencia hacia una menor tasa de procedimientos secundarios por fracaso de la revascularización cuando el *stent* inicial se implanta a un paciente en TAPD⁴⁵.

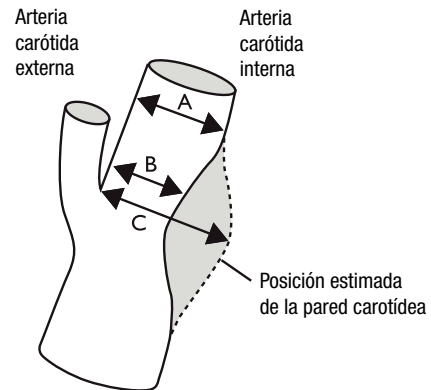
6. SECCIÓN 6 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS EXTRACRANEALES CARÓTIDAS Y VERTEBRALES

6.1.1. Definición y etiología del accidente cerebrovascular

Tabla 4 anexo web

Términos y definiciones usadas para definir los eventos cerebrovasculares⁴⁶

Término	Definición
Accidente isquémico transitorio (AIT)	Breve disfunción neurológica debida a isquemia cerebral temporal focal que no se asocia con evidencia de infarto cerebral agudo
Accidente cerebrovascular isquémico	Disfunción neurológica causada por infarto cerebral focal o infarto retiniano, en el que el infarto se define como muerte de células del cerebro o la retina atribuible a isquemia, según la neuropatología, la neuroimagen o la evidencia clínica de daño permanente
Infarto silente	Evidencia neuropatológica o por imagen de infarto cerebral/retiniano sin historia de disfunción neurológica aguda atribuible a la lesión



Arteria carótida común

NASCET	$\frac{A-B}{A}$	ECST	$\frac{C-B}{C}$
30		65	
40		70	
50		75	
60		80	
70		85	
80		91	
90		97	

Grados aproximadamente equivalentes de estenosis de la arteria carótida interna usados en NASCET y ECST según comparaciones recientes.

Figura 1 del anexo web. Estenosis carotídea según los distintos métodos angiográficos. ECST: European Carotid Surgery Trial; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

6.1.2.1. Evaluación clínica

Los síntomas hemisféricos incluyen debilidad, entumecimiento o parestesia de la cara o el brazo o la pierna contralateral a la estenosis carotídea. Los síntomas neuropsicológicos incluyen afasia (hemisferio dominante) y falta de atención (hemisferio no dominante). Los émbolos de la retina pueden causar ceguera temporal o permanente. Solo una pequeña fracción de los accidentes isquémicos transitorios (AIT)/ACV son hemodinámicos. Otros síntomas, como la cefalea aislada (excepto cuando se relaciona con disección de la arteria carótida), el mareo aislado, la diplopía aislada, las caídas frecuentes y el síncope no son señal de isquemia en territorio carotídeo.

6.1.3.2.1. Aspectos técnicos. Un metanálisis de estudios no aleatorizados ha descrito que la EAC con anestesia locorregional (comparada con la anestesia general) se asocia con reducción de IM, ACV y complicaciones respiratorias en el perioperatorio⁴⁷. Sin embargo, una revisión Cochrane de 14 estudios clínicos aleatorizados (4.596 pacientes) no ha encontrado evidencia de que el tipo de anestesia tenga efecto en los resultados perioperatorios, y ha descrito un riesgo de ACV/muerte a los 30 días del 3,6% en el grupo de anestesia local, comparado con el 4,2% del de anestesia general (OR = 0,85; IC95%, 0,63-1,16)⁴⁸. Hay 2 técnicas de EAC: *a*) la endarterectomía clásica con cierre primario con parche, y *b*) la endarterectomía de eversion. Los metanálisis han demostrado que: *a*) las tasas de ACV/muerte durante el procedimiento y reestenosis/ACV homolateral tardíos tras la EAC de eversion y la EAC con parche no son diferentes; *b*) el cierre primario por sistema es inferior a las EAC de eversion y con parche en cuanto a tasas de ACV/muerte durante el procedimiento y reestenosis/ACV homolateral tardíos, y *c*) el tipo de parche (protésico, venoso) no influye en el resultado precoz (ACV, trombosis) o tardío (reestenosis, ACV recurrente)^{49,50}. El pinzamiento carotídeo reduce la perfusión cerebral y puede causar daño cerebral hemodinámico. Se puede prevenir con una derivación temporal. Una revisión Cochrane ha concluido que no se puede hacer ninguna recomendación clara sobre el uso de derivaciones⁵¹. La existencia de una bifurcación alta o estenosis que se extiende distalmente hacia el músculo digástrico puede suponer un reto técnico durante la EAC y aumentar el riesgo de lesión en el nervio craneal⁵². Los pacientes ya sometidos a cirugía radical del cuello o tratamiento de radiación cervical también presentan un riesgo aumentado de lesión en el nervio craneal.

6.1.3.2.2. Resultados posoperatorios. Diversos estudios han identificado factores y marcadores pronósticos tras la EAC. En un análisis de subgrupos del estudio ECST⁵³, las siguientes características se asociaron con un aumento significativo de la tasa de ACV perioperatorio tras la EAC: *a*) no usar heparina; *b*) tiempo de cirugía < 1 h o > 1,5 h; *c*) sexo femenino; *d*) historia de EAEL; *e*) PAS preoperatoria ≥ 180 mmHg, y *f*) síntomas hemisféricos frente a síntomas retinianos. En el estudio NASCET, las características que se asociaron con un aumento significativo de ACV durante el procedimiento fueron: *a*) procedimientos en el lado izquierdo frente al lado derecho; *b*) oclusión contralateral; *c*) infarto homolateral por TC/RM; *d*) placa irregular, y *e*) pacientes con síntomas hemisféricos

frente a pacientes con síntomas retinianos⁵⁴. Un metanálisis de 170 estudios (> 70.000 pacientes) observó que la oclusión contralateral se asocia con un aumento significativo de la tasa de ACV después de la EAC, pero no después del implante de *stent* carotídeo (ISC)⁵⁵. Un metanálisis de 25 estudios no aleatorizados (936.436 EAC) ha descrito una asociación significativa entre volumen hospitalario de EAC y ACV/muerte perioperatorios. El cálculo del efecto agrupado da OR = 0,78 (IC95%, 0,64-0,92) a favor de la EAC en centros con gran volumen de intervenciones, con un valor umbral crítico de 79 EAC/año⁵⁶. Otro estudio ha descrito que los cirujanos con gran volumen de intervenciones (> 30 EAC/año) consiguen tasas de ACV/muerte perioperatorios significativamente más bajas que los cirujanos menos experimentados⁵⁷. En el estudio ICSS, la incidencia de lesión del nervio craneal fue del 5,5% de 821 pacientes aleatorizados a EAC⁵², pero solo 11 pacientes (1,3%) tenían síntomas residuales a los 30 días. Solo 1 paciente (0,12%) mantenía una lesión del nervio craneal incapacitante a los 6 meses.

6.1.3.3.1. Criterios asociados con un aumento de la dificultad para implantar un *stent* en la arteria carótida. Diversos criterios se asocian con mayor dificultad para el ISC. Entre ellos destacan el arco aórtico de tipo III, el arco bovino, el ateroma en el arco, la enfermedad de la arteria carótida externa, una arteria carótida interna (ACI) distal marcadamente angulada, la estenosis larga y la estenosis puntiforme⁵⁸. Los análisis realizados a partir de varios ensayos clínicos aleatorizados han identificado diversos predictores clínicos o angiográficos que confieren mayor riesgo de ACV tras el ISC: edad > 70 años, unidades de poco volumen, angulación de la ACI a la arteria carótida común > 60°, presencia de síntomas, lesión de longitud > 13 mm y lesiones secuenciales que se extienden más allá de la estenosis de la ACI⁵⁹⁻⁶³.

6.1.3.3.2. Implante de *stent* carotídeo: experiencia del operador y resultados del implante de *stent* carotídeo. La evidencia indica que la experiencia es importante en los resultados del ISC^{64,65}. La experiencia es una ventaja no solo en cuanto a la habilidad para introducir el catéter, sino también en la selección de los pacientes y el tratamiento periprocedimiento. Diversos estudios aleatorizados que han comparado el ISC frente a la EAC han recibido críticas por la poca experiencia endovascular exigida a los operadores de ISC⁶⁶. No obstante, resulta paradójico que 2 de los centros/operadores más experimentados que han participado en los estudios EVA3S e ICSS hayan obtenido unas tasas de ACV durante el procedimiento más altas que sus colegas menos experimentados^{59,60,67}. Un análisis del registro independiente CAPTURE 2 ha descrito un umbral de 72 casos por operador para lograr una tasa estable de muerte/ACV periprocedimiento < 3%⁶⁴. Aunque los centros con gran volumen de ISC obtienen constantemente resultados superiores, un gran número de ISC siguen realizándose en unidades de poco volumen, con peores resultados. En un análisis de regresión multivariable de predictores de ACV durante el procedimiento, realizado a partir de más de 1,7 millones de intervenciones de EAC e ISC, la tasa de ACV durante el procedimiento fue 3 veces superior en los operadores que realizaban 2 o menos procedimientos de ISC al año, comparados con los intervencionistas más experimentados (HR = 3,46; p < 0,05)⁶⁸.

6.1.4.1.1. Cirugía frente a tratamiento médico.

Tabla 5 anexo web

Características de la imagen asociadas con riesgo aumentado de accidente cerebrovascular tardío en pacientes con estenosis del 50-99% asintomáticas en tratamiento médico

Parámetro asociado con riesgo aumentado de accidente cerebrovascular	Tasa anual de accidente cerebrovascular homolateral	OR/HR (IC95%) p
Infarto silente en la TC ⁶⁹ Multicéntrico, observacional Estenosis del 60-99%	Sí, 3,6% No, 1,0%	3,0 (1,46-6,29) p = 0,002
Progresión de la estenosis ⁷⁰ Multicéntrico, observacional Estenosis del 50-99%	Regresión, 1,0% Sin cambio, 1,1% Progresión, 2,0%	1,92 (1,14-3,25) p = 0,05
Progresión de la estenosis ⁷¹ Multicéntrico, observacional Estenosis del 70-99%	Regresión Sin cambio Progresión de la estenosis, 1 grado Progresión de la estenosis, 2 grados	0,7 (0,4-1,3) comparador 1,6 (1,1-2,4) 4,7 (2,3-9,6)
Área de la placa en análisis computarizado de la placa (50-99%) ⁷² Multicéntrico, observacional	< 40 mm ² , 1,0% 40-80 mm ² , 1,4% >80 mm ² , 4,6%	HR = 1,0 2,08 (1,05-4,12) 5; 5,81 (2,67-12,67)
Área negra yuxtaluminal en análisis computarizado de la placa ⁷³ Multicéntrico, observacional Estenosis del 50-99%	< 4 mm ² , 0,4% 4-8 mm ² , 1,4% 8-10 mm ² , 3,2% > 10 mm ² , 5,0%	Tendencia, p < 0,001
Hemorragia en la placa por RM ⁷⁴ Metanálisis Estenosis del 50-99%	Sí frente a no	OR = 3,66 (2,77-4,95) p < 0,01
Alteración de la reserva vascular cerebral ⁷⁵ Metanálisis Estenosis del 70-99%	Sí frente a no	OR = 6,14 (1,27-29,5) p = 0,02
Ecolucencia de la placa en la ED ⁷⁶ Metanálisis Estenosis del 50-99%	Predominantemente ecolucente, 4,2% Predominantemente ecogénica, 1,6%	OR = 2,61 (1,47-4,63) p = 0,001
Embolización espontánea en DTC ⁷⁷ Metanálisis Estenosis del 50-99%	Sí frente a no	OR = 7,46 (2,24-24,89) p = 0,001
Embolización espontánea + placa predominante o uniformemente ecolucente ⁷⁸ Multicéntrico (observacional) Estenosis del 70-99%	Sí, 8,9% No, 0,8%	OR = 10,61 (2,98-37,82) p = 0,0003
AIT/accidente cerebrovascular contralateral ⁷⁹ Multicéntrico (observacional) Estenosis del 50-99%	Sí, 3,4% No, 1,2%	OR = 3,0 (1,9-4,73) p = 0,0001

AIT: accidente isquémico transitorio; DTC: Doppler transcraneal; ED: ecografía dúplex; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.Copyright: Naylor AR, Ricco JB, De Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. [en prensa].

6.1.4.1.2. Revascularización carotídea: cirugía frente a stent.

Tabla 6 del anexo web

Morbilidad y mortalidad a los 30 días en estudios aleatorizados que han comparado la endarterectomía carotídea y el implante de *stent* carotídeo en pacientes asintomáticos en «riesgo promedio»

Resultados a los 30 días	Brooks ⁷⁹		CREST ⁸⁰		ACT-1 ⁸¹		SPACE-2 ⁸²			Mannheim ⁸³	
	EAC n = 42	ISC n = 43	EAC n = 587	ISC n = 364	EAC n = 364	ISC n = 1.089	EAC n = 203	ISC n = 197	TMO n = 113	EAC n = 68	ISC n = 68
Muerte/ACV	0	0	1,4%	2,5%	1,7%	2,9%	2,0%	2,5%	0,0%	1,5%	2,9%
Muerte/ACV grave	0	0	0,3%	0,5%	0,6%	0,6%					
Muerte/ACV/IM	0	0	3,6%	3,5%	2,6%	3,3%				1,5%	2,9%

ACV: accidente cerebrovascular; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; IM: infarto de miocardio; ISC: implante de *stent* carotídeo; TMO: tratamiento médico óptimo.

6.1.4.2.2. Tratamiento endovascular frente a cirugía.

Tabla 7 del anexo web

Resultados a los 30 días de la endarterectomía carotídea y el implante de *stent* carotídeo en estudios clínicos que aleatorizaron a más de 500 pacientes con síntomas recientes^{59,62,84,85}

Riesgos a los 30 días	EVA-3S		SPACE		ICSS		CREST	
	EAC n = 262	SAC n = 261	EAC n = 589	SAC n = 607	EAC n = 857	SAC n = 853	EAC n = 653	SAC n = 668
Muerte	1,2%	0,8%	0,9%	1,0%	0,8%	2,3%		
Todo ACV	3,5%	9,2%	6,2%	7,2%	4,1%	7,7%	3,2%	5,5%
ACV homolateral			5,1%	6,4%	3,5%	6,8%		
ACV discapacitante	0,4%	2,7%	2,9%	4,1%	2,3%	2,0%	0,9%	1,2%
Muerte/cualquier ACV	3,9%	9,6%	6,5%	7,4%	4,7%	8,5%	3,2%	6,0%
ACV discapacitante/muerte	1,5%	3,4%	3,8%	5,1%	3,2%	4%		
IM clínico	0,8%	0,4%			0,5%	0,4%		
IM clínico/subclínico (troponina)							2,3%	1%
Muerte/ACV/IM					5,2%	8,5%	5,4%	6,7%
Lesión del nervio craneal	7,7%	1,1%			5,3%	0,1%	5,1%	0,5%
Herida con hematoma	0,8%	0,4%			3,3%	1,1%	1,2%	0,9%
Problemas de acceso		3,1%						4,4%

ACV: accidente cerebrovascular; CREST: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; EVA-3S: Endarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis; ICSS: International Carotid Stenting Study; IM: infarto de miocardio; ISC: implante de *stent* carotídeo; SPACE: Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy.

Tabla 8 del anexo web

Relación entre la edad y las tasas de muerte/accidente cerebrovascular a los 30 días de la endarterectomía carotídea y el implante de *stent* carotídeo en los pacientes sintomáticos aleatorizados en los estudios ICSS, CREST, EVA-3S y SPACE⁸⁶

Edad	EAC HR (IC95%)	ISC HR (IC95%)
< 60 años	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
60-64 años	1,01 (0,34-1,9)	1,79 (0,89-3,60)
65-69 años	0,81 (0,43-1,52)	2,16 (1,13-4,13)
70-74 años	1,20 (0,68-2,13)	4,01 (2,19-7,32)
75-79 años	1,29 (0,74-2,25)	3,94 (2,14-7,28)

CREST: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; EVA-3S: Endarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICSS: International Carotid Stenting Study; ISC: implante de *stent* carotídeo; SPACE: Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy.

6.2.1. Definición e historia natural de la enfermedad de las arterias vertebrales

Hasta un 20% de los eventos cerebrovasculares isquémicos que afectan a la circulación posterior están relacionados con enfermedad de las arterias vertebrales (AV)⁸⁸. Aunque las AV pueden verse afectadas por displasia fibromuscular (DFM), traumatismo, disección, compresión osteofítica, arteritis de Takayasu y aneurismas, la causa principal de las lesiones estenóticas/oclusivas de las AV sigue siendo la aterosclerosis. La mayoría de los eventos embólicos vertebrobasilares se originan en el corazón, la aorta o el vaso proximal (arteria subclavia)⁸⁹.

Los estudios observacionales indican que una estenosis de las AV del 50-99% recientemente sintomática puede asociarse con un riesgo de ACV en 5 años del 30%⁹⁰. El riesgo de ACV recurrente es máximo en el periodo precoz tras el inicio de los síntomas. El riesgo de ACV a los 90 días del primer evento clínico es del 25% en pacientes con esteno-

sis de las AV, frente al 7% de los pacientes sin estenosis. El riesgo de ACV recurrente es más alto (33%) en las estenosis de las AV intracraneales que en las extracraneales (16%), y alcanza un valor máximo en las primeras semanas tras el inicio de los síntomas⁹⁰. La historia natural de la estenosis asintomática de las AV no se conoce.

7. SECCIÓN 7 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD ARTERIAL DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES

7.1. Definición y presentación clínica

La arteria subclavia y el tronco braquiocefálico son las localizaciones más frecuentes de aterosclerosis en las extremidades superiores. Las lesiones distales se relacionan fundamentalmente con lesiones no ateroscleróticas. La estenosis subclavia aislada suele ser asintomática y puede sospecharse cuando la presión arterial sea distinta en cada brazo (diferencia de PAS \geq 10-15 mmHg)⁹¹. No obstante, si la enfermedad obstructiva progresa o afecta a los vasos vertebrales y su flujo, la probabilidad de isquemia o síntomas de robo —debido al flujo inverso en la AV, que empeora cuando se ejercita el brazo— aumenta significativamente. El síndrome de robo de la arteria subclavia puede sospecharse en caso de alteraciones visuales, síncope, ataxia, vértigo, disfagia, disartria y déficit sensorial facial durante el esfuerzo realizado por los brazos. Los síntomas se correlacionan con el grado de diferencia de presión arterial entre uno y otro brazo⁹². La enfermedad braquiocefálica oclusiva puede originar ACV o AIT en los territorios carotídeos y vertebrales. Los síntomas isquémicos son fatiga inducida por el ejercicio, dolor y claudicación del brazo. En casos graves, sobre todo en la enfermedad distal, puede aparecer dolor en reposo e isquemia digital con necrosis.

7.2. Historia natural

La historia natural de la estenosis subclavia es poco conocida, pero el pronóstico suele ser benigno. Una presentación particular es cuando la estenosis subclavia ocurre en un paciente cuya mamaria interna correspondiente se ha injertado a las arterias coronarias. En

Tabla 9 del anexo web

Diagnóstico diferencial de la enfermedad arterial de las extremidades superiores

Causas	Subclavia	Axilar	Braquial	Antebrazo	Mano
Aterosclerosis	•				
Síndrome de salida torácica	•				
Arteritis de células gigantes	•				
Arteritis de Takayasu	•	•			
Fibrosis arterial por radiación	•	•			
Embólica		•	•	•	•
Displasia fibromuscular		•			•
Enfermedad de Buerger				•	•
Ergotismo				•	•
Enfermedad del tejido conjuntivo				•	•
Fármacos citotóxicos					•
Inyección arterial de fármacos					•
Diabetes mellitus					•
Trastornos mieloproliferativos					•
Estado de hipercoagulación					•
Crioglobulinas					•
Traumatismo repetido					•
Exposición a cloruro de vinilo					•
Lesiones iatrogénicas	•	•	•	•	•

©ESC 2017

ese caso, el robo de la subclavia puede causar angina y otros síntomas cardíacos que pueden poner en peligro la vida. Por lo tanto, es importante investigar y tratar, cuando sea necesario, cualquier enfermedad arterial oclusiva de las extremidades superiores. La combinación de enfermedad oclusiva proximal y distal en el brazo puede suponer un reto clínico, con mal pronóstico para el brazo.

7.3. Evaluación clínica

Aunque las pruebas de imagen ofrecen un diagnóstico definitivo, es imprescindible realizar una exploración física completa. Los pacientes pueden presentar una presión arterial diferente en cada brazo, falta de pulso o pulso débil (axilar, braquial y radial/ulnar) y soplos cervicales o supraclaviculares. Son raros los hallazgos isquémicos, como úlceras o necrosis en los dedos. La evaluación clínica debe incluir la circulación cerebral, con palpación de los pulsos carotídeos y auscultación de soplos vertebrales y carotídeos. Se debe evaluar la presencia de dolor en el brazo, palidez, parestesia o enfriamiento. Se debe realizar la prueba de Allen para confirmar una perfusión correcta de la mano de pacientes cuya arteria radial se vaya a instrumentar o conservar para revascularización coronaria⁹³.

8. SECCIÓN 8 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS MESENTÉRICAS

8.2.1.3. Evaluaciones funcionales

Es necesario hacer alguna evaluación funcional para verificar si los síntomas del paciente se deben a isquemia, sobre todo cuando se trata de lesión de un solo vaso. Se han desarrollado varios métodos: evaluación endoscópica del intestino, determinación del flujo sanguíneo, cuantificación de la reducción de la presión de oxígeno (PO₂) tisular o del aumento del dióxido de carbono tisular (tonometría, a menudo combinada con ejercicio), determinación de biomarcadores específicos de isquemia y laparotomía con histopatología. Aunque la prueba funcional es crítica para el diagnóstico de isquemia mesentérica cró-

nica, especialmente en la enfermedad de un solo vaso, todavía no se puede establecer una recomendación específica porque no se ha estandarizado la metodología⁹⁴.

Para una información más completa sobre el diagnóstico de isquemia mesentérica crónica, que suele ser difícil, consulte la guía de la *European Society of Vascular Surgery*⁹⁴.

9. SECCIÓN 9 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS RENALES

9.3. Historia natural

La EAR es progresiva y el riesgo de progresión es máximo en estenosis de alto grado, hipertensión grave y diabetes⁹⁵. Menos del 10% de los pacientes con EsAR progresan en 5 años a estenosis de alto grado u oclusión⁹⁶; el deterioro de la función renal es raro cuando la EsAR es unilateral pero más evidente con EsAR bilateral o del único riñón funcional (a los 2 años, el 3, el 18 y el 55% respectivamente)⁹⁷.

9.4. Estrategia diagnóstica

El índice de resistividad renal (IRR) puede ayudar a identificar una EsAR grave y aportar información sobre la respuesta del paciente a la intervención^{98,99}. Se mide mediante sonografía Doppler en una arteria intrarrenal y se define como (velocidad sistólica pico – velocidad telediastólica) / cociente de la velocidad sistólica pico. El IRR proporciona información sobre anomalías renales vasculares y parenquimatosas, pero también se puede considerar un marcador de las propiedades vasculares sistémicas. Los valores normales oscilan entre 0,60 y 0,70; un valor IRR alterado puede ser más alto o más bajo. El IRR puede estar influido por determinantes renales y extrarrenales. Un IRR bajo (< 60) puede reflejar EsAR > 70% (determinante intrarrenal) o estenosis valvular aórtica, estenosis aórtica torácica o estenosis aórtica abdominal suprarrenal, taquicardia, hipervolemia y activación parasimpática (determinantes extrarrenales). Un IRR alto (> 70) puede reflejar vasoconstricción, arterioesclerosis, aumento de la presión

intersticial y aumento de la presión venosa (determinantes intrarrenales) o hiperactividad adrenérgica, bradicardia y aumento de la presión sistémica (determinantes extrarrenales)¹⁰⁰. Esto último ocurre como consecuencia de un aumento de la rigidez aórtica¹⁰¹.

En caso de enfermedad renal aislada (lesión renal aguda, hidronefrosis, trombosis venosa renal), el valor de IRR es un índice fiable de daño renal. No obstante, cuando hay afección arterial, tanto renal como sistémica (enfermedad renal crónica [ERC]), el IRR predice los resultados renales y generales como marcador de la carga aterosclerótica/arterioesclerótica sistémica más que como marcador de daño renal¹⁰². Este concepto sigue siendo objeto de investigación.

En caso de EsAR significativa (> 75-80%), la onda de flujo Doppler posestenótica se caracteriza por un patrón *tardus* (lento) y *parvus* (débil) y el IRR es bajo (< 0,60). Este IRR bajo indica que el riñón isquémico está protegido por una vasodilatación importante modu-

lada por mecanismos intrarrenales autorreguladores. Sin embargo, la progresión de la enfermedad renal conduce a un aumento del IRR por aumento de la resistencia vascular en el parénquima, lo que puede enmascarar el diagnóstico y los efectos hemodinámicos de una estenosis arterial significativa. Un IRR bajo (< 0,60) puede predecir un buen resultado de la revascularización en cuanto a recuperación de la función renal y regulación de la presión arterial. Un IRR alto (> 0,75-0,80), que denota enfermedad del parénquima, se asocia con mal resultado tras la revascularización. Recientemente se ha descrito que un IRR aumentado (> 0,73) en el riñón contralateral al de la EsAR es el mejor predictor único de mala función renal tras la revascularización renal¹⁰³, posiblemente debido a que representa el estado de los vasos renales parenquimatosos pequeños que no están expuestos directamente a la enfermedad de los vasos renales grandes.

9.6.2.1. Impacto en el control de la presión arterial y en la función renal y la supervivencia

Tabla 10 del anexo web

Principales estudios clínicos sobre implante de *stent* en las arterias renales

Estudio clínico	Principales criterios de selección	Grupo de tratamiento, n	Grupo de control, n	Variable principal	Resultados principales	Resultado renal	Resultado en la hipertensión	Complicaciones relacionadas con la intervención
STAR 10 centros; seguimiento de 2 años (2009)	Función renal alterada, estenosis de la arteria renal ≥ 50%, PA estable	64	76	≥ 20% disminución de la TFGe	Sin diferencia en la disminución de la TFG	Sin diferencia en la disminución de la TFG	Sin diferencia	2 muertes relacionadas con el procedimiento (3%): 1 muerte tardía secundaria a hematoma infectado y 1 paciente que requirió diálisis secundaria a embolia de colesterol
ASTRAL 57 centros; seguimiento de 5 años (2009)	Hipertensión incontrolada/refractaria o ERC de causa desconocida con EsAR unilateral o bilateral y tratamiento médico óptimo	403	403	20% de reducción en la pendiente media del recíproco de la creatinina sérica	Sin diferencia en PA, función renal, mortalidad o eventos CV	Sin diferencia en la función renal	Sin diferencia en la PA	Sufrieron complicaciones graves asociadas con la revascularización 23 pacientes, incluidas 2 muertes y 3 amputaciones de dedos o extremidades
CORAL 109 centros; seguimiento de 5 años (2014)	Hipertensión a pesar de fármacos antihipertensivos o ERC en estadio ≥ 2 con estenosis renal unilateral o bilateral (≥ 60%)	467	480	Evento CV o renal mayor	Sin diferencia en la variable principal (HR = 0,94; p = 0,58)	Sin diferencia en la función renal o eventos	Discreta diferencia en la PA sistólica a favor del grupo con <i>stent</i> (-2,3 mmHg; p = 0,03)	26 complicaciones relacionadas con el procedimiento (5,5%)

ASTRAL: *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*; CORAL: *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; EsAR: estenosis de la arteria renal; HR: hazard ratio; PA: presión arterial; STAR: *Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Comentarios sobre la potencia de cada estudio clínico

STAR: El cálculo del tamaño muestral se basó en la reducción esperada de la incidencia de insuficiencia renal progresiva, definida como la concentración sérica de creatinina que hubiera aumentado al menos un 20% en los 12 meses previos, desde un 50% en el grupo de medicación a un 20% en el grupo de *stent*, con una potencia del 90%. Para que la diferencia detectada alcanzara la significación, se necesitaron 5.140 pacientes. El estudio tuvo una tasa de eventos principales menor que la prevista, lo que redujo la potencia del estudio para detectar diferencias entre 2 grupos.

ASTRAL: El estudio se diseñó para detectar una reducción del 20% de la pendiente media del recíproco de la creatinina sérica. Asumiendo que se produciría una pendiente media de $-1,6 \times 10^{-3}$ l/mm/año (con una desviación estándar de 1,5) en el grupo de tratamiento médico, se determinó que para alcanzar una pendiente media de $-1,28 \times 10^{-3}$ l/mm/año en el grupo de revascularización haría falta reclutar a 700 pacientes, con una potencia del 80% y p de 2 colas = 0,05. Inicialmente se había establecido en 1.000 el número total de pacientes a incluir.

CORAL: Se debía reclutar a 1.080 participantes para que el estudio tuviera una potencia del 90% para poner a prueba la hipótesis de que el *stent* iba a reducir la incidencia de la variable principal en un 25% (HR = 0,75) a los 2 años, con una tasa de error de tipo I de 2 colas de 0,05. Debido a que el reclutamiento fue más lento de lo previsto, la junta de monitorización de resultados y seguridad recomendó terminar la inclusión el 30 de enero de 2010 (momento en que 947 participantes se habían sometido a revascularización), y el seguimiento se alargó hasta el 28 de septiembre de 2012 para preservar la potencia estadística.

9.6.2.3. Consideraciones técnicas en la revascularización

9.6.2.3.1. Tratamiento endovascular. En la EAR aterosclerótica, se ha demostrado de manera constante que el implante de *stent* es superior a la angioplastia con balón¹⁰⁴. Las tasas de reestenosis oscilan entre el 4 y el 20%¹⁰⁵; los *stents* farmacoactivos (SFA) no han mostrado resultados superiores^{106,107}. Un estudio ha demostrado que repetir la colocación de un *stent* se asocia con resultados perioperatorios y posoperatorios similares, con tasas de complicaciones bajas, comparado con el procedimiento primario¹⁰⁸. Un estudio aleatorizado de pequeño tamaño que ha investigado el papel de los dispositivos de protección contra embolias ha demostrado ausencia de mejoría en los resultados de función renal cuando se usaba protección distal con filtro durante la revascularización con *stent*, excepto si se administraban de modo coadyuvante antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa¹⁰⁹.

9.6.2.3.2. Cirugía. La cirugía de las arterias renales parece ser superior que el tratamiento endovascular en pacientes con enfermedad compleja de las arterias renales (aneurismas) o fracaso en los procedimientos endovasculares (disección), así como en pacientes que se someten a reparación quirúrgica de la aorta con EsAR concomitante^{110,111}. Los aneurismas de las arterias renales troncales tienen la opción de tratarse con *stents* recubiertos; sin embargo, se deben operar los aneurismas de la bifurcación de las arterias renales y las ramificaciones y, en centros experimentados, se puede recomendar una revascularización *ex situ* de la arteria renal^{112,113}. Las tasas de mortalidad a los 30 días pueden variar desde 0 al 9%. Tras un seguimiento de 5 años, un 5-15% de los casos ha necesitado reintervención quirúrgica, con una supervivencia del 65-81%^{111,114-116}.

10. SECCIÓN 10 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD ARTERIAL DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

10.2.3.5. Detección de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

10.2.3.5.1. Aneurisma aórtico abdominal. La EAEI se asocia frecuentemente con aneurisma aórtico abdominal (AAA)¹¹⁷. En los estudios observacionales, la prevalencia de AAA (diámetro aórtico ≥ 3 cm) es más alta en pacientes con EAEI sintomática que en la población general y la población de pacientes con factores de riesgo aterosclerótico. La prevalencia de AAA en pacientes con EAEI aumenta con la edad, empezando a partir de los 55 años y alcanzando el valor máximo cuando es ≥ 75 años. Con frecuencia el AAA se detecta casualmente al explorar por imagen a un paciente con EAEI.

10.2.3.5.2. Otros lechos arteriales. La prevalencia de aterosclerosis en las arterias coronarias, carótidas y renales en los pacientes con EAEI es más alta que en los que no la tienen. Para más información, véase la sección 11.

10.2.4. Otras pruebas

La PAS en el dedo gordo del pie, el índice dedo gordo del pie-brazo y la presión de oxígeno transcutánea (PO₂Tc) son variables útiles en pacientes con calcinosis de la capa media y arterias no compresibles. En adultos jóvenes sanos, los valores normales del índice dedo gordo del pie-brazo de varones y mujeres son $0,98 \pm 0,12$ y $0,95 \pm 0,12$ respectivamente¹¹⁸. Hay discrepancia en la literatura en cuanto al valor de corte¹¹⁹, que varía de 0,60 a 0,75, pero normalmente se considera alterado cuando está por debajo de 0,70. La precisión diagnóstica varía en estudios de pequeño tamaño, con sensibilidades del 45-100% y especificidades del 16-100%. En conjunto, el índice dedo gordo del pie-brazo tiene buen rendimiento en pacientes con diabetes o claudicación o que están en riesgo de EAEI.

La presión en el dedo gordo del pie y la PO₂Tc son útiles para la evaluación de la ICAEI.

Para definir la ICAEI, se proponen valores de corte < 50 , < 30 y < 30 mmHg para la presión del tobillo, la presión del dedo gordo del pie y la PO₂Tc respectivamente. La PO₂Tc se suele usar para determinar la capacidad de curación después de una amputación. Cuando la PO₂Tc es ≤ 10 mmHg, la curación de una herida es improbable. Si la PO₂Tc es > 40 mmHg, la capacidad de curación de una herida es buena tras una amputación menor. Para valores intermedios (10-40 mmHg), las pruebas de provocación permiten una estratificación más exacta. En una prueba de provocación, la PO₂Tc se mide en posición supina mientras el paciente respira oxígeno (O₂) al 60% o mantiene la pierna en alto. Los siguientes resultados en las pruebas de provocación pueden predecir una capacidad de curación de las heridas suficiente y justifican intentar la amputación menor si no hay posibilidad de revascularización: aumento de la PO₂Tc > 10 mmHg o $\geq 50\%$ del valor basal cuando el paciente respira O₂ o disminución < 10 mmHg cuando mantiene la extremidad en alto.

10.4. Opciones de revascularización: aspectos generales

La rápida progresión en el campo del tratamiento endovascular (TEV) ha conducido a ampliar su uso en el contexto de las lesiones complejas. La técnica fundamental es la angioplastia con balón; sin embargo, la tasa de reestenosis en las arterias de las extremidades inferiores es muy alta; la menor tasa de reestenosis se obtiene en la arteria iliaca común y aumenta distalmente. Otros factores que aumentan la tasa de reestenosis son la longitud de la lesión, el grado de calcificación, el vaciamiento sanguíneo de baja calidad, la diabetes y la ERC. Por consiguiente, se suele implantar un *stent* para mejorar el resultado cuando sea insuficiente (estenosis residual, retroceso elástico importante, disección que limita el flujo) y la permeabilidad a largo plazo. Se dispone de diversos tipos de *stents* con propiedades mecánicas diferentes. La reestenosis en el *stent* es más frecuente en las arterias de las extremidades inferiores y suele ser más difícil de tratar que la reestenosis tras la angioplastia con balón. En general, se debe evitar el implante en zonas de flexión (cadera y articulaciones de la rodilla), así como en segmentos arteriales que puedan ser útiles para la cirugía de *bypass*. Las innovaciones más recientes para mejorar los resultados del TEV son los *stents* y balones farmacoactivos, que disminuyen el desarrollo de hiperplasia en la neointima. Los resultados son mejores que los obtenidos con balón convencional o *stents* metálicos a los 24 meses de seguimiento, pero no se dispone de datos más allá de los 2 años. Otras herramientas vasculares que pueden tener futuro son los catéteres de aterectomía y los dispositivos para atravesar oclusiones totales crónicas.

La revascularización quirúrgica se puede realizar mediante técnicas de cirugía o procedimientos híbridos que combinen cirugía con estrategias endovasculares.

Además de la presentación clínica y la distribución de la lesión, un aspecto crucial que debe considerarse antes de establecer una indicación quirúrgica es la disponibilidad de material venoso para el *bypass*.

Las opciones quirúrgicas pueden variar desde un procedimiento local para tratar lesiones femorales pequeñas hasta un *bypass* extenso de toda la extremidad. El material óptimo de *bypass* varía dependiendo de la localización de la lesión, la salida de flujo, la disponibilidad de material y la ausencia o presencia de infección. En la cirugía de *bypass* aórtica o iliaca, se usa fundamentalmente material protésico (poliéster o politetrafluoroetileno). En el segmento infrainguinal se prefiere la vena autóloga (vena safena mayor). En pacientes seleccionados, se pueden implantar homoinjertos arteriales o injertos biológicos de pericardio ovino o bovino. Unos pocos centros usan aloinjertos venosos humanos en condiciones de estudio.

10.5.2. Farmacoterapia para disminuir el deterioro de la marcha

Algunos fármacos antihipertensivos (verapamilo¹²⁰), las estatinas¹²¹, los antiplaquetarios y los prostanoides tienen efectos favorables en la distancia de deambulación (DD). De otros fármacos se asegura que aumentan la DD de los pacientes con CI sin otros efectos en la salud cardiovascular (CV). Los fármacos más estudiados son cilostazol, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo, carnitina y propionil-L-carnitina. Sin embargo, hay muy poca documentación objetiva sobre este efecto. Los posibles efectos beneficiosos en la DD, si existen, son leves o moderados y de gran variabilidad¹²². Tampoco se conoce el beneficio incremental de estos tratamientos cuando se prescriben junto con el ejercicio y las estatinas.

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III. Varios estudios clínicos han demostrado una mejora en la distancia máxima de deambulación con cilostazol, comparado con placebo y pentoxifilina¹²³⁻¹²⁵. Pero hay una gama muy amplia de efectos en la distancia máxima de deambulación. En un análisis Cochrane reciente, la administración de 100 mg 2 veces al día aumentó la distancia máxima de deambulación en un 76%, comparado con el 20% del grupo a placebo¹²³. Otra revisión ha descrito una mejora media del 25% con cilostazol¹²⁵. Son frecuentes ciertos efectos secundarios, como dolor de cabeza, sofocos o diarrea. El cilostazol también tiene efectos antiplaquetarios y, por lo tanto, se debe usar con precaución cuando se combine con otros fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios¹²⁴. El cilostazol ha reducido las reestenosis después del tratamiento endovascular en estudios aleatorizados, pero también ha aumentado las complicaciones hemorrágicas¹²⁶.

El oxalato de naftidrofurilo se ha probado en 6 estudios antiguos incluidos en un análisis Cochrane¹²⁷. Estos estudios han demostrado un aumento medio de la distancia máxima de deambulación del 74% y una mejora de la calidad de vida^{127,128}. En una revisión sistemática, la mejora media en la distancia absoluta de deambulación fue del 60% comparado con placebo¹²⁵. Actualmente se recomienda una dosis de 200 mg de oxalato de naftidrofurilo 3 veces al día. Los efectos secundarios más importantes asociados con el naftidrofurilo son principalmente gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea.

No hay suficientes datos firmes de estudios aleatorizados sobre los otros fármacos, como prostanoides, pentoxifilina, L-arginina, buflomedilo o *gingko biloba*, para recomendarlos para pacientes con CI¹²⁹⁻¹³¹.

10.6.1. Gravedad y estratificación del riesgo de isquemia crónica de las extremidades con riesgo de amputación: la clasificación Wifi

10.6.2.1.3.1. El concepto de angiosoma

Incluso cuando se practica un enfoque agresivo de revascularización, puede haber hasta un 20% de amputaciones en presencia de *bypass* permeable en pacientes con ECAEI y pérdida tisular¹³². Este hecho ha llevado a proponer una estrategia de revascularización basada en el angiosoma (en el que se revasculariza la arteria específica que perfunde el territorio afectado correspondiente)¹³³.

No hay duda de que los clínicos prefieren revascularizar el vaso sanguíneo que alimenta directamente el angiosoma implicado cuando el vaso es accesible y se abre al pie. Varios metanálisis han comparado los resultados después de las estrategias de revascularización directas e indirectas e indican que la revascularización directa puede ser beneficiosa para la curación de las heridas^{134,135}. No obstante, la calidad de la evidencia en que se basa esta conclusión es pobre. La mayoría de los estudios han utilizado datos históricos y criterios aplicados retrospectivamente. Además, no siempre se han evaluado los detalles sobre el estado y la calidad del arco pedal. Algunos autores han descrito que el tiempo de curación en la pérdida tisular del pie está influido significativamente por la permeabilidad del arco pedal, más que por el angiosoma revascularizado¹²⁶.

En resumen, el modelo de angiosoma no debe usarse como una estrategia absoluta en las intervenciones de los pacientes con ICAEI. Es necesario realizar estudios prospectivos mejor estructurados para evaluar el valor del concepto de angiosoma.

10.6.3. Estimulación de la médula espinal

La estimulación de la médula espinal puede mejorar la posibilidad de salvar la extremidad y aliviar el dolor de pacientes con ICAEI seleccionados que no son aptos para revascularización o sufren dolor de origen isquémico que persiste tras la revascularización. Debido al coste del dispositivo y el riesgo de complicaciones relativamente leves, se debe seleccionar a los candidatos a partir de una evaluación de la microcirculación (determinación de la PO₂Tc basal y de los cambios inducidos), después de un periodo de prueba con un dispositivo externo¹³⁷.

10.6.4. Tratamiento con células madre y genoterapia

El tratamiento con células madre y genes angiogénicos se encuentra en fase de investigación y no se dispone de suficiente evidencia para recomendar su uso^{138,139}.

El desarrollo de angiogénesis terapéutica se basa en el uso de factores angiogénicos o células madre para promover la revasculariza-

Riesgo estimado de amputación a 1 año para cada combinación*																
	Isquemia - 0				Isquemia - 1				Isquemia - 2				Isquemia - 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	M	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

Figura 2 del anexo web. Cálculo del riesgo de amputación según la clasificación Wifi (véase también la tabla 7). fl: infección del pie; H: riesgo alto; L: riesgo bajo; M: riesgo moderado; VL: riesgo muy bajo; W: herida.

*Reproducido con permiso de Mills et al. *J Vasc Surg.* 2014;59:220-234.

ción y el remodelado de las arterias colaterales, con el fin de reducir la isquemia, mejorar los síntomas y prevenir la amputación. Diversos estudios clínicos han descrito alivio de los síntomas isquémicos, mejoría funcional y prevención de la amputación, pero otros no han podido confirmar esta eficacia tan prometedora¹⁴⁰⁻¹⁴².

En un metanálisis de 12 estudios aleatorizados, el tratamiento con células autólogas fue efectivo para mejorar los indicadores indirectos de isquemia, síntomas subjetivos y variables «duras» (curación de las úlceras y amputación). Los pacientes con *tromboangiitis obliterans* obtuvieron mayores beneficios que los pacientes con EAEI aterosclerótica¹⁴³. El mayor estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre genoterapia es el TAMARIS, que ha incluido en 30 países a 520 pacientes con ICAEI y lesiones cutáneas no aptos para revascularización estándar. Este estudio no ha encontrado diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la variable principal de eficacia de muerte o primera amputación mayor de la extremidad tratada (el 37,0 frente al 33,2%; $p = 0,48$)¹³⁸.

10.8. Síndrome del dedo azul

Otra presentación clínica particular es el síndrome del dedo azul, caracterizada por la aparición de una decoloración cianótica súbita en uno o más dedos del pie; normalmente se debe a residuos embólicos ateroscleróticos de las arterias proximales.

El síndrome del dedo azul es resultado de un fenómeno de aterioembolia, un proceso en el que los émbolos de las lesiones de las arterias proximales producen isquemia en los lechos arteriales distales. Estos émbolos se deben a la fragmentación de una placa aterosclerótica, que da lugar a una lluvia de desechos de colesterol y agregados plaquetarios. Cuando sucede en las extremidades inferiores, se ocuyen las arteriolas y aparece el síndrome del dedo azul. El fenómeno microembólico puede ocurrir en cualquier parte del organismo; Flory lo describió por primera vez en 1945¹⁴⁴; Hoye et al.¹⁴⁵ fueron los primeros en describir la presentación clínica en las extremidades inferiores. Karmody et al.¹⁴⁶ utilizaron por primera vez el término «síndrome del dedo azul» en 1975 en una serie de 31 pacientes.

Hay controversia sobre cuál es el tratamiento más adecuado para estos pacientes¹⁴⁷⁻¹⁵⁶. El tratamiento quirúrgico de estas lesiones se ha dirigido a eliminar la lesión causal mediante endarterectomía o *bypass*. Hay pocos estudios sobre el tratamiento endovascular de estas lesiones, ya sea trombolisis¹⁵⁷, aterectomía percutánea^{158,159} o angioplastia con balón y *stent*^{160,161}. A menudo se ha defendido el uso de tratamiento antiplaquetario solo o en combinación con tratamiento quirúrgico o endovascular. El uso de anticoagulación es más controvertido, ya que algunos estudios indican que puede promover las aterioembolias¹⁶²⁻¹⁶⁸.

Muchas lesiones causantes del síndrome del dedo azul también producen una obstrucción significativa que se debe tratar adecuadamente¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Los *stents*, aunque ya no estén recubiertos, pueden tratar la obstrucción y estabilizar las lesiones para prevenir la producción de émbolos¹⁷².

Las lesiones ateroscleróticas que producen el síndrome del dedo azul se distribuyen por la aorta y las regiones ilíacas y femoropoplíteas¹⁵¹. Esta entidad tiene una presentación típicamente dolorosa, con la aparición de dedos de color azul o púrpura en pacientes con obstrucción proximal que tienen múltiples grados de enfermedad, incluidas placas ulceradas, lo que dificulta la determinación de la fuente embólica.

La historia natural de los pacientes con síndrome del dedo azul es la de microémbolos de repetición, con una tasa descrita de amputación/pérdida tisular de hasta un 45%^{153,156}. La mayoría de los estudios proponen aislar o eliminar la fuente embólica^{152,156}. Teóricamente, los *stents* proporcionan un andamiaje que debería prevenir la embolización de la placa y favorecer el remodelado de la lesión, pero hay dudas

sobre si la propia colocación del *stent* puede inducir la formación de émbolos.

Brewer et al.¹⁵⁷ han propuesto que la lesión causante del síndrome del dedo azul podría tratarse estabilizando la placa con tratamiento antiplaquetario primero y, si no aparecen síntomas nuevos, angioplastia transluminal percutánea al cabo de 6 semanas. En otro estudio, Kumpe et al.¹⁶¹ han descrito resultados satisfactorios en 10 pacientes tratados con angioplastia transluminal percutánea y tratamiento antiplaquetario; solo 1 paciente presentó émbolos recurrentes, pero la tasa de mortalidad en este grupo fue alta (60%). Karmody et al.¹⁴⁶ han descrito al menos 3 episodios embólicos recurrentes en un grupo de 31 pacientes tratados quirúrgicamente (10%), con una mortalidad del 0% y una tasa de amputación del 32%. Wingo et al.¹⁶⁶ han publicado la mayor serie, de 48 pacientes (31 tratados quirúrgicamente, 11 tratados médicamente y 22 sin tratamiento); estos autores no han detectado diferencias en los resultados clínicos entre los grupos y han observado una tasa general de pérdida tisular del 38%, además de una tasa de amputación del 22%.

Es difícil comparar los estudios sobre tratamiento endovascular, quirúrgico o combinado en el síndrome del dedo azul, ya que se trata de estudios retrospectivos en la mayoría de los casos, realizados con series de pacientes muy pequeñas, que incluyen variaciones en el tratamiento, tiempos de seguimiento cortos o no definidos y variables diferentes.

No obstante, el implante de *stent* parece ser tan efectivo como los tratamientos quirúrgico y médico u otras estrategias endovasculares. Teniendo en cuenta los posibles efectos deletéreos de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con síndrome del dedo azul, el tratamiento antiplaquetario es la práctica estándar.

En conclusión, tanto el tratamiento quirúrgico como las técnicas endovasculares combinadas con tratamiento antiplaquetario conllevan alto riesgo de pérdida de la extremidad y muerte para los pacientes con síndrome del dedo azul. Los médicos deben ser asertivos en el diagnóstico. La colocación de *stents* recubiertos puede ser una alternativa al *bypass*, pero se necesitan más estudios para investigar su eficacia y su seguridad.

11. SECCIÓN 11 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDAD ARTERIAL DE MÚLTIPLES SITIOS

11.2.1.1. Estenosis de las arterias carótidas en pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria

Tabla 11 del anexo web

Prevalencia de estenosis de la carótida interna y riesgo de accidente cerebrovascular después de la revascularización coronaria aislada en pacientes cribados con ecografía dúplex¹⁷²

	Prevalencia en 7.512 pacientes de CABG cribados con ecografía dúplex, %	Tasa de ACV en 4.674 pacientes sometidos a CABG aislada cribados con ecografía dúplex, %
Estenosis carotídea < 50%	90,8	1,8
Estenosis unilateral 50-99%	5,5	3,2
Estenosis bilateral	2,2	5,2
Oclusión unilateral	1,5	9,0

ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de revascularización coronaria.

Tabla 12 del anexo web

Metanálisis de muerte/accidente cerebrovascular/infarto de miocardio tras endarterectomía carotídea + revascularización coronaria o implante de *stent* carotídeo + revascularización coronaria realizados en fases o simultáneamente. Adaptada de Paraskevas et al.¹⁷³

Parámetro	N	Muerte, % (IC95%)	ACV, % (IC95%)	IM, % (IC95%)	Muerte/ACV, % (IC95%)	Muerte/ACV/IM, % (IC95%)
EAC + CABG simultáneas con EAC realizada antes del <i>bypass</i>	5386	4,5 (3,9-5,2)	4,5 (3,7-5,3)	3,6 (2,8-4,4)	8,2 (7,1-9,23)	11,5 (10,1-13,1)
EAC + CABG simultáneas con EAC realizada durante el <i>bypass</i>	844	4,7 (3,1-6,4)	3,8 (2,0-5,5)	2,9 (1,3-4,6)	8,1 (5,8-10,3)	9,5 (5,9-13,1)
EAC + CABG sin bomba simultáneas	324	1,5 (0,3-2,8)	ND	ND	2,2 (0,7-3,7)	3,6 (1,6-5,5)
Primero EAC y luego CABG	917	3,9 (1,1-6,7)	2,7 (1,6-3,9)	6,5 (3,2-9,7)	6,1 (2,9-9,3)	10,2 (7,4-13,1)
Primero CABG y luego EAC	302	2,0 (0-6,1)	6,3 (1,0-11,7)	0,9 (0,5-1,4)	7,3 (1,7-12,9)	5,0 (0-10,6)
Primero ISC y luego CABG	2.378	4,5 (3,3-6,2)	5,3 (4,3-6,4)	2,4 (1,5-3,9)	8,6 (6,9-10,6)	9,9 (7,9-12,2)
ISC + CABG simultáneos	550	4,5 (2,9-6,9)	3,1 (1,8-5,3)	1,8 (0,9-3,6)	5,6 (3,8-8,1)	6,3 (4,3-8,9)

ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: endarterectomía de la arteria carótida; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; ISC: implante de *stent* carotídeo; ND: no disponible.

©ESC 2017

11.2.1.2. Estenosis de las arterias carótidas en pacientes con otras enfermedades coronarias (sin cirugía de revascularización coronaria)

Los datos disponibles sobre la prevalencia de la estenosis carotídea en estos pacientes, así como la ausencia de evidencia de cualquier efecto en los resultados clínicos, han llevado a la conclusión de que el cribado de las arterias carótidas en pacientes con EC solo se puede recomendar para los candidatos a CABG.

En conjunto, la prevalencia de estenosis carotídea significativa en pacientes con EC es relativamente baja, pero aumenta con la gravedad de la EC¹⁷⁵. En una revisión general de 20.395 pacientes con EC consecutivos, la prevalencia de estenosis carotídea > 70% fue del 5%¹⁷⁵. En los pacientes que se sometían a angiografía coronaria, la prevalencia alcanzaba el 7% cuando había enfermedad de 3 vasos y el 10% en la enfermedad de la descendente anterior¹⁷⁶.

A los 4 años de seguimiento del registro REACH, la presencia de aterosclerosis carotídea (placa carotídea o historia de revascularización carotídea) en pacientes con EC obtuvo una HR ajustada de eventos coronarios de 1,25¹⁷⁷.

La identificación de enfermedad carotídea asintomática grave en pacientes con EC no cambia el tratamiento médico, ya que el tratamiento antiplaquetario e hipolipemiente está recomendado para todo paciente con EC conocida.

Teniendo en cuenta la baja prevalencia de estenosis carotídea grave en pacientes con EC y el hecho de que la revascularización de la enfermedad carotídea asintomática debe considerarse solo para pacientes seleccionados, no se recomienda la detección sistemática de estenosis carotídea en pacientes coronarios. Además, la identificación de enfermedad carotídea no tiene impacto en el tratamiento médico de los pacientes con EC conocida.

11.2.1.3. Enfermedad de las arterias renales en pacientes con enfermedad coronaria

La prevalencia de la EsAR ≥ 75% es del 5-15% según los datos de estudios recientes en pacientes con EC que se someten a angiografía coronaria^{178,179} y es 2 veces más frecuente en mujeres que en varones¹⁷⁸. La hipertensión, la diabetes, la EC multivaso, la ERC grave y la EAEI concomitante son más prevalentes en pacientes con EsAR significativa^{178,180}.

La presencia de EsAR en la aortografía abdominal de 3.987 pacientes que se sometían a angiografía coronaria se ha asociado con una mortalidad a medio plazo 2 veces superior, independientemente del tratamiento de EC, ya fuera médico, intervención coronaria percutánea o CABG¹⁸¹. Sin embargo, en una serie de 401 pacientes programa-

dos para CABG, el aumento del IRR (> 0,80), pero no la presencia de EsAR (> 60%), se ha asociado con una tasa de mortalidad/ACV/IM a los 30 días 4 veces superior, así como a una mayor morbilidad CV a medio plazo¹⁷⁹.

La identificación de EAR en pacientes coronarios no cambia el tratamiento médico, ya que el tratamiento antiplaquetario e hipolipemiente está recomendado para todo paciente con EC conocida.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) deben prescribirse con precaución cuando haya EsAR bilateral o estenosis unilateral con riñón contralateral ausente o no funcional.

La detección sistemática de EAR en pacientes coronarios no se puede recomendar, ya que la prevalencia de EsAR significativa es baja y el valor terapéutico del implante de *stent* en las arterias renales es cuestionable (sección 9). Al igual que en otros casos, las indicaciones de imagen de las arterias renales se muestran en la tabla 5 (sección 9). Cuando haya indicación de imagen, la ED es la técnica recomendada para diagnosticar la EsAR. Si la ED es positiva o no concluyente, se puede realizar angiografía renal en el momento de la angiografía coronaria. No se recomienda la angiografía renal sistemática (gran volumen de medio de contraste).

11.2.3.1. Estenosis de las arterias carótidas en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

La estenosis de las arterias carótidas es frecuente en pacientes con EAEI, pero no hay evidencia de que tenga impacto en el resultado clínico de las extremidades. La presencia de EC es un marcador de mal pronóstico CV¹⁷⁷.

En un estudio poblacional con 3,67 millones de personas que acudieron al médico por su cuenta y tenían una media de edad de 64 años, aquellas con ITB < 0,9 presentaron mayor prevalencia de estenosis carotídea (> 50%) que las personas con ITB normal (el 18,8 frente al 3,3%; $p < 0,0001$)². Un análisis multivariable ha demostrado que tanto la EAEI sintomática (OR = 3,7) como la asintomática (OR = 2,9) se asocian con enfermedad carotídea; esta asociación es más estrecha según aumenta la gravedad de la EAEI hasta alcanzar OR = 7,6 en los pacientes con ITB ≤ 0,40. Según un metanálisis de 19 estudios con 4.573 pacientes, la prevalencia de estenosis carotídea > 70% en los pacientes con EAEI es del 14%¹⁸². Los factores de riesgo para la asociación de la enfermedad carotídea con la EAEI son edad, tabaquismo y EC concomitante; la enfermedad carotídea es 2 veces más frecuente en pacientes con EAEI que en pacientes con EC¹⁸³.

La concomitancia de estenosis carotídea exige priorizar la revascularización, dependiendo del estado clínico del paciente y la gravedad

de la enfermedad carotídea y la EAEI. En general, la modificación de los factores de riesgo y el tratamiento médico que se recomiendan para la EAEI también son válidos para tratar la enfermedad carotídea asintomática. Hay pocos datos sobre la utilidad del cribado sistemático de estenosis carotídea en pacientes con EAEI.

11.2.3.2. Enfermedad de las arterias renales en pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores

Aunque la EsAR suele ser un hallazgo incidental en las pruebas de imagen de la EAEI, la presencia de EAR requiere una intervención específica. Hay divergencia de opiniones en cuanto a si la EAR es un marcador de mal pronóstico CV en pacientes con EAEI^{184,185}. El único estudio que ha investigado si la EsAR puede influir en el resultado clínico de las extremidades inferiores no ha encontrado alteración pronóstica en pacientes con EsAR concomitante¹⁸⁴.

La prevalencia de una EsAR > 60% varía entre el 10 y el 23% en estudios que han evaluado las arterias renales durante la angiografía para la EAEI, y puede alcanzar un 40% en pacientes con enfermedad aortoiliaca que requiere revascularización (figura 8)¹⁸³. Los factores de riesgo para la asociación de EsAR y EAEI son edad, sexo femenino, EAEI aortoiliaca, ECAEI, tabaquismo, hipertensión e insuficiencia renal¹⁸³.

La identificación de EAR en pacientes con EAEI no cambia el tratamiento médico, ya que el tratamiento antiplaquetario e hipolipemiante está recomendado para todo paciente con EAEI. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II deben prescribirse con precaución en caso de EsAR bilateral o estenosis unilateral con riñón contralateral ausente o no funcional.

La detección sistemática de EAR en pacientes con EAEI no se puede recomendar, ya que el valor terapéutico del implante de *stent* en las arterias renales es cuestionable (véase la sección 9).

12. SECCIÓN 12 DEL ANEXO WEB: ENFERMEDADES CARDIACAS EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

12.2. Insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica

12.2.1. Epidemiología

Un tercio de los pacientes con EAP sintomática tienen disminuida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI)^{186,187}. La disfunción del VI es al menos 2 veces más prevalente en pacientes con EAEI que en la población general, ajustando por edad y sexo¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Esta asociación con la disfunción del VI puede ser incluso más estrecha en la enfermedad de las arterias carótidas que en la EAEI¹⁸⁸. En un estudio poblacional con participantes de más de 65 años, el ITB < 0,90, comparado con ITB ≥ 0,90, aumentó el riesgo relativo de incidencia de insuficiencia cardíaca en 1,61 (IC95%, 1,14-2,29) durante un periodo de seguimiento de 6 años. Este aumento no se ha observado en pacientes con EC prevalente¹⁹⁰. En una población de adultos mayores seguidos una media de 7,5 años, la HR de insuficiencia cardíaca con EAEI sintomática ajustada por múltiples variables fue 3,92 (IC95%, 2,13-7,21)¹⁹¹. De forma parecida, en una población más joven con enfermedad CV o riesgo CV alto, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue mayor en pacientes con ITB < 0,90 que en los pacientes con ITB ≥ 0,90 (el 4,6 frente al 2,6%)¹⁹². En una gran población de mediana edad con un seguimiento de 18 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 23% de los sujetos con ITB ≤ 0,90, frente al 18, el 13 y el 14% de quienes tenían valores de ITB de 0,91-1,00, 1,01-1,40 y > 1,40 respectivamente¹⁹³. Estas asociaciones persistieron tras ajustar por la presencia de placas carotídeas, EC y otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca. El riesgo ajustado por múltiples variables atribuible a la población de incidencia de insuficiencia cardíaca para un ITB ≤ 1,00 fue del 6%, comparado con el 8% de la EC, el 15% de la hipertensión y el 14% de la diabetes¹⁹³.

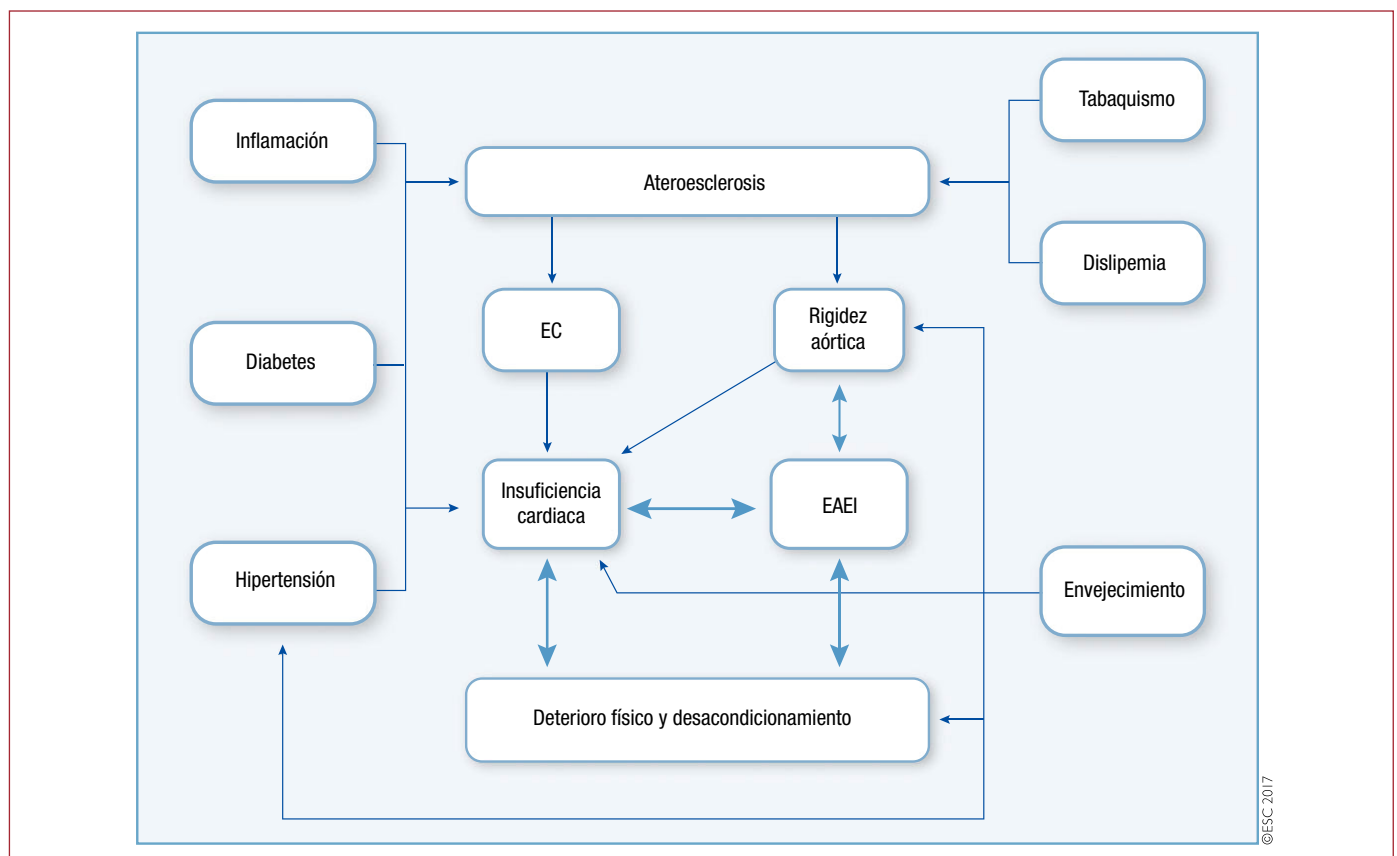


Figura 3 del anexo web. Interrelaciones entre insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial de las extremidades inferiores. EC: enfermedad coronaria; EAEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores.

BIBLIOGRAFÍA DEL ANEXO WEB

- de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke*. 2009;40:1105–1113.
- Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, Guo Y, Adelman MA, Riles TS, Berger JS. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: peripheral artery disease and carotid artery stenosis—data from Life Line ScreeningVR. *Atherosclerosis*. 2015;241:687–691.
- Osborn LA, Vernon SM, Reynolds B, Timm TC, Allen K. Screening for subclavian artery stenosis in patients who are candidates for coronary bypass surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;56:162–165.
- Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:618–623.
- Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP, Edwards MS, Ayerdi J, Burke GL. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg*. 2004;40:45–52.
- Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental viscera and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:385–390.
- Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, Rossi MB, Clagett GP. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg*. 1991;14:195–199.
- Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg*. 2002;36:443–451.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams IJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
- Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Teplöhl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95–105.
- Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65–74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg*. 2015;102:902–906.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(Suppl S):S5–S67.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526.
- Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:666–672.
- Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE Jr, Denenberg JO, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9:145–158.
- Hogberg D, Kragstern B, Björck M, Tjarnström J, Wanhainen A. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men – a population-based screening study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:5–10.
- de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, de Borst GJ, Buskens E, Bots ML. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45:2366–2371.
- West HW, Juonala M, Gall SL, Kahonen M, Laitinen T, Taittonen L, Viikari JS, Raitakari OT, Magnussen CG. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2015;131:1239–1246.
- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*. 2012;43:1818–1823.
- Redgrave JN, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the Oxford plaque study. *Stroke*. 2010;41:2288–2294.
- Tobe SW, Burgess E, Lebel M. Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006;22:623–628.
- Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862–1871.
- Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308:1660–1667.
- Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 2):717–720.
- Mathiesen EB, Joakimsen O, Bona KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:44–51.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.
- Chrysoschou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:184–195.
- Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, Djousse L, Sutton-Tyrrell K, Newman AB, Cushman M, Mukamal KJ. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension*. 2014;63:413–419.
- Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.
- Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015;132:1805–1815.
- Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, Kori S. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1190–1197.
- Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2934–2938.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837–845.
- Ridker PM, Stamper MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481–2485.
- Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961–965.
- Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006;113:2623–2629.
- Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, Peters A, Koenig W, Stockl A, Dahnhardt D, Boger CA, Kramer BK, Fraedrich G, Strauch K, Kronenberg F. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014;103:28–36.
- Scholtes VP, Peeters W, van Lammeren GW, Howard DP, de Vries JP, de Borst GJ, Redgrave JN, Kemperman H, Schalkwijk CG, den Ruijter HM, de Kleijn DJ, Moll FL, Rothwell PM, Pasterkamp G. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*. 2014;235:418–423.
- Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24:1433–1437.
- Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Semin Vasc Surg*. 2014;27:148–151.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 2007;28:354–362.
- Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115:439–445.
- Peeters Weem SM, van Haelst ST, den Ruijter HM, Moll FL, de Borst GJ. Lack of evidence for dual antiplatelet therapy after endovascular arterial procedures: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52:253–262.
- Mousa AY, Broce M, Campbell J, Nanjundappa A, Stone PA, Abu-Halimah S, Srivastava M, Bates MC, Aburahma AF. Clopidogrel use before renal artery angioplasty with/without stent placement resulted in tertiary procedure risk reduction. *J Vasc Surg*. 2012;56:416–423.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064–2089.
- Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD000126.
- Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD000126.
- Cao P, De Rango P, Zannetti S. Eversion vs conventional carotid endarterectomy: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:195–201.
- Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Asian J Surg*. 2011;34:32–40.
- Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD000190.
- Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, de Borst GJ, Brown MM, Richards T. Incidence, impact, and predictors of cranial nerve palsy and haematoma following carotid endarterectomy in the international carotid stenting study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:498–504.
- Bond R, Narayan SK, Rothwell PM, Warlow CP. Clinical and radiographic risk factors for operative stroke and death in the European carotid surgery trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:108–116.

54. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30:1751-1758.
55. Touze E, Trinquart L, Felgueiras R, Rerkasem K, Bonati LH, Meliksetyan G, Ringleb PA, Mas JL, Brown MM, Rothwell PM. A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and stenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke*. 2013;44:3394-3400.
56. Holt PJ, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Meta-analysis and systematic review of the relationship between hospital volume and outcome following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:645-651.
57. AbuRahma AF, Stone PA, Srivastava M, Hass SM, Mousa AY, Dean LS, Campbell JE, Chong BY. The effect of surgeon's specialty and volume on the perioperative outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2013;58:666-672.
58. Macdonald S, Lee R, Williams R, Stansby G. Towards safer carotid artery stenting: a scoring system for anatomic suitability. *Stroke*. 2009;40:1698-1703.
59. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkooft PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:985-997.
60. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lieve M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-71.
61. Moore WS, Popma JJ, Roubin GS, Voeks JH, Cutlip DE, Jones M, Howard G, Brott TG. Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2016;63:851-858.
62. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingle R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:1239-1247.
63. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42:675-680.
64. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:235-246.
65. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306:1338-1343.
66. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, Torsello G, Cao P, Reimers B, Mathias K, Setacci C, Schonholz C, Clair DG, Schilling M, Grunwald L, Bosiers M, Abou-Chebl A, Moussa ID, Mudra H, Iyer SS, Scheinert D, Yadav JS, van Sambeek MR, Holmes DR, Cremonesi A. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol*. 2010;9:339-341.
67. Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM, Algra A, Becquemin JP, Chatellier G, Mas JL, Fraedrich G, Ringleb PA, Jansen O, Brown MM. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the Carotid Stenting Trialists' Collaboration. *Stroke*. 2014;45:527-532.
68. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, Pan J, Hood D, Hodgson KJ, Desai SS. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg*. 2016;64:663-670.
69. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49:902-909.
70. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2014;59:956-967.
71. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2014;45:702-706.
72. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52:1486-1496.
73. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, Makris GC, Thomas DJ, Geroulakos G. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013;57:609-618.
74. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3071-3077.
75. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke*. 2011;42:1550-1555.
76. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke*. 2015;46:91-97.
77. Markus HS, King A, Shipley M, Topkian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:663-671.
78. Topkian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2011;77:751-758.
79. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoulakos A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:275-284.
80. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004;54:318-324.
81. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, Mohr JP, Rhodes JD, Popma JJ, Lal BK, Longbottom ME, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation*. 2012;126:3054-3061.
82. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1011-1020.
83. Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W. SPACE-2: a missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:761-765.
84. Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016. June 22. [Epub ahead of print].
85. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheff AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
86. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke*. 2004;35:18-20.
87. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG, Mas JL. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1305-1311.
88. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Zaidat OO. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:369-376.
89. Mukherjee D, Pineda G. Extracranial vertebral artery intervention. *J Interv Cardiol*. 2007;20:409-416.
90. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior Circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke*. 2013;44:598-604.
91. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:905-914.
92. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome. *Ann Surg*. 2010;252:166-170.
93. Puttarajappa C, Rajan DS. Images in clinical medicine. Allen's test. *N Engl J Med*. 2010;363:e20.
94. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbelt T, Kolkman JJ, Lees T, Lefevre JH, Menyhei G, Oderich G, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Sanddal Lindholt J, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Geelkerken B, Gloviczki P, Huber T, Naylor R. Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:460-510.
95. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness DE Jr. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation*. 1998;98:2866-2872.
96. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal artery stenosis—when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:416.
97. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Mackie AD, Drury PL, Hendry BM, Scoble JE. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM*. 1994;87:413-421.
98. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin*. 2015;33:59-73.
99. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:995-999.
100. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med*. 2015;10:893-905.
101. Mule G, Geraci G, Geraci C, Morreale M, Cottone S. The renal resistive index: is it a misnomer? *Intern Emerg Med*. 2015;10:889-891.
102. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60:770-777.

103. Bruno RM, Daghini E, Versari D, Sgro M, Sanna M, Venturini L, Romanini C, Di Paco I, Sudano I, Cioni R, Lerman LO, Ghiadoni L, Taddei S, Pinto S. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:9.
104. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:282-286.
105. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Santos R, Phillips HR, Stack RS, Crowley JJ. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am Heart J*. 2001;142:314-323.
106. Misra S, Thatipelli MR, Howe PW, Hunt C, Mathew V, Barsness GW, Pflueger A, Textor SC, Bjarnason H, McKusick MA. Preliminary study of the use of drug-eluting stents in atherosclerotic renal artery stenoses 4mm in diameter or smaller. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:833-839.
107. Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM, Rabbia C, Vignali C, Maleux G, Boyer L, Szczepo-Trojanowska M, Jaschke W, Hafsahl G, Downes M, Beregi JP, Veeger NJ, Stoll HP, Talen A. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther*. 2007;14:460-468.
108. Simone TA, Brooke BS, Goodney PP, Walsh DB, Stone DH, Powell RJ, Cronenwett JL, Nolan BW. Clinical effectiveness of secondary interventions for restenosis after renal artery stenting. *J Vasc Surg*. 2013;58:687-694.
109. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, Steffes M, Burket MW, Thomas WJ, Safian R, Reddy B, Brewster P, Ankenbrandt MA, Virmani R, Dippel E, Rocha-Singh K, Murphy TP, Kennedy DJ, Shapiro JJ, D'Agostino RD, Pencina MJ, Khuder S. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation*. 2008;117:2752-2760.
110. Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R, Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:666-675.
111. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg*. 2009;49:667-674.
112. Duprey A, Chavent B, Meyer-Bisch V, Varin T, Albertini JN, Favre JP, Barral X, Ricco JB. Editor's choice - ex vivo renal artery repair with kidney autotransplantation for renal artery branch aneurysms: long-term results of sixty-seven procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:872-879.
113. Ham SW, Weaver FA. Ex vivo renal artery reconstruction for complex renal artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60:143-150.
114. Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ, Moncure A, Darling RC Jr, Gertler JP, La Muraglia GM, Atamian S, Abbott WM. The durability of different reconstructive techniques for atherosclerotic renal artery disease. *J Vasc Surg*. 1994;20:76-85.
115. Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, Gifford RW Jr, Pohl MA, Goormastic M. Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten years' experience. *JAMA*. 1987;257:498-501.
116. Senekowitsch C, Assadian A, Wilk MV, Assadian O, Ptakovsky H, Hagmuller GW. Renal artery surgery in the era of endovascular intervention. *Vasa*. 2004;33:226-230.
117. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, Baquer M, Vega de Ceniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:504-508.
118. Quong WL, Fung AT, Yu RY, Hsiang YN. Reassessing the normal toe-brachial index in young healthy adults. *J Vasc Surg*. 2016;63:652-656.
119. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2016;21:382-389.
120. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*. 1997;95:411-414.
121. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, Carbone A, Scudiero F, Ferrone M, Corrado R, Izzo R, Chiariotti L, Perrino C, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg*. 2012;12(Suppl 1):S15.
122. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:463-474.
123. Bedenis R SM, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003748.
124. Hiatt WR MS, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008;47:330-336.
125. Stevens JW SE, Harman S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012;99:1630-1638.
126. Iida O YH, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Urasawa K, Shintani Y, Miyamoto A, Hirano K, Miyashita Y, Tsuchiya T, Shinozaki N, Nakamura M, Isshiki T, Hamasaki T, Nanto S. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation*. 2013;127:2307-2315.
127. de Backer TLM, Stichele RV, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD001368.
128. Bocalon H, Leher P, Mosnier M. [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2001;50:175-182.
129. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Stokmans RA, Broos PP, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD006888.
130. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD000986.
131. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005262.
132. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJ, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2013;58:814-826.
133. Bergan JJ, Veith FJ, Bernhard VM, Yao JS, Flinn WR, Gupta SK, Scher LA, Samson RH, Towne JB. Randomization of autogenous vein and polytetrafluoroethylene grafts in femoral-distal reconstruction. *Surgery*. 1982;92:921-930.
134. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:517-522.
135. Bosanquet DC, Glasbey JC, Williams IM, Twine CP. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:88-97.
136. Rashid H, Slim H, Zayed H, Huang DY, Wilkins CJ, Evans DR, Sidhu PS, Edmonds M. The impact of arterial pedal arch quality and angiosome revascularization on foot tissue loss healing and infrapopliteal bypass outcome. *J Vasc Surg*. 2013;57:1219-1226.
137. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD004001.
138. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011;377:1929-1937.
139. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD008347.
140. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, Hermiller JB, Litt M, Saucedo JF, Weiss RJ, Kandzari DE, Kleiman N, Anderson RD, Gottlieb D, Karlsberg R, Snell J, Rocha-Singh K. Results from a phase II multicenter, double-blind placebo-controlled study of Del-1 (VLT5-589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J*. 2007;153:874-880.
141. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther*. 2008;16:972-978.
142. Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, Mendelsohn FO, Saucedo JF, Goldman CK, Blebea J, Macko J, Kessler PD, Rasmussen HS, Annex BH. 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;108:1933-1938.
143. Teraa M SR, van der Graaf Y, Peters CE, Moll FL, Verhaar MC. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 2013;258:922-929.
144. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol*. 1945;21:549-565.
145. Hoye SJ, Teitelbaum S, Gore I, Warren R. Atheromatous embolization: a factor in peripheral gangrene. *N Engl J Med*. 1959;261:128-131.
146. Karmody AM, Powers SR, Monaco VJ, Leather RP. "Blue toe" syndrome. An indication for limb salvage surgery. *Arch Surg*. 1976;111:1263-1268.
147. Applebaum RM, Kronzon I. Evaluation and management of cholesterol embolization and the blue toe syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11:533-542.
148. Fisher DF Jr, Clagett GP, Brigham RA, Orecchia PM, Youkey JR, Aronoff RJ, Fry RE, Fry WJ. Dilemmas in dealing with the blue toe syndrome: aortic versus peripheral source. *Am J Surg*. 1984;148:836-839.
149. Friedman SG, Krishnasastri KV. External iliac ligation and axillary-bifemoral bypass for blue toe syndrome. *Surgery*. 1994;115:27-30.
150. Jenkins DM, Newton WD. Atheroembolism. *Am Surg*. 1991;57:588-590.
151. Kaufman J, Shah, DM, Leather, RP. Atheroembolism and microthromboembolic syndromes: blue toe syndrome and disseminated atheroembolism. In: RB Rutherford, ed. Vascular Surgery, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:669-677.
152. McFarland RJ, Taylor RS, Woodyer AB, Eastwood JB. The femoropopliteal segment as a source of peripheral atheroembolism. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30:597-603.
153. O'Keefe ST, Woods BO, Breslin DJ, Tsapatsaris NP. Blue toe syndrome. Causes and management. *Arch Intern Med*. 1992;152:2197-2202.
154. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *Br Med J*. 1974;3:548-552.
155. Sharma PV, Babu SC, Shah PM, Nassoura ZE. Changing patterns of atheroembolism. *Cardiovasc Surg*. 1996;4:573-579.
156. Wingo JP, Nix ML, Greenfield LJ, Barnes RW. The blue toe syndrome: hemodynamics and therapeutic correlates of outcome. *J Vasc Surg*. 1986;3:475-480.
157. Brewer ML, Kinnison ML, Perler BA, White RI Jr. Blue toe syndrome: treatment with anticoagulants and delayed percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):31-36.
158. Clugston RA, Eisenhauer AC, Matthews RV. Atherectomy of the distal aorta using a "kissing-balloon" technique for the treatment of blue toe syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159:125-127.

159. Dolmatch BL, Rholi KS, Moskowitz LB, Dake MD, van Breda A, Kaplan JO, Katzen BT. Blue toe syndrome: treatment with percutaneous atherectomy. *Radiology*. 1989;173:799-804.
160. el Ashmaoui A, Do DD, Triller J, Stirnemann P, Mahler F. Angioplasty of the terminal aorta: follow-up of 20 patients treated by PTA or PTA with stents. *Eur J Radiol*. 1991;13:113-117.
161. Kumpe DA, Zwerdinger S, Griffin DJ. Blue digit syndrome: treatment with percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):37-44.
162. Benvegna S, Cassina I, Giuntini G, Ruginuolo F, Talarico F, Florena M. Atherothrombotic microembolism of the lower extremities (the blue toe syndrome) from atherosclerotic non-aneurysmal aortic plaques. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1990;31:87-91.
163. Brenowitz JB, Gregory J, Edwards WS. Diagnosis and treatment of peripheral atheromatous emboli. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1978;19:499-502.
164. Bruns FJ, Segel DP, Adler S. Control of cholesterol embolization by discontinuation of anticoagulant therapy. *Am J Med Sci*. 1978;275:105-108.
165. Feder W, Auerbach R. "Purple toes": an uncommon sequela of oral coumarin drug therapy. *Ann Intern Med*. 1961;55:911-917.
166. Moldvee-Geronimus M, Merriam JC Jr. Cholesterol embolization. From pathological curiosity to clinical entity. *Circulation*. 1967;35:946-953.
167. Roberts B, Rosato FE, Rosato EF. Heparin—a cause of arterial emboli? *Surgery*. 1964;55:803-808.
168. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg*. 1958;76:219-225.
169. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology*. 1997;204:87-96.
170. Kvilekval KH, Yunis JP, Mason RA, Giron F. After the blue toe: prognosis of noncardiac arterial embolization in the lower extremities. *J Vasc Surg*. 1993;17:328-334.
171. Murphy KD, Encarnacion CE, Le VA, Palmaz JC. Iliac artery stent placement with the Palmaz stent: follow-up study. *J Vasc Interv Radiol*. 1995;6:321-329.
172. Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, Moursi MM. Blue toe syndrome: treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:585-92.
173. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:283-294.
174. Parakevas KI, Nduwayo S, Saratzis A, Bown MJ, Naylor AR. Synchronous/ staged carotid stenting and coronary bypass surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:309-319.
175. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med*. 2009;38:977-986.
176. Steinvil A SB, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:779-783.
177. Sirimarco G, Amarengo P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S, Rother J, Mas JL, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke*. 2013;44:373-379.
178. Cohen MG, Pascua JA, Garcia-Ben M, Rojas-Matas CA, Gabay JM, Berrocal DH, Tan WA, Stouffer GA, Montoya M, Fernandez AD, Halac ME, Grinfeld LR. A simple prediction rule for significant renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J*. 2005;150:1204-1211.
179. Aboyans V, Tanguy B, Desormais I, Bonnet V, Chonchol M, Laskar M, Mohty D, Lacroix P. Prevalence of renal artery disease and its prognostic significance in patients undergoing coronary bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014;114:1029-1034.
180. Lee Y, Shin JH, Park HC, Kim SG, Choi SI. A prediction model for renal artery stenosis using carotid ultrasonography measurements in patients undergoing coronary angiography. *BMC Nephrol*. 2014;15:60.
181. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001;60:1490-1497.
182. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:262-271.
183. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: P Lanzer, ed. *PanVascular Medicine*. Berlin: Springer, 2015:4779-4810.
184. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal artery stenosis in patients with peripheral artery disease: prevalence, risk factors and long-term prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;53:380-385.
185. Amighi J, Schlager O, Haumer M, Dick P, Mlekusch W, Loewe C, Böhmig G, Köppelsteiner R, Minar E, Schillinger M. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:784-792.
186. Kelly R, Staines A, MacWalter R, Stonebridge P, Tunstall-Pedoe H, Struthers AD. The prevalence of treatable left ventricular systolic dysfunction in patients who present with noncardiac vascular episodes: a case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:219-224.
187. Ward RP, Goonewardena SN, Lammertin G, Lang RM. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:499-503.
188. Hedberg P, Hammar C, Selmerud J, Viklund J, Leppert J, Hellberg A, Henriksen E. Left ventricular systolic dysfunction in outpatients with peripheral atherosclerotic vascular disease: prevalence and association with location of arterial disease. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:625-632.
189. Rizvi S, Kamran H, Saliccioli L, Saiful F, Lafferty J, Lazar JM. Relation of the ankle brachial index to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010;105:129-132.
190. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-545.
191. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, Allman RM, Ahmed A. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2009;103:130-135.
192. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25:17-24.
193. Gupta DK, Skali H, Claggett B, Kasabov R, Cheng S, Shah AM, Loefer LR, Heiss G, Nambi V, Aguilar D, Wruck LM, Matsushita K, Folsom AR, Rosamond WD, Solomon SD. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities). *JACC Heart Fail*. 2014;2:447-454.

16. APÉNDICE

Comité de la ESC para Guías de Práctica Clínica

Stephan Windecker (Moderador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumanía), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Jung (Francia), Peter Juni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Christophe Leclercq (Francia), Theresa McDonagh (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Iain A. Simpson (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España).

Sociedades Nacionales de Cardiología de la ESC que han participado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica

Alemania: German Cardiac Society, Oliver J. Müller; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Slavko Tosev; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Markus Haumer; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Tine De Backer; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Dzmitry Isachkin; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivo Petrov; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Majda Vrkic Kirhmajer; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Eva Prescott; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Hamdy Soliman; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Juraj Madaric; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Lorenzo Silva Melchor; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ants Paapstel; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Alexandra Konradi; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Kimmo Mäkinen; **Francia:** French Society of Cardiology, Emmanuel Messas; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Katerina K. Naka; **Hungria:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Járjai; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjonsson; **Israel:** Israel Heart Society, Michael Jonas; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Vilnis Dzerve; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Nerijus Misonis; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Elton Pllaha; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapha Taberkant; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Torbjørn Bakken; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Rui Teles; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Agu Obiekezie; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Debora

Karetova; **Rumanía:** *Romanian Society of Cardiology*, Daniel Lighezan; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Marco Zavatta; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Ulf Näaslund; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Beatrice Am

17. BIBLIOGRAFÍA

- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851–2906.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.
- Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis*. 2001;156:379–387.
- Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP, Geroulakos G, Nicolaides AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:573–582.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526.
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooij JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer R, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94:3026–3049.
- Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2004;39:351–356.
- Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1386–1392.
- Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:928–932.
- Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31:1967–1974.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381–1395.
- Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:153–162.
- Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:1587–1594.
- Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:905–914.
- Cournot M, Taraszkiewicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Carrie D, Ferrieres J. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J*. 2009;158:845–851.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral *Circulation*: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–532.
- Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1506–1512.
- Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, Yao MS, Li YW, Hsiang CY, Bai CH, Hsu YH, Lin YF, Tam KW. The effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1309–1318.
- O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC, Grace PA, Walsh SR. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing peripheral angiography: a structured review and meta-analysis. *Angiology*. 2013;64:576–582.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328–2334.
- Akyuz S, Yaylak B, Altay S, Kasikcioglu H, Cam N. The role of statins in preventing contrast-induced acute kidney injury: a narrative review. *Angiology*. 2015;66:701–707.
- Ramalhó J, Semelka RC, Ramalhó M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37:1192–1198.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpion M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375–2414.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–3087.
- Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:883–895.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipschultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Michal, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ,

- Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzi M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
29. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BA, Benowitz NL. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1378–1391.
30. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000123.
31. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vasc Med Biol*. 2014;63:79–87.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Med Biol*. 2007;45:645–654.
33. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864–2872.
34. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yoo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevic WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:682–690.
35. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:353–361.
36. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.
37. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid Atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–2909.
38. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:108–121.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
40. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol*. 1998;82:20R–22R.
41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–12357.
42. Bavyra AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55:48–53.
43. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
44. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT Jr, Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension*. 2016;67:263–265.
45. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2012 (reprinted 2014).
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
47. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–1559.
48. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2015;20:237–244.
49. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD005508.
50. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;87:1284–1286.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
52. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
53. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25:17–24.
54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
55. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermanson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238–1251.
56. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Caocub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982–1988.
57. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233–2240.
58. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11–19.
59. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Steghe S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29:519–521.
60. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:522–527.
61. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, Mali WP, Lyrer PA, Peters N, Featherstone RL, de Borst GJ, Engelter ST, Brown MM, Bonati LH. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:521–529.
62. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390–399.
63. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001330.
64. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Colledge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Med Biol*. 2010;22:825–833.
65. Caocub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009;30:192–201.
66. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841–848.
67. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
68. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301:1909–1919.
69. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32–40.
70. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, Lamp JM, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2D_P-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127:1522–1529.
71. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of

- Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2_P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133:997-1005.
72. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD000535.
 73. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomized trial. *Lancet*. 2000;355:346-351.
 74. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg*. 2002;35:413-421.
 75. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg*. 2012;56:96-105.
 76. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483.
 77. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H, Hasenbank MS, Jaff MR. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2329-2338.
 78. Dagher NN, Modrall JC. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg*. 2007;20:10-14.
 79. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:795-803.
 80. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
 81. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719-2728.
 82. 2017 Guidelines for DAPT (citation pending).
 83. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts V, Caceris J, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenthal R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
 84. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Rother J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:9-16.
 85. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, Piccini JP, Breithardt G, Singer DE, Fox KA, Hankey GJ, Mahaffey KW, Califf RM, Patel MR. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J*. 2014;35:242-249.
 86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.
 87. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
 88. Donaldson DR, Kester RC, Rajah SM, Hall TJ, Sreeharan N, Crow MJ. The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal Dacron bypass grafts. *Vasc Endovasc Surg*. 1985;19:224-230.
 89. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg*. 1991;13:150-161.
 90. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867.
 91. Lamberts M, Lip GY, Ruwald MH, Hansen ML, Ozcan C, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease: a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2689-2698.
 92. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089.
 93. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet*. 1998;351:1372-1373.
 94. Sprynger M, RF, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, Alcantara M, Brodmann M, Naka K, Kownaator S, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P. EACVI recommendations on echovascular imaging assessment of arterial diseases: Part 1. (in preparation), 2017.
 95. Esposito-Bauer L, Saam T, Ghodrati I, Pelisek J, Heider P, Bauer M, Wolf P, Bockelbrink A, Feuer R, Sepp D, Winkler C, Zepper P, Boeckh-Behrens T, Riemenschneider M, Hemmer B, Poppert H. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PLoS One*. 2013;8:e67927.
 96. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke*. 2015;46:91-97.
 97. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:633-640.
 98. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1468-1481.
 99. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
 100. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ, Cohen DJ, Eidt JF, Narins CR, Prineas RJ, Glasser SP, Voeks JH, Brott TG. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation*. 2011;123:2571-2578.
 101. Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyrerios GS, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Karakitsos P, Brontzos EN, Liapis CD. Association between plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:627-631.
 102. Akkaya E, Vuruskun E, Gul ZB, Yildirim A, Pusuroglu H, Surgit O, Kalkan AK, Akgul O, Akgul GP, Gul M. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol*. 2014;176:478-483.
 103. Bijuklik K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFI study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1383-1389.
 104. Cano MN, Kambara AM, de Cano SJ, Pezzi Portela LA, Paes AT, Costa JR Jr, Abizaid AA, Moreira SM, Sousa AG, Sousa JE. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1203-1209.
 105. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, Ravagnani P, Trabattini D, Pontone G, Fabbicchi F, Loaldi A, Parati E, Andreini D, Veglia F, Bartorelli AL. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1656-1663.
 106. Stabile E, Esposito G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:496-497.
 107. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther*. 2009;16:412-427.
 108. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. 2009;40:e683-e693.
 109. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J*. 2007;28:370-375.
 110. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1011-1020.
 111. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke*. 2009;40:841-846.
 112. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:235-246.
 113. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306:1338-1343.
 114. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273:1421-1428.

115. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1074–1084.
116. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491–1502.
117. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004;35:2855–2861.
118. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:163–173.
119. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:625–632.
120. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke*. 2000;31:2330–2334.
121. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoulas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:275–284.
122. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2009;49:902–909.
123. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2014;59:956–967.
124. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:663–671.
125. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke*. 2011;42:1550–1555.
126. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52:1486–1496.
127. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, Makris GC, Thomas DJ, Geroulakos G. The size of juxtaluminar hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013;57:609–618.
128. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:3071–3077.
129. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, Nguyen LL, White CJ, Rosenfield K, Normand SL, Spertus JA, Yeh RW. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;6:858–863.
130. Kallmayer MA, Tsantilas P, Knappich C, Haller B, Storck M, Stadlbauer T, Kuhn A, Zimmermann A, Eckstein HH. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry – 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56:827–836.
131. Werner N, Zeymer U, Hochadel M, Hauptmann KE, Jung J, Janicke I, Haase H, Leschke M, Mudra H, Zahn R. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol*. 2015;115:360–366.
132. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:3–12.
133. Choi JC, Johnston SC, Kim AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2015;46:120–125.
134. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, Pan J, Hood D, Hodgson KJ, Desai SS. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg*. 2016;64:663–670.
135. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493–1501.
136. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358:1572–1579.
137. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42:675–680.
138. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107–116.
139. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:513–523.
140. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke*. 2012;43:1331–1335.
141. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, Cromwell DA. Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52:438–443.
142. Tsantilas P, Kuehl A, König T, Breitzkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Storck M, Zimmermann A, Eckstein HH. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke*. 2016;47:2783–2790.
143. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, Li C, Chen J, Kelly T. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11:e0147287.
144. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schoneveldt WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jennikens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20.
145. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheff AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23.
146. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, Mohr JP, Rhodes JD, Popma JJ, Lal BK, Longbottom ME, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation*. 2012;126:3054–3061.
147. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive metaanalysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke*. 2011;42:687–692.
148. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD000515.
149. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*. 2013;57:619–626.
150. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke*. 2015;46:3540–3542.
151. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Bequemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG, Mas JL. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1305–1311.
152. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015;385:529–538.
153. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheff AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd. Longterm results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1021–1031.
154. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379–1387.
155. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415–1425.
156. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Zaidat OO. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:369–376.
157. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1218–1225.
158. Kumar Dundamadappa S, Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography, and CT angiography. *J Neuroimaging*. 2013;23:360–367.
159. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg*. 2000;31:9–18.
160. Kieffer E, Praquin B, Chiche I, Koskas F, Bahniini A. Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome. *J Vasc Surg*. 2002;36:549–554.
161. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*. 2011;42:2212–2216.

162. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, Uyttenboogaart M, Lo RT, Algra A, Kappelle LJ. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:606–614.
163. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1540–1545.
164. Klitfod L, Jensen LP. Treatment of chronic upper limb ischaemia is safe and results are good. *Dan Med J*. 2014;61:A4859.
165. Daniel VT, Madenci AL, Nguyen LL, Eslami MH, Kalish JA, Farber A, McPhee JT. Contemporary comparison of supra-aortic trunk surgical reconstructions for occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2014;59:1577–1582.
166. Duran M, Grottemeyer D, Danch MA, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA. Subclavian carotid transposition: immediate and long-term outcomes of 126 surgical reconstructions. *Ann Vasc Surg*. 2015;29:397–403.
167. Burihan E, Soma F, Iared W. Angioplasty versus stenting for subclavian artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD008461.
168. Chatterjee S, Nerella N, Chakravarty S, Shani J. Angioplasty alone versus angioplasty and stenting for subclavian artery stenosis—a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2013;20:520–523.
169. Huttl K, Nemes B, Simonffy A, Entz L, Berczi V. Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25:109–114.
170. van de Weijer MA, Vonken EJ, de Vries JP, Moll FL, Vos JA, de Borst GJ. Technical and clinical success and long-term durability of endovascular treatment for atherosclerotic aortic arch branch origin obstruction: evaluation of 144 procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:13–20.
171. Modarai B, Ali T, Dourado R, Reidy JF, Taylor PR, Burnand KG. Comparison of extra-anatomic bypass grafting with angioplasty for atherosclerotic disease of the supra-aortic trunks. *Br J Surg*. 2004;91:1453–1457.
172. Owens LV, Tinsley EA Jr, Criado E, Burnham SJ, Keagy BA. Extrathoracic reconstruction of arterial occlusive disease involving the supraaortic trunks. *J Vasc Surg*. 1995;22:217–221.
173. Song L, Zhang J, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, Guo L, Wang Z. Endovascular stenting vs. extrathoracic surgical bypass for symptomatic subclavian steal syndrome. *J Endovasc Ther*. 2012;19:44–51.
174. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg*. 2006;30:1644–1647.
175. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Ko' lbel T, Kolkman JJ, Lees T, Lefevre JH, Menyhei G, Oderich G, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Sanddal Lindholt J, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Geelkerken B, Gloviczki P, Huber T, Naylor R. Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:460–510.
176. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg*. 2004;91:991–994.
177. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68:242–248.
178. Matsumoto S, Sekine K, Funakura H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg*. 2014;101:232–238.
179. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:1087–1100.
180. Lehtimäki TT, Karkkainen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol*. 2015;84:2444–2453.
181. Jrvinen O, Laurikka J, Salenius JP, Tarkka M. Acute intestinal ischaemia. A review of 214 cases. *Ann Chir Gynaecol*. 1994;83:22–25.
182. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH 3rd. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;59:159–164.
183. Björck M, Orr N, Endean ED. Debate: Whether an endovascular-first strategy is the optimal approach for treating acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2015;62:767–772.
184. Block TA, Acosta S, Björck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg*. 2010;52:959–966.
185. Kalra M, Ryer EJ, Oderich GS, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Contemporary results of treatment of acute arterial mesenteric thrombosis: has endovascular treatment improved outcomes? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2012;24:171–176.
186. Wyers MC, Powell RJ, Nolan BW, Cronenwett JL. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2007;45:269–275.
187. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S, Sarac TP, Clair DG. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;53:698–704.
188. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *J Vasc Surg*. 2009;50:341–348.
189. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, Latenser BA, Angood PA. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993;35:375–382.
190. Björck M, Acosta S, Lindberg F, Troeng T, Bergqvist D. Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion. *Br J Surg*. 2002;89:923–927.
191. Björnsson S, Björck M, Block T, Resch T, Acosta S. Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg*. 2011;54:1734–1742.
192. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg*. 1998;27:840–844.
193. van Petersen AS, Meerwaldt R, Kolkman JJ, Huisman AB, van der Palen J, van Bockel JH, Zeebregts CJ, Geelkerken RH. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57:1603–1611.
194. Zvolak RM, Fillingner MF, Walsh DB, LaBombard FE, Musson A, Darling CE, Cronenwett JL. Mesenteric and celiac duplex scanning: a validation study. *J Vasc Surg*. 1998;27:1078–1087.
195. Rheudasil JM, Stewart MT, Schellack JV, Smith RB 3rd, Salam AA, Perdue GD. Surgical treatment of chronic mesenteric arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 1988;8:495–500.
196. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills SD, Dolich MO, Pigazzi A, Fujitani RM, Stamos MJ. Early outcome of treatment of chronic mesenteric ischemia. *Am Surg*. 2015;81:1149–1156.
197. Rawat N, Gibbons CP. Surgical or endovascular treatment for chronic mesenteric ischemia: a multicenter study. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:935–945.
198. Peck MA, Conrad MF, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, Paruchuri V, Cambria RP. Intermediate-term outcomes of endovascular treatment for symptomatic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51:140–147.
199. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Andary ME, Reilly JP, Ramee SR. Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:944–950.
200. Malgor RD, Oderich GS, McKusick MA, Misra S, Kalra M, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Results of single- and two-vessel mesenteric artery stents for chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:1094–1101.
201. Oderich GS, Erdoes LS, Lesar C, Mendes BC, Gloviczki P, Cha S, Duncan AA, Bower TC. Comparison of covered stents versus bare metal stents for treatment of chronic atherosclerotic mesenteric arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013;58:1316–1323.
202. Menke J, Luthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105:502–510.
203. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg*. 2006;93:1377–1382.
204. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344:431–442.
205. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463–e654.
206. Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, Barral X, Jeunemaitre X, Morganti A, Plouin PF, de Leeuw P. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2014;32:1367–1378.
207. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin*. 2015;33:59–73.
208. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:2231–2235.
209. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal artery stenosis—when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:416.
210. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:995–999.
211. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:798–811.
212. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg*. 2013;26:134–143.
213. Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, van Delden OM, Tijssen J, Ramsay LE. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2002;57:617–624.
214. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1851–1855.
215. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J*. 2008;29:517–524.

216. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001;60:1490-1497.
217. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:622-629.
218. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
219. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, He W, Jamerson K, Dworkin LD, Cutlip DE, Murphy TP, D'Agostino RB Sr, Henrich W, Cooper CJ. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1199-1206.
220. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J.* 2008;156:549-555.
221. Chrysoschou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1403-1409.
222. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupatelli T, Scalera GB, Lupatelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1604-1609.
223. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2011;32:598-610.
224. Vashist A, Heller EN, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J.* 2002;143:559-564.
225. Chrysant GS, Bates MC, Sullivan TM, Bachinsky WB, Popma JJ, Peng L, Omran HL, Jaff MR. Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:497-503.
226. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, Verta P. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:343-350.
227. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2003;114:44-50.
228. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, Kumbhani DJ. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1849-1851.
229. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JL, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370:13-22.
230. Murphy TP, Cooper CJ, Matsumoto AH, Cutlip DE, Pencina KM, Jamerson K, Tuttle KR, Shapiro JL, D'Agostino R, Massaro J, Henrich W, Dworkin LD. Renal artery stent outcomes: effect of baseline blood pressure, stenosis severity, and translesion pressure gradient. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2487-2494.
231. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953-1962.
232. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:840-848.
233. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, Gray WA, Gupta R, Hamburg NM, Katzen BT, Lookstein RA, Lumsden AB, Newburger JW, Rundek T, Sperati CJ, Stanley JC. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1048-1078.
234. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg.* 2012;55:421-427.
235. Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. Short and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg.* 2012;55:421-427.
236. Triunfo L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010;56:525-532.
237. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:813-820.
238. Ritchie J, Green D, Chrysoschou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:186-197.
239. van den Berg DT, Deinum J, Postma CT, van der Wilt GJ, Riksen NP. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:773-781.
240. Cianci R, Martina P, Borghesi F, di Donato D, Polidori L, Lai S, Ascoli G, de Francesco I, Zaccaria A, Gigante A, Barbano B. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: antihypertensive drugs and renal outcome. *Angiology.* 2011;62:92-99.
241. Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R, Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:666-675.
242. Balzer KM, Neuschäfer S, Sagban TA, Grottemeyer D, Pfeiffer T, Rump LC, Sandmann W. Renal artery revascularization after unsuccessful percutaneous therapy: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:111-115.
243. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg.* 2009;49:667-674.
244. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001;286:1599-1606.
245. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1101-1109.
246. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(suppl S):S5-S67.
247. Abou-Zamzam AM Jr, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, Bianchi C. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:458-463.
248. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62:1642-1651.
249. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51:395-403.
250. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, Qiao Y, Hu D, Xu Y, Li J, Ma Y. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013;29:492-498.
251. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:2890-2909.
252. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2016;21:382-389.
253. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-184.
254. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelmeijer MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:415-424.
255. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:325-334.
256. Koelmeijer MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285:1338-1345.
257. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitslaar PJ, de Haan MW, van Engelsehoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1349-1357.
258. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, Baquer M, Vega de Ceniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30:504-508.
259. Giugliano G, Laurenzano E, Rengo C, De Rosa G, Brevetti L, Sannino A, Perrino C, Chiariotti L, Schiattarella GG, Serino F, Ferrone M, Scudiero F, Carbone A, Sorropago A, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg.* 2012;12(suppl 1):S17.
260. Juergens JL, Barker NW, Hines EA Jr. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation.* 1960;21:188-195.
261. Mømsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:463-474.
262. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2013;231:283-290.

263. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V, Brodmann M, De Carlo M, Tousoulis D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: have we walked the whole distance? *Atherosclerosis*. 2016;252:199–200.
264. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*. 1997;95:411–414.
265. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58:148–154.
266. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:481–489.
267. Mirault T GA, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulon C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E. Impact of beta-blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease. The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5916.
268. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD000990.
269. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD005263.
270. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Peters RJ. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2015;61:512–518.
271. Bermingham SL, Sparrow K, Mullis R, Fox M, Shearman C, Bradbury A, Michaels J. The cost-effectiveness of supervised exercise for the treatment of intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:707–714.
272. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, Nawaz S, Tew GA. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:690–706.
273. Back M, Jivegard L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, Sjogren P. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2015;47:801–808.
274. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD009638.
275. Jakubseviciene E, Vasiliauskas D, Velicka L, Kubilius R, Milinaviciene E, Vencloviene J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7961–7976.
276. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:961–968.
277. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, Carbone A, Scudiero F, Ferrone M, Corrado R, Izzo R, Chiariotti L, Perrino C, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg*. 2012;12(suppl 1):S15.
278. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, Taylor L, Chan C, Sharma L, Schneider JR, Ridker PM, Green D, Quann M. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;107:757–761.
279. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD000986.
280. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012;99:1630–1638.
281. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhfar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, Sosa JA. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther*. 2013;20:443–455.
282. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Editor's choice—first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:638–647.
283. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, Vardas PE, Zamorano JL. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation*. 2014;130:2213–2214.
284. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27:357–362.
285. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Phung OJ, Farah W, Montori VM, Conte MS, Murad MH. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg*. 2015;61(3 suppl):545–735.
286. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Goldberg S, Jaff MR, Steffes MW, Comerota AJ, Ehrman J, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Collins T, Badenhop DT, Bronas U, Hirsch AT. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125:130–139.
287. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD005263.
288. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultjens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1936–1944.
289. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, Patel MR, Jones WS. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169:924–937.
290. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG. The adjunct benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:680–688.
291. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;52:1376–1383.
292. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2012;56:1606–1614.
293. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg JP. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2015;62:75–82.
294. Bosiers M, Deloche K, Callaert J, Maene L, Beelen R, Keirse K, Verbist J, Peeters P, Schroe H, Lauwers G, Lansink W, Vanslembroek K, D'Archambeau O, Hendriks J, Lauwers P, Vermassen F, Randon C, Van Herzele I, De Ryck F, De Letter J, Lanckneus M, Van Betsbrugge M, Thomas B, Deleersnijder R, Vandekerckhof J, Baeyens I, Berghmans T, Buttiens J, Van Den Brande P, Debing E, Rabbia C, Ruffino A, Tealdi D, Nano G, Stegher S, Gasparini D, Piccoli G, Coppi G, Silingardi R, Cataldi V, Paroni G, Palazzo V, Stella A, Gargiulo M, Muccini N, Nessi F, Ferrero E, Pratesi C, Fargion A, Chiesa R, Marone E, Bertoglio L, Cremonesi A, Dozza L, Galzerano G, De Donato G, Setacci C. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013;54:235–253.
295. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg*. 2011;53:1728–1737.
296. Goode SD CT, Gaines PA. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg*. 2013;100:1148–1153.
297. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, Giannoukas AD. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:616–622.
298. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:1425–1435.
299. Kavanagh CM, Heidenreich MJ, Albright JJ, Aziz A. Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes. *J Vasc Surg*. 2016;64:1327–1334.
300. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery Atherosclerosis. *Ann Vasc Surg*. 2011;25:1063–1069.
301. Crawford JD, Perrone KH, Wong VW, Mitchell EL, Azarbal AF, Liem TK, Landry GJ, Moneta GL. A modern series of acute aortic occlusion. *J Vasc Surg*. 2014;59:1044–1050.
302. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwandtner M, Puchner S, Beschoner U, Ristl R, Schoder M. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:25–32.
303. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwandtner M, Puchner S, Ristl R, Schoder M. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIABahn trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1320–1327.
304. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Cao AY, Jaff MR. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year followup from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2012;19:1–9.
305. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation*. 2007;115:2745–2749.
306. Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1295–1302.
307. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Muller-Hulsbeck S, Nehler

- MR, Benenati JF, Scheinert D. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:145–153.
308. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*. 2015;131:495–502.
 309. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med*. 2008;358:689–699.
 310. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccai GB, Hanninen EL. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831–840.
 311. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2013;58:386–395.
 312. Scheinert D, Werner M, Scheinert S, Patzelt A, Banning-Eichenseer U, Piorkowski M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S, Schmidt A. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:65–71.
 313. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Nanto S, Nobuyoshi M. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:16–23.
 314. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 suppl):52s–68s.
 315. Arvela E, Venermo M, Soderstrom M, Alback A, Lepantalo M. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:396–403.
 316. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, McNamara T, Nehler M. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:752–759.
 317. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220–234.e2.
 318. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrainguinal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014;19:307–314.
 319. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuko TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*. 2010;33:2538–2542.
 320. Dominguez A 3rd, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:429–444.
 321. Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther*. 2009;16(2 suppl 2):31–62.
 322. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52:485–492.
 323. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–1934.
 324. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, Peeters P, Vermassen F, Landini M, Snead DB, Kent KC, Rocha-Singh KJ. Drugeluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1568–1576.
 325. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2014;27:82–84.
 326. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, Andronis L, Roberts T, Deeks J, Bradbury A. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:11.
 327. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002938.
 328. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011;377:1929–1937.
 329. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD008347.
 330. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:775–783.
 331. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):815s–843s.
 332. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517–538.
 333. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;3:CD002784.
 334. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1736–1743.
 335. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal Artery stenosis in patients with peripheral artery disease: prevalence, risk factors and long-term prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;53:380–385.
 336. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: P Lanzer, ed. *PanVascular Medicine*, 2nd ed. Berlin: Springer, 2015:4779–4810.
 337. Ahmed B Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:262–271.
 338. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Yuh DD. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:159–66; discussion 159–66.
 339. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861–1867.
 340. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegro G, FitzGerald G, Steg PG. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007;100:1–6.
 341. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:283–294.
 342. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:779–783.
 343. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, Patel MR, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED, Roe MT. Polyvascular disease and longterm cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:541–549.
 344. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, Henry P, Belle L, Cohen A, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Dillalo A, Vicaut E, Montalescot G, for the AMERICA Investigators. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA Study (submitted).
 345. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S, Wertella KP, Paone G. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 2016;63:710–714.
 346. Masabni K RS, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF 3rd. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1253–1260.
 347. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:607–624.
 348. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, Kross R, Wallesch CW, Kozian A, Huth C, Goertler M. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:690–696.
 349. Stamou SC Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke*. 2001;32:1508–1513.
 350. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:383–391.
 351. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjanath P, Reddy S, Tao L, Olavegoeascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489–1497.
 352. Illuminati G, Ricco JB, Calio F, Pacile MA, Miraldi F, Frati G, Macrina F, Toscano M. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg*. 2011;54:993–999.
 353. Randall MS McKevitt F, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke*. 2006;37:435–439.
 354. Van der Heyden J SM, Bal ET, Ernst JM, Akerstaff RG, Schaap J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation*. 2007;116:2036–2342.
 355. Versaci F, Del Giudice C, Scafuri A, Zeitani J, Gandini R, Nardi P, Salvati A, Pampana E, Sebastiano F, Romagnoli A, Simonetti G, Chiariello L. Sequential hybrid carotid and coronary artery revascularization: immediate and mid-term results. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1508–1513.
 356. Chiariello L NP, Pellegrino A, Saitto G, Chiariello GA, Russo M, Zeitani J, Versaci F. Simultaneous carotid artery stenting and heart surgery: expanded experience of hybrid surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1291–1297.

357. Shishebor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. A direct comparison of early and late outcomes with three approaches to carotid revascularization and open heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1948–1956.
358. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med*. 2009;38:977–986.
359. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:380–389.
360. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR. Carotid stenting prior to coronary bypass surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:309–319.
361. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, Oyama K, Tobita K, Shishido K, Nomura Y, Yamanaka F, Sugitatsu K, Okamura N, Mizuno S, Arima K, Suenaga H, Murakami M, Tanaka Y, Matsumi J, Takahashi S, Tanaka S, Takeshita S, Saito S. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:30–35.
362. Kim EK SP, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Gwon HC, Lee SH, Hong KP, Park JE, Kim DK, Choi SH. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci*. 2013;28:87–92.
363. Hussein AA UK, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Peripheral arterial disease and progression of coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1220–1225.
364. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1091–1095.
365. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*. 2013;18:176–184.
366. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhilb SR, Lincoff AM, Tcheng JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1567–1572.
367. Aboyans V, Lacroix P, Postel A, Guilloux J, Rolle F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:815–820.
368. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, Schaff HV, Holmes DR Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation*. 1999;100:171–177.
369. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, Kazi DS, Solomon MD, Chang TI, Shilane D, Go AS. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:727–734.
370. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Sta'hle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639–650.
371. Dencker D, Pederson F, Engstrom T, Kober L, Hojberg S, Nielsen MB, Schroeder TV, Lon L. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol*. 2016;202:604–608.
372. Neufang A, Dorweiler B, Espinola-Klein C, Savvidis S, Doemland M, Schotten S, Vahl CF. Outcomes of complex femorodistal sequential endovascular and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg*. 2014;60:1543–1553.
373. Spronk S, White JV, Ryjewski C, Rosenblum J, Bosch JL, Hunink MG. Invasive treatment of claudication is indicated for patients unable to adequately ambulate during cardiac rehabilitation. *J Vasc Surg*. 2009;49:1217–1225.
374. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4:90–95.
375. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465–2476.
376. Jones WS, Clare R, Ellis SJ, Mills JS, Fischman DL, Kraus WE, Whellan DJ, O'Connor CM, Patel MR. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol*. 2011;108:380–384.
377. Inglis SC, Bechuk J, Al-Suhaim SA, Case J, Pfeffer MA, Solomon SD, Hou YR, Pitt B, Dargie HJ, Ford I, Kjekshus J, Zannad F, Dickstein K, McMurray JJ. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol*. 2013;168:1094–1101.
378. Nakamura Y, Kunii H, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Impact of peripheral artery disease on prognosis in hospitalized heart failure patients. *Circ J*. 2015;79:785–793.
379. van Straten AH, Firanescu C, Soliman Hamad MA, Tan ME, ter Woorst JF, Martens EJ, van Zundert AA. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:414–420.
380. Calvet D, Touze E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*. 2010;121:1623–1629.
381. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart*. 2005;91:1438–1441.
382. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, Pacile MA, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Mazzei G, Miraldi F, Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:139–145.
383. Illuminati G, Schneider F, Greco C, Mangieri E, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Pizzardi G, Calio F, Miraldi F, Macrina F, Totaro M, Greco E, Mazzei G, Tritapepe L, Toscano M, Vietri F, Meyer N, Ricco JB. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:366–374.
384. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP, Goei D, Verhagen HJ, Neskovic AN, Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:435–440.
385. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, Roussillon KC, Keeley EC. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol*. 2012;110:736–740.
386. Ishihara T, Iida O, Tosaka A, Soga Y, Sakamoto Y, Hirano K, Nanto S, Uematsu M. Severity of coronary artery disease affects prognosis of patients with peripheral artery disease. *Angiology*. 2013;64:417–422.
387. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:517–573.
388. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I. Non-coronary Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35:1112–1119.
389. Cho I, Chang H, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Maffei E, Cademartiri F, Kaufmann P, Shaw LJ, Raff GL, Chinnaiyan KM, Villines TC, Cheng V, Nasir K, Gomez M, Min JK; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 2012;126:304–313.
390. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:1195–1202.
391. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
392. Sirimarco G, Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S, Rother J, Mas JL, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Carotid Atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherosclerosis. *Stroke*. 2013;44:373–379.
393. Amighi J, Schlager O, Haumer M, Dick P, Mlekusch W, Loewe C, Bohmig G, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:784–792.
394. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060–3067.

395. Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens*. 2012;30:685–687.
396. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15:461–468.
397. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Phippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1170–1174.
398. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85:1364–1373.
399. Hedberg P, Hammar C, Selmerud J, Viklund J, Leppert J, Hellberg A, Henriksen E. Left ventricular systolic dysfunction in outpatients with peripheral atherosclerotic vascular disease: prevalence and association with location of arterial disease. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:625–632.
400. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
401. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology*. 2013;64:540–543.
402. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA, Aiello FA, Kahn S, Connolly P, McKinsey JF. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2012;55:353–362.
403. Inglis SC, Hermis A, Shehab S, Newton PJ, Lal S, Davidson PM. Peripheral arterial disease and chronic heart failure: a dangerous mix. *Heart Fail Rev*. 2013;18:457–664.
404. Inglis SC, McMurray JJ, Bohm M, Schaufelberger M, van Veldhuisen DJ, Lindberg M, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:698–705.
405. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, Aban I, Love TE, Eichhorn EJ, Ahmed A. Effects of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure: a propensity-matched study. *Circ Heart Fail*. 2010;3:118–124.
406. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.
407. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace*. 2016;18:794–798.
408. Aboyans V, Lacroix P, Echahidi N, Mohty D. Ankle-brachial index in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1456–1457.
409. Gallego P, Roldan V, Marin F, Jover E, Manzano-Fernandez S, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:1302–1308.
410. O'Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001270.
411. Wasmer K, Unrath M, Kobe J, Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Breithardt G, Eckardt L, Reinecke H. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol*. 2015;199:223–228.
412. euroSCORE interactive calculator. <http://www.euroscore.org/calc.html>.
413. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Bosch J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favreau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bournon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705–1715.
414. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
415. Skelding KA, Yakubov SJ, Kleiman NS, Reardon MJ, Adams DH, Huang J, Forrest JK, Popma JJ. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in women at high risk for surgical aortic valve replacement (from the CoreValve US High Risk Pivotal Trial). *Am J Cardiol*. 2016;118:560–566.
416. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2007;2:645–654.
417. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;371:967–968.
418. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–2198.
419. Sinning JM, Horack M, Grube E, Gerckens U, Erbel R, Eggebrecht H, Zahn R, Linke A, Sievert H, Figulla HR, Kuck KH, Hauptmann KE, Hoffmann E, Hambrecht R, Richardt G, Sack S, Senes J, Nickenig G, Werner N. The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Am Heart J*. 2012;164:102–110.
420. Erdogan HB, Goksedef D, Erentug V, Polat A, Bozbuga N, Mansuroglu D, Guler M, Akinci E, Yakut C. In which patients should sheathless IABP be used? An analysis of vascular complications in 1211 cases. *J Card Surg*. 2006;21:342–346.
421. Ohman JW, Vemuri C, Prasad S, Silvestry SC, Jim J, Geraghty PJ. The effect of extremity vascular complications on the outcomes of cardiac support device recipients. *J Vasc Surg*. 2014;59:1622–1627.