

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA ANEMIA Y EL TRATAMIENTO CON CILOSTAZOL EN EL PRONÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

*Presentada por:*

PAULINA PÉREZ RAMÍREZ

*Para optar al grado de doctor por la  
Universidad Autónoma de Barcelona*

*Dirigida por:*

PROF. DR. MANUEL MONREAL

PROF. DR. JAUME FERNÁNDEZ-LLAMAZARES

BARCELONA 2015



*A Carlos, mi esposo, con quien soy plenamente feliz.*

*A Clara, Isabel y Carlitos, mis tres hijos, mi fuerza, mi esperanza, mi sonrisa, lo mejor de mi vida.*

*A mis padres, Manuel y M<sup>a</sup> Jesús, que me han enseñado lo importante del amor, el sacrificio, la entrega, la dedicación, el estudio y por quienes, en gran parte, he completado esta tesis doctoral. De ellos me siento enormemente orgullosa y deseo que ellos de mí.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Quiero agradecer en primer lugar al Dr. José M<sup>a</sup> Callejas y Dr. Carlos Lisbona, fallecidos recientemente, quienes me enseñaron el arte de la cirugía y a quienes recordaré siempre con una sonrisa, divertidos y bondadosos los dos.*

*Al Dr. Martorell, mi maestro, compañero y finalmente amigo. Intachable en su profesión, siempre dispuesto a ayudar, a colaborar y a enriquecer mi formación como cirujano vascular.*

*A muchos otros compañeros, los doctores Llagostera, Lerma y quienes fueron mis residentes mayores, los doctores Esteban, Lechón, Rolduá (DEP), Andrés, quienes colaboraron en mi desarrollo profesional y personal.*

*Al Dr. Monreal, director de esta tesis, quien con enorme generosidad comparte su sabiduría, trabajo y dedicación al estudio. Gracias Manel, sin tu ayuda hubiese sido imposible llegar hasta aquí.*

*Al Dr. Jaume Fernández-Llamazares, profesor del departamento de cirugía de la UAB y director de esta tesis, cuyo apoyo ha sido fundamental, gracias.*

*Gracias a todos, Paulina.*





**Índice:**

<b>1. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 CONCEPTO DE ARTERIOSCLEROSIS Y ATERTROMBOSIS.....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....</b>	<b>7</b>
3.2.1 Concepto y etiopatogénesis .....	7
3.2.2 Factores de riesgo.....	7
3.2.3 Epidemiología , presentación clínica y evolución de la EAP. ....	10
3.2.4 Asociación de la EAP con otras formas de arteriopatía .....	15
3.2.5 Tratamiento.....	17
<b>3.3 ANEMIA y EAP .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 CILOSTAZOL y EAP .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5 FRENA: Registro informatizado sobre Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial .....</b>	<b>27</b>
3.5.1 Introducción .....	27
3.5.2 Metodología del registro.....	28
3.5.3 Miembros del Registro .....	28
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y UNIDAD TEMÁTICA .....</b>	<b>31</b>
<b>5. COPIA DE LAS PUBLICACIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>49</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>69</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>73</b>



1. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- *Tabla I: Clasificación de Fontaine de la isquemia crónica de extremidades inferiores.*
- *Tabla II: Historia natural de la EAP.*
- *Tabla III: Evolución a los 5 años de los pacientes claudicantes (TASC).*
- *Fig. 1: Evolución de la placa arteriosclerótica.*
- *Fig.2: Prevalencia media ponderada de EAP sintomática (claudicación) en estudios de amplia base poblacional.*
- *Fig. 3: Asociación de la enfermedad aterosclerótica en los diferentes territorios.*

2. INDICE DE ABREVIATURAS

*AVC: Accidente cerebro-vascular*

*AIT: Accidente transitorio cerebral*

*CI: Cardiopatía isquémica*

*cHDL: Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad*

*cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad*

*DM: Diabetes mellitus*

*EAP: Enfermedad arterial periférica*

*EC: Enfermedad coronaria*

*ECV: Enfermedad cerebrovascular*

*EEII: Extremidades inferiores*

*EPOC: Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica*

*HTA: Hipertensión arterial*

*IAM: Infarto agudo de miocardio*

*IC: Isquemia crítica*

*ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva*

*IMC: Índice de masa corporal*

*IRC: Insuficiencia renal crónica*

# *INTRODUCCIÓN*

---



### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 CONCEPTO DE ARTERIOSCLEROSIS Y ATROTROMBOSIS

La aterosclerosis es un proceso caracterizado por la pérdida de elasticidad de la pared arterial y la formación de placas de ateroma, provocando así una reducción progresiva de la luz del vaso lo que disminuye la capacidad de conducción del flujo sanguíneo a los tejidos correspondientes.

Se trata de una enfermedad sistémica o, lo que es lo mismo, que afecta simultáneamente a arterias en diferentes localizaciones aunque puede comportarse de manera distinta según el grado de estenosis y el órgano afectado. Por este motivo, es frecuente encontrar en un mismo paciente manifestaciones clínicas o subclínicas de enfermedad arterial en varios territorios. La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica son las tres presentaciones principales de esta enfermedad.

La enfermedad arterial obstructiva se inicia con la formación de la placa arteriosclerosa en el endotelio. El endotelio es un epitelio plano simple que cubre la superficie interna de todo el árbol vascular. Tiene funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas, modula el tono vascular, la permeabilidad capilar y el flujo sanguíneo. Por tanto, el daño endotelial es el inicio de la enfermedad aterotrombótica donde se produce una disminución de la biodisponibilidad de los vasodilatadores, en particular el óxido nítrico y un aumento de los vasoconstrictores (endotelina), aumento de agregación plaquetaria, adhesión de monocitos y plaquetas, liberación de factores de crecimiento, citoquinas, aumento de células musculares lisas y de la matriz del tejido conectivo donde se incorpora el colesterol esterificado.

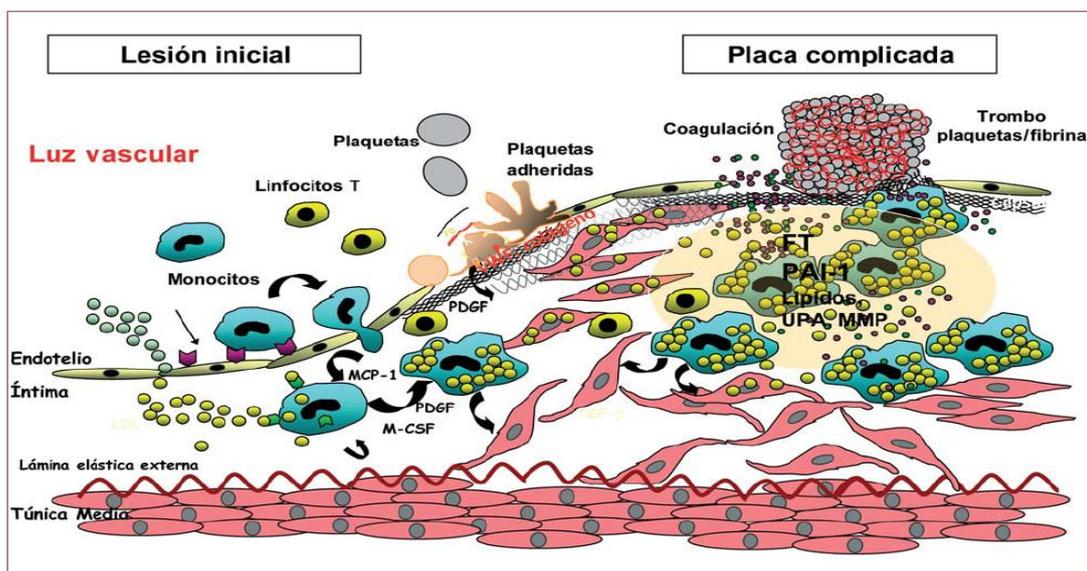
El término aterotrombosis (que engloba a la arteriosclerosis y a las complicaciones trombóticas asociadas) se refiere a una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica caracterizada por la presencia de placas de alto contenido lipídico que afectan principalmente a arterias de mediano y gran calibre. Aquellas placas ricas

en lípidos son las denominadas “vulnerables o inestables”, actualmente muy estudiadas debido a la importancia en su detección precoz y prevención, ya que presentan un potencial riesgo para formación de una fisura, rotura de la placa lo que desencadenaría la activación plaquetaria y la consecuente formación de trombos (1), y a su vez un evento isquémico del territorio afecto.

El mecanismo de formación del trombo sobre una placa aterosclerótica es complejo y su base fisiopatológica puede estar relacionada con la rotura del ateroma, la erosión superficial de la íntima o con los diferentes fenómenos hemorreológicos que se producen distalmente al ateroma con relación a la corriente sanguínea.

El conocimiento de la placa de ateroma permite el desarrollo de tratamientos específicos para evitar la rotura de la misma y disminuir los eventos trombóticos y, por tanto, episodios isquémicos en el territorio afecto.

Fig 1: Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de la disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas.



FT: Factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Rev Esp Cardiol. 2009;62(10): 1161-78.

## 3.2 LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

### 3.2.1 Concepto y etiopatogénesis

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como cualquier proceso patológico que cause estenosis u obstrucción del flujo sanguíneo arterial sistémico, excluyendo el territorio coronario y el intracraneal o cerebral (2,3). Se trata de un proceso difuso que se inicia en la niñez, progresa de manera asintomática en la vida adulta y se expresa tardíamente en la madurez (4).

### 3.2.2 Factores de riesgo

Factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de que una persona contraiga una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Debido a que la enfermedad arterial periférica es una manifestación clínica de la arteriosclerosis y que la arteriosclerosis a su vez es la causa más frecuente de EAP, los factores de riesgo son comunes entre ambas patologías.

La edad, niveles de lípidos elevados, tabaco, hipertensión arterial sistólica y diabetes mellitus son algunos de los factores de riesgo principales para el desarrollo de la arteriosclerosis que se manifestará afectando a distintos órganos diana, cerebro, coronario, renal o extremidades inferiores principalmente.

Algunos estudios confirman que estos factores de riesgo están implicados en un 80-90% de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Todos ellos se interrelacionan entre sí y se potencian para el desarrollo y evolución de la placa arteriosclerótica.

Es fundamental el conocimiento de los factores de riesgo de la arteriosclerosis de manera que al modificarlos pueden evitar la aparición de dicha enfermedad, en forma de prevención primaria, o bien detener su progresión como prevención secundaria.

- Factores no modificables:

Raza: La EAP en la población de raza negra duplica a la caucásica tal y como se publica en el estudio GENOA así como en el National Health and Nutrition Examination Survey de EEUU (5, 6).

Edad: Los estudios poblacionales de prevalencia de la EAP demuestran que a medida que avanza la edad la prevalencia es mayor, especialmente a partir de los 70 años donde aumenta considerablemente hasta llegar a ser alrededor del 20% (5, 7,8).

Género: Estos mismos estudios muestran una mayor proporción de EAP en hombre que en mujeres llegando a ser, en algunas series, incluso 3 veces superior; pero a medida que avanza la edad y especialmente a partir de la menopausia femenina, la prevalencia entre hombre y mujer tienden a ser comparables. Además parece ser que, una vez se manifiesta en las mujeres, ésta lo hace de manera mucho más agresiva.

- Factores clásicos modificables:

Tabaquismo: La relación entre arteriopatía periférica y tabaquismo se describió hace ya un siglo, se sabe que más del 80% de los enfermos con EAP son fumadores en el momento del diagnóstico (9). Se trata de una respuesta dosis-dependiente, de manera que la incidencia y la gravedad de la arteriopatía periférica aumenta tanto con el número de cigarrillos fumados al día como de años de hábito tabáquico (10-12). Sin embargo, el cese del tabaquismo se asocia a una disminución de la incidencia de la claudicación intermitente llegándose a igualar a la de los no fumadores al año de haber dejado de fumar.

Diabetes mellitus (DM): La diabetes es una de las principales causas de EAP por su afectación tanto de la macro como de la microcirculación. Los diabéticos tienen una probabilidad de desarrollar EAP, en forma de claudicación intermitente, entre 2 y 4 veces superior a los no diabéticos (13,14) y 5 veces superior de sufrir una amputación. Además la prevalencia de la EAP aumenta con la severidad de la diabetes, teniendo mayor riesgo cuanto mayor sea la cifra de hemoglobina glicosilada (A1c) (15). Los pacientes diabéticos son considerados como pacientes de elevado riesgo cardiovascular y por ello deberán someterse a un tratamiento intensivo como cualquier paciente con antecedentes de enfermedad cardiovascular aún estando asintomáticos.

Hipertensión arterial (HTA): La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo de aterotrombosis, existe una clara asociación entre hipertensión arterial y EAP, no obstante no queda claro si la HTA es la que causa arteriopatía o al contrario. En Framingham study se observa que el riesgo relativo de claudicación intermitente para un paciente hipertenso es de 2.5 a 4 veces mayor respecto a los que no lo son (16). Diferentes ensayos clínicos han demostrado que la reducción de las cifras de presión arterial se correlaciona con una reducción de la tasa de ictus y, en menor medida, de eventos coronarios así como de mortalidad cardiovascular.

Dislipemia: Niveles elevados de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y concentraciones reducidas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se asocian a un mayor riesgo de desarrollar EAP sintomática. Hay abundante evidencia científica que avala que la reducción del cLDL, mediante fármacos hipolipemiantes, supone una reducción en la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como en secundaria. En el Heart Protection Study, que incluye pacientes con enfermedad cardiovascular previa, hipertensos o diabéticos, el tratamiento con estatinas redujo el riesgo de enfermedad coronaria, ictus o EAP alrededor del 20% independientemente de los niveles basales de cLDL (17).

Otros factores de riesgo como la hiperhomocisteinemia que presentan el 30% de los pacientes jóvenes con arteriosclerosis, la proteína C reactiva o el fibrinógeno siguen sin estar suficientemente documentados como para llegar a un nivel de evidencia A y ser considerados como factores de riesgo establecidos.

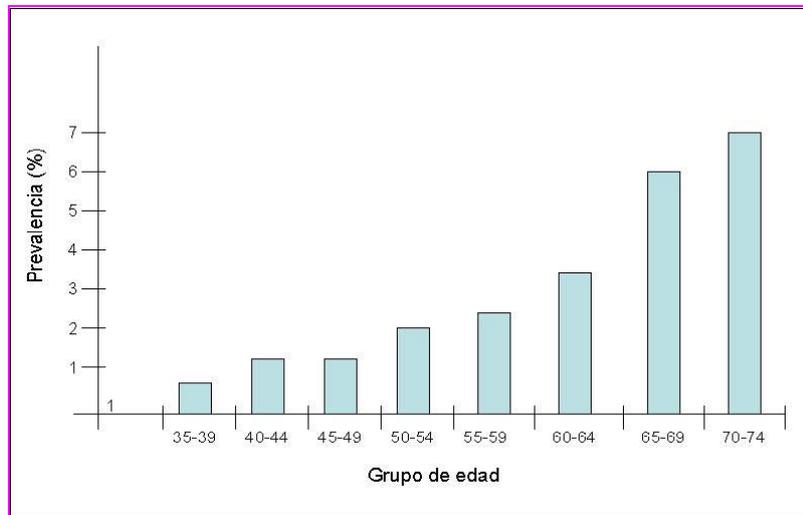
En definitiva, los factores que influyen para la aparición de la EAP son múltiples y además la concurrencia de varios de ellos incrementa notablemente el riesgo. El RR parece ser del 2.3, 3.3 o 6.3 para aquellos individuos que tienen uno, dos o tres factores de riesgo respectivamente.

### 3.2.3 Epidemiología, presentación clínica y evolución de la EAP.

La enfermedad arterial periférica es una patología de difícil diagnóstico por ser mayoritariamente asintomática. Además los estudios de prevalencia publicados varían en función de la población estudiada, diseño metodológico, método diagnóstico utilizado, etc.

Debido a que la enfermedad arterial periférica está íntimamente relacionada con la edad, la incidencia de esta enfermedad es siempre cuestionada ya que, a medida que la población envejece la actividad física disminuye y por tanto los síntomas iniciales, en forma de claudicación intermitente, a menudo pasan desapercibidos.

Fig.2: Prevalencia media ponderada de EAP sintomática (claudicación) en estudios de amplia base poblacional. Modificada de TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II)(29).



Se estima que en Europa y Norte América hay 27 millones de personas afectadas, más de 17 millones son asintomáticos (American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update), y en España oscila entre un 4.5 y 8.5% de la población según las series. En el estudio ARTPER, realizado en la provincia de Barcelona sobre 3786 pacientes mayores de 49 años, la prevalencia de EAP, diagnosticada por la medición del índice tobillo /brazo, en varones menores de 60 años era inferior al 5% sin embargo en mayores de 80 llega a ser hasta del 25%.

Sabemos, por tanto, que la prevalencia de la EAP es mayor a la diagnosticada por nosotros, así como sus importantes consecuencias tanto clínicas como económicas, lo que la convierte en un importante problema de salud infra diagnosticado e infra estimada.

La primera manifestación clínica de la EAP suele ser la claudicación intermitente que se caracteriza por la aparición de dolor en la zona gemelar, glútea o cara posterior de muslos, aunque menos frecuente en las últimas dos, con el esfuerzo físico. Se trata de un dolor típico y reproducible que obliga a parar la marcha durante unos minutos. En los pacientes claudicantes el dolor solo aparece durante el ejercicio, cuando aumenta el metabolismo muscular.

A medida que la enfermedad avanza, la distancia de claudicación se ve cada vez más reducida llegando a presentarse dolor incluso en reposo. El dolor en reposo suele localizarse en el pie, en la zona más distal, y suele aliviarse con la bipedestación, sedestación o con las extremidades inferiores (EEII) en declive. Se incrementa sobretodo de noche, con el decúbito, impidiendo al paciente un correcto descanso.

El último estadio de la enfermedad es aquel en el que aparecen las lesiones tróficas, úlceras isquémicas, necrosis o gangrena que, en algunas ocasiones, obligan a la amputación de la extremidad.

La EAP se clasifica según el grado de isquemia. La clasificación más utilizada es la descrita por Fontaine en los años 50 (19), se divide en cuatro estadios, en el segundo distingue entre dos subestados (a y b). El estadio I engloba a los pacientes asintomáticos, el II a paciente con claudicación intermitente perteneciendo a clase “a” aquellos con claudicación intermitente no invalidante o superior a 150 metros y “b” a aquellos cuya claudicación intermitente es invalidante o inferior a 150 metros, el III se refiere a los pacientes con dolor en reposo y el IV a aquellos con lesiones tróficas. La distancia de claudicación debe medirse sin inclinación.

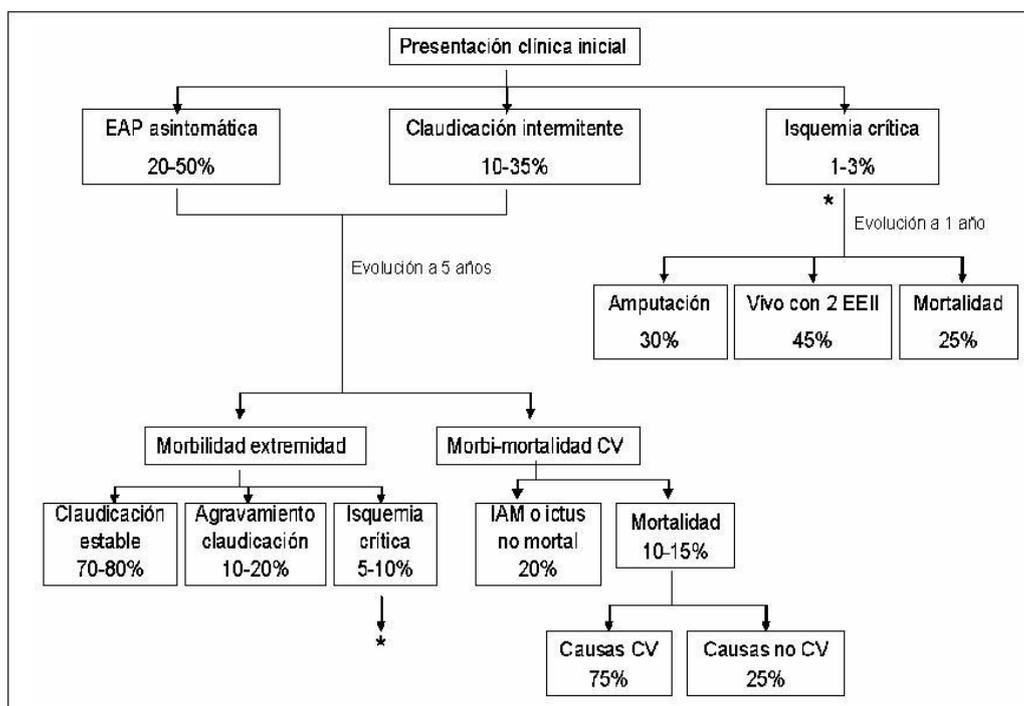
**Tabla I: Clasificación de Fontaine de la isquemia crónica de EEII.**

ESTADIO	CLINICA
I	Asintomático
IIa	Claudicación ligera (>200 metros)
IIB	Claudicación moderada-severa (<200 metros)
III	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena

La evolución natural de la claudicación intermitente suele ser benigna a pesar de que la enfermedad arterial periférica es progresiva desde el punto de vista anatomopatológico. La clínica tiende a estabilizarse, a pesar de que, a veces, la exploración angiográfica empeore, lo que puede ser debido tanto a la adaptación metabólica del músculo a la isquemia, al desarrollo de colaterales o incluso a la modificación de la marcha. Tan solo una cuarta parte de los pacientes con claudicación empeoran y de estos solo un 7-9% lo hace en el año siguiente al diagnóstico.

La evolución a isquemia crítica y la consecuente pérdida de la extremidad es una complicación relativamente poco frecuente, solo entre un 1-3.3% de los pacientes claudicantes precisarán una amputación mayor durante los próximos 5 años. A pesar de que la amputación es uno de los mayores temores de los pacientes con EAP, ésta es una complicación rara si exceptuamos a aquellos que además son diabéticos.

**Tabla II: Historia natural de la EAP (20)**

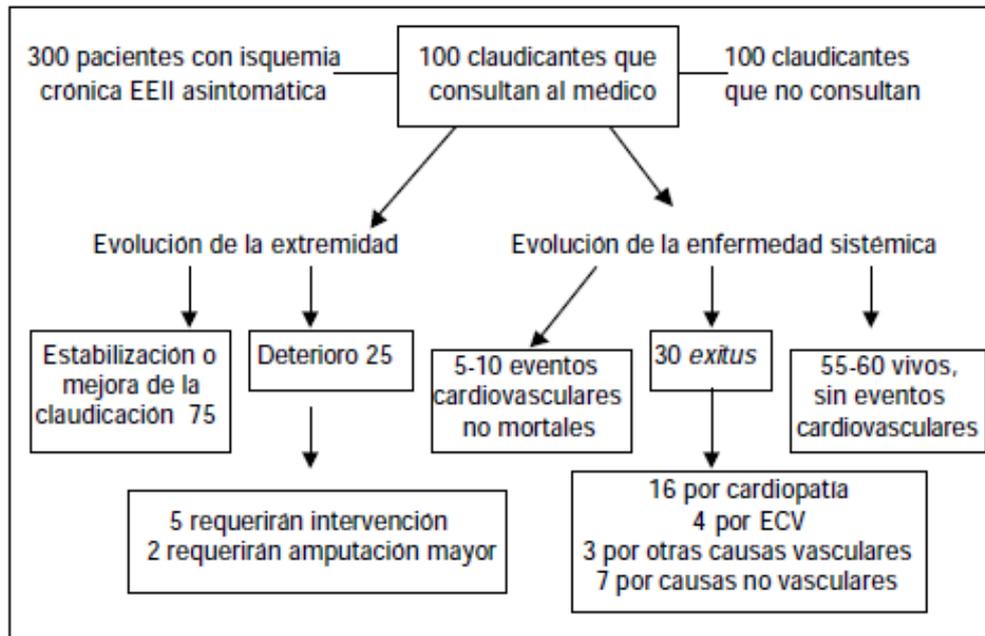


EAP, enfermedad arterial periférica; EEII, extremidades inferiores; IAM, infarto agudo de miocardio; CV, cardiovascular.

Según la American Heart Association, cuando la presentación inicial es en forma de isquemia crítica (grados III y IV de Fontaine), un 30% requieren una amputación y otro 25% fallecen al cabo de 1 año. Sin embargo, si la forma de presentación es como

claudicación intermitente o bien es asintomática, la mortalidad disminuye hasta ser del 10-15% a los 5 años siendo por causa cardiovascular en el 75% de los pacientes.

**Tabla III: Evolución a los 5 años de los pacientes claudicantes (adaptación de la TASC)**



También la TASC (21) presenta una tabla en la que se resume la evolución de los pacientes que consultan por primera vez por claudicación seguidos a 5 años; y dice que de cada 100 pacientes claudicantes, 30 fallecen a los 5 años, la mayoría de ellos también por causas cardiovasculares. Con respecto a la evolución de la extremidad, la mayoría se estabiliza o mejora (75%), un 25% empeorará y de éstos 2% requerirán una amputación mayor a los 5 años.

De esto se demuestra una vez más que, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes claudicantes no solo es imprescindible para mejorar la distancia de claudicación o el salvamiento de la extremidad sino que, también a la prevención de los eventos cardiovasculares que, a menudo, son los responsables de su muerte.

Los pacientes que consultan por claudicación intermitente presentan una mortalidad del 30% a los 5 años, la mayoría por causa cardiovascular, mortalidad comparable a algunos cánceres.

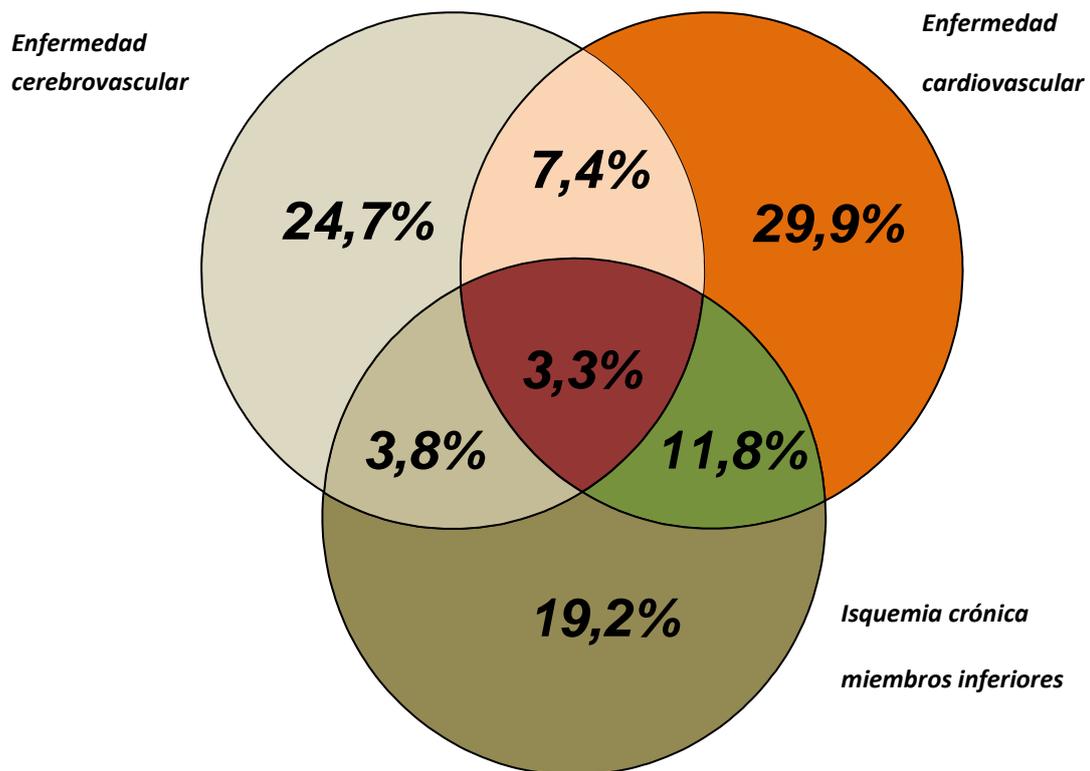
Además el padecer EAP afecta negativamente a la calidad de vida, los pacientes se ven obligados a reducir la marcha condenándose así a una vida más sedentaria y aumentando a su vez el riesgo cardiovascular.

#### 3.2.4 Asociación de la EAP con otras formas de arteriopatía

Independientemente de la evolución de la extremidad o extremidades afectadas por la isquemia en sus diferentes grados, sabemos que la arteriosclerosis es una enfermedad generalizada, que afecta a todo el territorio vascular y como tal se puede manifestar en forma de enfermedad cerebro-vascular, reno-vascular, coronariopatía o como afectación de cualquier órgano con un mayor o menor grado de isquemia. Por ello la EAP (sintomática o asintomática) se considera actualmente como un indicador de riesgo cardiovascular sobretodo de cardiopatía isquémica y de enfermedad cerebro-vascular. Los pacientes con EAP tienen un elevado riesgo de muerte cardiovascular (7). Tanto es así que estos pacientes deben ser sometidos a las mismas estrategias de reducción de riesgo arteriosclerótico que aquellos con coronariopatía incluyendo el cambio de estilo de vida, abandono del tabaco, tratamiento farmacológico con antiagregantes e hipolipemiantes, y un control estricto de la tensión arterial así como de la glicemia.

Varios artículos han publicado la prevalencia de pacientes donde se manifiesta la enfermedad arteriosclerótica en distintos territorios, tal y como se muestra en el estudio CAPRIE (22) donde un 7.4% presentan clínica del territorio coronario junto al cerebrovascular, así como otro 3.8% presentan síntomas cerebrovasculares y de EAP, pero la asociación sin duda más frecuente es la de EAP con enfermedad coronaria que llega a darse en un 11.8% de los pacientes estudiados. La confluencia de los tres territorios ocurre en un 3.3% de los pacientes.

Fig 3: Asociación de la enfermedad aterosclerótica en los diferentes territorios.



Es de sobras conocido que los pacientes con EAP tiene una probabilidad mayor de muerte por enfermedad cardiovascular y coronariopatía que el resto de población, 3 veces mayor por cualquier causa y hasta 5.9 por causa cardiovascular (23). Además estudios poblacionales como el Edinburgh Artery Study and the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) han correlacionado un mayor riesgo de AVC o TIA según el grado de EAP, cuanto más severa es la EAP mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (24,25).

Si excluimos a los pacientes con isquemia crítica, aquellos con EAP estable tienen una incidencia anual de IAM de entre 2-3% y el doble o triple de angina que la población general de la misma edad. La morbi-mortalidad a 5, 10 y 15 años de estos pacientes por cualquier causa es del 30, 50 y 70% respectivamente, siendo la coronariopatía la principal causa de muerte (40-60% mueren por coronariopatía), seguida de la enfermedad cerebrovascular que causa el 10-20% de las muertes. Solo un 20-30% de los pacientes con EAP mueren por causas no cardiovasculares.

Además cuando la arteriosclerosis se presenta en varios territorios, ésta cursa de manera más agresiva que en las que sólo tienen uno afectado, siendo la asociación entre coronariopatía y enfermedad arterial periférica la de peor pronóstico (26).

La exploración mediante el índice tobillo-brazo (ITB) se correlaciona con la severidad de la arteriopatía periférica así como con el índice de mortalidad en estos pacientes. El ITB se ha demostrado, por tanto, como un buen predictor de eventos cardiovasculares así como de mortalidad. Parece que la disminución del ITB en 0.10 incrementa en un 10% el riesgo de evento vascular mayor (27).

La realidad es que, en la práctica clínica, a menudo, el tratamiento de los pacientes con EAP va enfocado a la resolución de los síntomas de la claudicación mientras que olvidamos la prevención de estos eventos isquémicos en otros territorios que son la causa de muerte en la mayoría de estos pacientes. Los pacientes con claudicación intermitente tienen la misma probabilidad de pérdida de extremidad que de sufrir un IAM o un ICTUS, y de éstos uno de cada cuatro muere a causa del infarto agudo de miocardio (28).

### 3.2.5 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica se dirige, en primer lugar, a controlar los factores de riesgo cardiovascular evitando así la progresión y evolución de la enfermedad. Y, en segundo lugar, a evitar la afectación y desarrollo de la enfermedad en otros territorios del árbol vascular (coronario y cerebral principalmente) lo que se denomina prevención secundaria.

Así pues, una vez diagnosticada la EAP, ya sea sintomática o asintomática, deberán tratarse los factores de riesgo conocidos y asociar un tratamiento antiagregante que será AAS o clopidogrel, en caso de que la primera no sea bien tolerada, así como una estatina (29).

The Heart Protection Study demostró que la administración de 40 mg de simvastatina en los pacientes diagnosticados de EAP reducía el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 25% y de progresión de la enfermedad periférica en un sexto de los pacientes, consideran que el tratamiento con estatinas debe ser administrado a cualquier paciente con esta enfermedad, independientemente de la sintomatología que presente (30).

El resto del tratamiento variará en función del estadio de la EAP en que se encuentre el paciente; en fase de claudicación intermitente deberá seguir el tratamiento médico adecuado, ejercicio físico supervisado y control de los factores de riesgo riguroso.

En algunos casos en los que la claudicación intermitente se considere invalidante y se haya completado el tratamiento anteriormente descrito se pueden asociar otros fármacos como el cilostazol o el naftidrofurilo así como un tratamiento quirúrgico, ya sea endovascular o con cirugía abierta, siempre individualizado según cada paciente, su actividad física habitual y el riesgo por su comorbilidad.

En estadios avanzados de Fontaine, grados III y IV o, lo que es lo mismo, isquemia crítica, el objetivo principal será el salvamiento de la extremidad. Se valorará revascularizar o amputar dependiendo del caso y de la severidad de las lesiones.

Recientemente, se están estudiando otros factores que pueden influir en el pronóstico de los pacientes con arteriopatía periférica como es la anemia, que parece indicar un peor pronóstico relacionada con una mayor mortalidad, aparición de eventos cardiovasculares e incluso una mayor necesidad de amputación.

### 3.3 ANEMIA y EAP

La Organización mundial de la salud define a la anemia como la concentración de hemoglobina <13 g/dl en hombres e <12g/dl en mujeres.

Un grado moderado de anemia en pacientes mayores es frecuente, aproximadamente un 10% de las personas mayores de 65 años tienen anemia. La incidencia de anemia aumenta con la edad llegando a ser mayor del 50% cuando superan los 80 años. La causa de esta anemia no está bien establecida, puede deberse a factores nutricionales, déficit de hierro, pero en la mayoría de ellos se trata de una anemia por enfermedad crónica. Esta última es una anemia multifactorial en la que pueden influir la hemólisis, efectos adversos de tratamientos farmacológicos, déficit vitamínico, pérdida hemática, etc....

En los pacientes ancianos el tamaño de los hematíes aumenta así como la viscosidad sanguínea, mientras que la vida de los hematíes tiende a reducirse. La ancianidad también reduce el número total de células madre eritropoyéticas, el factor de crecimiento eritropoyético y la sensibilidad a la eritropoyetina. Así pues, en la población anciana se encuentran anemias por déficit nutricional, ferropenia, déficit de vitamina B12, de folatos o ambas, anemia crónica secundaria a procesos inflamatorios, por insuficiencia renal o por neoplasias y en un tercio de los casos se debe a causas desconocidas. La anemia en el anciano estimula además una serie de mecanismos compensatorios cardiovasculares que pueden descompensar la funcionalidad cardíaca ya deprimida por la edad y provocar angina, taquicardia, disnea, etc... que asociada a la arteriosclerosis aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar nuevos eventos isquémicos.

Un estudio prospectivo observacional, recientemente publicado, analiza los pacientes mayores de 65 años ingresados en una unidad de medicina interna, de 276 pacientes consecutivos, el 48% presentaban anemia, un tercio de ellos por déficit nutricional (31).

La anemia es una condición potencialmente tratable que puede comprometer el funcionamiento de los órganos, la cicatrización y la protección de posibles infecciones y como tal aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, mortalidad y en consecuencia prolongar la estancia hospitalaria.

Tener anemia es un factor predictor independiente de mal pronóstico para cualquier postoperatorio, en especial tras la cirugía cardíaca, cirugía ortopédica o

gastrointestinal. Muy pocos trabajos estudian específicamente la influencia de la anemia previa a la cirugía de revascularización para EAP.

Oshin and Torella hicieron un estudio retrospectivo a 360 pacientes consecutivos operados de cirugía vascular, con una edad media de 69 años de los que el 53.6% presentaban anemia, de éstos el 7% tuvieron un evento mayor cardiovascular y el 5% fallecieron. Cada 1g/dl de Hb el riesgo aumenta un 1.4 para eventos cardiovasculares y un 1.5 para muerte (32).

Plakht et al. asoció la anemia como un predictor de mortalidad cardiovascular especialmente en pacientes jóvenes después de sufrir un infarto agudo de miocardio (33). Múltiples estudios han estudiado la relación de la anemia con el pronóstico de aquellos pacientes que padecen arteriosclerosis, principalmente cuando se asocia a cardiopatía isquémica o previa a cirugía cardíaca pero no tanto en aquellos con enfermedad arterial periférica.

Pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía vascular (endovascular o abierta) con anemia preoperatoria tienen una mortalidad en los primeros 30 días superior así como un mayor riesgo cardiovascular que aquellos que no tienen anemia (34).

También los pacientes ingresados por EAP, ya sea para cirugía o tratamiento médico, si tienen anemia, aumenta el riesgo de mortalidad o amputación como describe el registro multicéntrico francés COPART sobre 925 pacientes (35). La prevalencia de la anemia en estos pacientes fue del 50%, se trata normalmente de grados avanzados de isquemia, isquemia crítica.

La anemia es más frecuente en los pacientes con isquemia crítica (49.5%) que en los claudicantes (9.8%) lo que refleja una asociación con un peor estado general como se describe en el estudio retrospectivo español de M. Vega de Céniga (36).

Todos los trabajos están enfocados al estudio de los pacientes con alguna patología aguda y que tienen anemia y así valoran si ésta influye en un peor pronóstico tanto de mortalidad como de aparición de complicaciones o nuevos eventos cardiovasculares. Pero qué ocurre con aquellos pacientes con arteriopatía periférica

que no están ingresados y que tienen anemia, no hay publicaciones hasta el momento que describan si la anemia influye en el pronóstico de éstos pacientes.

El padecer arteriosclerosis supone un aumento de la mortalidad cardiovascular y peor pronóstico global así como parece tenerlo la anemia, por este motivo es importante conocer las consecuencias de la asociación de ambas patologías con el fin de poder tratar mejor y de una manera más eficaz a nuestros pacientes.

La población de pacientes con EAP diagnosticada suele ser de edad avanzada como hemos dicho anteriormente debido a la asociación de edad y EAP, asimismo, la prevalencia de la anemia aumenta con la edad, por tanto, es natural pensar que la anemia podría considerarse como un factor de riesgo más para un peor pronóstico de estos pacientes y así ser un objetivo más de su tratamiento.

### 3.4 CILOSTAZOL y EAP

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, tiene la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria y por tanto la trombosis así como un efecto vasodilatador. Además influye en el metabolismo lipídico disminuyendo los niveles de TG y aumentando el colesterol HDL.

Se comercializó por primera vez en Estados Unidos en 1999 y en España en 2009 y desde entonces se ha usado como fármaco de primera línea en el tratamiento de la claudicación intermitente. Cilostazol ha demostrado un mayor aumento de la distancia de claudicación que la pentoxifilina o el placebo (37).

El primer ensayo clínico aleatorizado fue publicado por Money en 1998, seguido por Dawson obteniendo resultados similares, cuyos pacientes mejoraban en un 30% la distancia de claudicación frente al grupo control a partir de las 12 semanas de tratamiento.

Múltiples estudios publican los beneficios del tratamiento con cilostazol, no solo en arteriopatía periférica, sino incluso también para la prevención primaria y secundaria del ictus, o prevención de la trombosis tras la implantación de un “stent”.

El Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS), un ensayo aleatorizado y doble ciego, demostró la eficacia del cilostazol en la prevención secundaria del infarto cerebral, con menos eventos hemorrágicos que la aspirina (39). También en 2011 se publicó un metanálisis que confirmaba dichos resultados y detallaba que el cilostazol reduce la incidencia de eventos recurrentes en un 33% comparado con la aspirina siendo necesario tratar a 39 pacientes durante un mínimo de 3 años para prevenir un infarto cerebral (40).

Además debe considerarse el beneficio de actuar sobre el metabolismo lipídico lo que ayuda, en los pacientes arterioscleróticos, a controlar uno de sus principales factores de riesgo cardiovascular como es la dislipemia. Elam et al analizaron el efecto del cilostazol comparándolo con placebo en 189 pacientes con claudicación intermitente, después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes aumentaron un 10% los niveles de HDL y los niveles de triglicéridos disminuyeron un 15% (41).

Por estos motivos, ha sido recomendado por numerosas guías internacionales para el tratamiento de la EAP, tanto por aumentar la distancia de claudicación como por mejorar su calidad de vida, obteniendo mejores resultados cuando se compara con placebo u otros fármacos como la pentoxifilina, y no siendo inferior que otros antitrombóticos como el clopidogrel. La American Heart Association (AHA) indica su uso en el tratamiento de la arteriopatía periférica con un grado de recomendación I, nivel de evidencia A (42). Igualmente se recomienda su uso en otras guías como la TASC II o la guía española de consenso multidisciplinar en la EAP de extremidades inferiores también.

Los efectos secundarios producidos por el cilostazol son similares en todos los estudios publicados: cefalea, diarrea, molestias gastrointestinales, mareo o palpitaciones. La mayoría de ellos tratados de forma sintomática sin obligar a la suspensión del mismo.

En Europa y Reino unido el naftidrofurilo, comercializado desde 1972, ha sido recientemente recomendado por la NICE (National Institute for Health and Care Excellence of the United Kingdom) como el único fármaco recomendado para el tratamiento de la claudicación intermitente debido a un análisis más favorable de coste-efectividad frente al cilostazol y a su contraindicación en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva así como posibles interacciones con otros fármacos (43). Sin embargo, esta publicación ha sido duramente criticada y discutida en Estados Unidos donde el cilostazol es ampliamente utilizado y ya que el NICE se basa en meta-análisis, revisiones y análisis de coste-efectividad donde se incluyen 6 ensayos para Cilostazol con 1200 pacientes frente a solo 1 con naftidrofurilo de tan solo 200 pacientes y comparado con placebo.

Nunca hasta ahora se ha publicado un estudio que compare la eficacia del cilostazol frente al naftidrofurilo, tampoco es el objetivo de esta tesis.

En el año 2013 la agencia estatal del medicamento presentó también un documento donde se restringía el uso del cilostazol por posibles efectos indeseables, sobretodo cardiológicos y hemorrágicos.

**Nota informativa de la agencia de medicamentos y productos sanitarios AEMPS.**

**Fecha de publicación: 22 de marzo de 2013.**



Nota informativa

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AEMPS**

**CILOSTAZOL (△EKISTOL®, △PLETAL®):  
FINALIZACIÓN DE LA REVALUACIÓN DE LA  
RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO Y RESTRICCIONES  
DE USO**

Fecha de publicación: 22 de marzo de 2013

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.  
Referencia: MUH (FV), 08/2013

*La eficacia clínica de cilostazol es modesta. Sus beneficios solamente superan a los potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.*

*Se establecen nuevas restricciones y contraindicaciones de uso para los medicamentos que contienen cilostazol.*

*Se recomienda administrar cilostazol exclusivamente en aquellos pacientes en los que pueda obtenerse un claro beneficio con el tratamiento.*

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine (ver ficha técnica de [Ekistol®](#) y [Pletal®](#)).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente (ver [nota informativa MUH \(FV\) 09/2011](#)) del inicio en Europa, de la revaluación del beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas. Dicho proceso de revaluación se inició a instancias de la propia AEMPS, tras tenerse conocimiento de una serie de notificaciones de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Recientemente se ha finalizado esta revisión concluyéndose lo siguiente:

- La eficacia clínica de cilostazol es modesta y los beneficios solamente superan a sus potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.

CORREO ELECTRONICO  
[vigilancia@aemps.es](mailto:vigilancia@aemps.es)

Página 1 de 3  
[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 53 30/31  
FAX: 91 822 53 36

Fuente: AEMPS. Se autoriza la reproducción total o parcial del contenido de esta información, siempre que se cite expresamente su origen. La AEMPS pone a su disposición un servicio gratuito de suscripción a sus contenidos en la web: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) en la sección "listas de correo".



- Los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas sugieren un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, aunque la relevancia de dichos riesgos no se ha confirmado con datos procedentes de ensayos clínicos. En la práctica clínica se deberá evitar el tratamiento con cilostazol en pacientes de alto riesgo para la aparición de este tipo de reacciones adversas.

Para facilitar el cumplimiento de tales medidas, se proponen los siguientes cambios en las condiciones de uso de estos medicamentos:

- Indicaciones terapéuticas y dosificación:
  - Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por sí solos no hayan resultado efectivos.
  - La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
  - En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 (ver ficha técnica) es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.
- Contraindicaciones:
  - Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.
- Advertencias y precauciones de uso:
  - Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

La incorporación de esta nueva información a la ficha técnica y el prospecto de [Ekistol](#)<sup>®</sup> y [Pleta](#)<sup>®</sup> está pendiente de la correspondiente decisión de la Comisión de la Unión Europea, que estará disponible en los próximos meses. La AEMPS emitirá una nueva Nota informando de las condiciones de autorización de cilostazol en España.



Hasta entonces, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Antes de prescribir cilostazol se tendrán en cuenta las recomendaciones anteriormente expuestas así como las condiciones de uso incluidas en la ficha técnica de estos medicamentos, en particular lo referente a sus contraindicaciones.
- Valorar periódicamente y, al menos, a los tres meses del inicio del tratamiento, el beneficio clínico obtenido por el paciente, retirando el medicamento en caso de que este no se haya alcanzado.
- Valorar en la siguiente consulta rutinaria la pertinencia de mantener el tratamiento con cilostazol en los pacientes actualmente tratados teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en esta Nota Informativa.

Las sospechas de reacciones adversas se notificarán a los [Centros Autonómicos de Farmacovigilancia](#), pudiéndose realizar a través de la web [www.notificaRam.es](http://www.notificaRam.es).

Contrario a esto, recientemente se ha publicado una revisión en The Cochrane Library sobre el tratamiento del cilostazol para la claudicación intermitente donde se incluyen quince estudios aleatorizados a doble ciego, englobando un total de 3718 pacientes, y se concluye que efectivamente el cilostazol aumenta la distancia de claudicación así como el índice tobillo-brazo, que los efectos secundarios son leves, y además que no hay suficiente información para asociar el cilostazol con un aumento de mortalidad o eventos cardiovasculares indeseables (44).

Ante estos datos contradictorios decidimos analizar si verdaderamente nuestros pacientes tratados con cilostazol tenían un mayor número de efectos secundarios.

### 3.5 FRENA: Registro informatizado sobre Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial

#### 3.5.1 Introducción

Los registros de pacientes han facilitado el acceso a información a partir de bases de datos unificadas y compartidas entre varios centros, especialistas e investigadores con un fin común, el estudio de las enfermedades y de su evolución para conocerlas mejor y así optimizar su tratamiento.

FRENA se inició en el año 2002 para el estudio de la enfermedad aterotrombótica en los diferentes territorios del árbol vascular. Se trata de un registro a nivel nacional en el que participan distintas especialidades con un único objetivo común, mejorar la calidad asistencial del paciente con arteriosclerosis.

En esta base de datos se dispone de las características clínicas de pacientes con enfermedad arteriosclerótica sintomática, del tratamiento farmacológico y de la aparición de tanto nuevos eventos cardiovasculares como de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

Se dispone de un acceso “on-line” actualizado permanente a la que todos los investigadores pueden consultar cuando lo deseen.

### 3.5.2 Metodología del registro

Se incluyen pacientes con un episodio reciente (3 últimos meses) de isquemia arterial en forma de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, AVC isquémico, AIT, claudicación intermitente o isquemia crítica de extremidades inferiores (EEII). En la primera visita del registro se introducen las características clínicas del paciente como son edad, género, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular clásicos, tratamiento farmacológico en el momento de la visita y se les realiza un electrocardiograma y una analítica general básica que también son registrados. Se establece un periodo de visitas (un mínimo de 3 al año) y se completa el registro cuando el paciente ha sido seguido entre 1 y 3 años. El tratamiento y la periodicidad de las visitas se dejan a criterio del facultativo.

Todos los pacientes firman un consentimiento informado para participar en el registro de acuerdo con el comité ético de cada hospital.

El objetivo del registro es analizar la supervivencia, aparición de nuevos eventos cardiovasculares, hemorragias y las variables que influyen sobre éstas y así poder evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos propuestos.

### 3.5.3 Miembros del Registro

El registro fue iniciado por el grupo de trabajo de riesgo vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna pero es multidisciplinar y, por lo tanto, abierto a todos aquellos facultativos interesados en participar tanto desde centros hospitalarios como de asistencia primaria.

# *JUSTIFICACIÓN Y UNIDAD TEMÁTICA*

---



4. JUSTIFICACIÓN Y UNIDAD TEMÁTICA

La enfermedad arteriosclerosa supone una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados. Su evolución clínica va estrechamente ligada a la influencia de enfermedades como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial o la diabetes, y hábitos como el tabaquismo.

Sin embargo, otras situaciones clínicas como la anemia están empezando a conocerse como indicadores de mal pronóstico en estos pacientes y son pocos los estudios de su influencia en pacientes con arteriopatía periférica.

Por otra parte, los pacientes con claudicación intermitente ven mermada su calidad de vida debido a la limitación que ésta supone. El tratamiento con cilostazol ha demostrado mejorar la distancia de claudicación en estos pacientes y es utilizado en varios países como primera línea de tratamiento. Sin embargo, en España desde hace unos años, su uso es restringido por el riesgo de efectos adversos.

Por tanto, he considerado oportuno analizar estos dos aspectos para el desarrollo de mi tesis doctoral y así establecer estos dos objetivos:

1. *Analizar la influencia de la anemia en el pronóstico de los pacientes con enfermedad arterial periférica.*
2. *Analizar los efectos adversos que el cilostazol causa en los pacientes con enfermedad arterial periférica.*



# *COPIA DE LAS PUBLICACIONES*

---



## 5. COPIA DE LAS PUBLICACIONES

Original Article

## Anemia and Outcome in Outpatients With Peripheral Artery Disease

Angiology  
1-6  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/000319715599864  
ang.sagepub.com  


Paulina Perez, MD<sup>1,2</sup>, Carlos Esteban, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Pedro Enrique Jiménez Caballero, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, MD, PhD<sup>4</sup>,  
María Teresa Pascual Soria, MD<sup>5</sup>, Eduardo Aguilar, MD<sup>6</sup>,  
Lorenzo Ramón Álvarez Rodríguez, MD, PhD<sup>7</sup>,  
Joan Carles Sahuquillo, MD, PhD<sup>8</sup>, Ana María García Díaz, MD<sup>9</sup>,  
and Manuel Monreal, MD, PhD<sup>10</sup>; the FRENA Investigators

### Abstract

The influence of anemia on outcome in stable outpatients with peripheral artery disease (PAD) has not been consistently investigated. We used data from the Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) Registry to compare ischemic events and mortality rates in stable outpatients with symptomatic PAD and anemia. Of 1663 patients with PAD, 208 (12.5%) had anemia. Over 18 months, patients with anemia had a higher rate of myocardial infarction (MI; rate ratio [RR]: 2.10; 95% confidence interval [CI]: 1.04-3.99), limb amputation (RR: 2.98; 95%CI: 1.70-5.05), and higher mortality (RR: 3.58; 95%CI: 2.39-5.28) than those without anemia. The rates of ischemic stroke (RR: 0.75; 95%CI: 0.23-1.93) and major bleeding (RR: 0.93; 95%CI: 0.15-3.51) were similar. On multivariable analysis, anemia was associated with an increased risk to die (hazard ratio [HR]: 2.32; 95%CI: 1.53-3.50) but not to develop MI (HR: 1.49; 95%CI: 0.73-3.05) or to have limb amputation (HR: 1.49; 95%CI: 0.86-2.59). In stable outpatients with PAD, anemia was associated with increased mortality but not with an increased rate of subsequent ischemic events or major bleeding.

### Keywords

peripheral artery disease, anemia, outcome, myocardial infarction, mortality

### Introduction

Anemia is a common condition that has been associated with increased mortality regardless of its underlying cause.<sup>1,2</sup> In patients with heart failure or coronary artery disease, anemia has been found to independently predict short- and long-term mortalities.<sup>3-5</sup> In patients hospitalized for peripheral artery disease (PAD), anemia was associated with an increased risk to die or suffer amputation.<sup>6</sup> Moreover, a number of studies have found anemia to be associated with an increased risk to bleed in patients receiving anticoagulant therapy.<sup>7,8</sup> However, the influence (if any) of anemia on outcome in stable outpatients with PAD has not been consistently investigated.

The Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) Registry was initiated in March 2003 to prospectively record the current clinical management and outcome of patients with arterial disease in several Spanish centers. It is an ongoing, multicenter, observational registry of consecutive patients designed to gather and analyze data on treatment patterns and outcomes in stable outpatients with symptomatic ischemic disease of the heart, brain, and/or major peripheral arteries. Data from this registry have been used to assess the influence of

<sup>1</sup> Department of Vascular Surgery, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Department of Neurology, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>5</sup> Department of Rehabilitation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, Spain

<sup>7</sup> Department of Vascular Surgery, CST-Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>8</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Spain

<sup>9</sup> Primary Healthcare, ABS Gaudí, Barcelona, Spain

<sup>10</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

### Corresponding Author:

Paulina Perez, Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona (Barcelona), Spain.  
Email: paulinaperezramirez@gmail.com

body weight, smoking habit, alcohol consumption, or glucose control on outcome.<sup>9-12</sup> The aim of the current study was to compare the clinical outcome in stable outpatients with symptomatic PAD according to the presence or absence of anemia.

## Patients and Methods

### Inclusion Criteria

Participating centers in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive outpatients with symptomatic artery disease with at least 1 recent (<3 months prior to enrollment) episode of coronary (manifesting as angina or acute coronary syndrome), cerebrovascular (manifesting as transient ischemic attack or ischemic stroke), or PAD (either intermittent claudication with an ankle-brachial index (ABI) <0.9 or previous vascular intervention or limb amputation, ABI >1.4 were excluded). Patients were excluded if they would not be available for follow-up or if they were currently participating in a clinical trial with blinded therapy. All patients provided written or oral consent prior to their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital.

### Study Design

For this study, only patients with symptomatic PAD were considered. The Fontaine classification was used for categorization.<sup>13</sup> The primary outcome was the incidence of subsequent ischemic events (myocardial infarction [MI], ischemic stroke or limb amputation), major bleeding, or death during the study period. All events were adjudicated by the attending physicians. In case of doubt, the event was adjudicated by the FRENA Adjudication Committee.

### Definitions

Anemia was defined as a concentration of hemoglobin <13 g/dL in men and <12 g/dL in women, according to the World Health Organization criteria. The PAD was diagnosed by an ABI <0.9 in all patients (Ryota et al recently considered that in hemodialysis patients a toe-brachial index increases the efficiency in diagnosis)<sup>14</sup>

Subsequent MI was defined as typical chest pain combined with a transient increase in creatine kinase MB or troponin and/or typical electrocardiogram (ECG) signs (development of pathologic Q-waves or ST-segment elevation or depression). Ischemic stroke was diagnosed if the patient had an appropriate clinical event not resolving completely within 24 hours and had an acute cerebrovascular lesion on brain computed tomography or magnetic resonance imaging. Bleeding complications were classified as "major" if they were overt and required a transfusion of  $\geq 2$  units of blood; if they were retroperitoneal, spinal, or intracranial; or when they were fatal. A patient was classified as having diabetes when there was a history of diabetes or if they were taking insulin or oral antidiabetic agents. Patients were classified as having hypertension when there was a history of hypertension or when they were taking antihypertensive

**Table 1.** Clinical Characteristics and Treatment Strategies of 1663 Patients With Peripheral Artery Disease, According to the Presence or Absence of Anemia.

	Anemia	No Anemia
Patients, n	208	1455
Clinical characteristics		
Mean age (years $\pm$ SD)	69 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11 <sup>a</sup>
Gender (males)	174 (83.7%)	1242 (85.4%)
Body mass index (mean $\pm$ SD)	27 $\pm$ 5	28 $\pm$ 8 <sup>b</sup>
Underlying diseases		
Cancer	17 (8.17%)	123 (8.45%)
Hypertension	163 (78.4%)	986 (67.8%) <sup>c</sup>
Diabetes	126 (60.6%)	639 (43.9%) <sup>a</sup>
Current smoking	49 (23.6%)	470 (32.3%) <sup>b</sup>
Chronic lung disease	55 (26.4%)	236 (16.2%) <sup>a</sup>
Chronic heart failure	34 (16.3%)	115 (7.90%) <sup>a</sup>
Clinical presentation		
Fontaine stage II	140 (67.3%)	1213 (83.4%) <sup>a</sup>
Fontaine stage III	25 (12.0%)	117 (8.04%)
Fontaine stage IV	43 (21.0%)	125 (8.73%) <sup>a</sup>
Physical examination		
Atrial fibrillation	35 (16.8%)	156 (10.7%) <sup>b</sup>
Mean SBP levels, mm Hg	139 $\pm$ 16	141 $\pm$ 16
Mean serum levels		
CrCl, mL/min	64 $\pm$ 32	76 $\pm$ 30 <sup>a</sup>
Total cholesterol, mg/100 mL	169 $\pm$ 36	180 $\pm$ 36 <sup>a</sup>
HDL-cholesterol, mg/100 mL	45 $\pm$ 13	47 $\pm$ 12
LDL-cholesterol, mg/100 mL	96 $\pm$ 29	106 $\pm$ 31 <sup>a</sup>
Triglycerides, mg/100 mL	137 $\pm$ 82	143 $\pm$ 94
Drugs		
Diuretics	112 (53.8%)	617 (42.4%) <sup>c</sup>
Beta-blockers	52 (25.0%)	308 (21.2%)
ACE-inhibitors	89 (42.8%)	606 (41.6%)
Angiotensin-II antagonists	76 (36.5%)	437 (30.0%)
Calcium antagonists	76 (36.5%)	411 (28.2%) <sup>b</sup>
Antiplatelet agents	178 (85.6%)	1316 (90.4%) <sup>b</sup>
Anticoagulants	38 (18.3%)	178 (12.2%) <sup>b</sup>
Statins	151 (72.6%)	1172 (80.5%) <sup>c</sup>
Insulin	70 (33.7%)	260 (17.9%) <sup>a</sup>
Oral antidiabetic agents	83 (39.9%)	515 (35.4%)

Abbreviations: SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; CrCl, creatinine clearance; ACE, angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval; LDL, low-density lipoprotein, HDL, high-density lipoprotein.

Comparisons between patients with and without anemia:

<sup>a</sup> $P < .001$ .

<sup>b</sup> $P < .05$ .

<sup>c</sup> $P < .01$ .

medication. Creatinine clearance was calculated according to the Cockcroft and Gault formula.<sup>15</sup>

### Follow-Up

A detailed history was obtained for all patients at study entry. Comorbid conditions were characterized, including a history of coronary artery disease, cerebrovascular disease, or PAD; diabetes; hypertension; hyperlipidemia; chronic lung disease; heart failure; cancer; smoking status; and alcohol consumption. Pain-free walking distance in patients with Fontaine stage II was assessed by asking the patient at each visit. Then, physical examination was performed comprising weight, height, heart rate, and

**Table 2.** Incidence of Subsequent Ischemic Events, Major Bleeding, or Death According to Initial Presentation and Presence or Absence of Anemia.<sup>a</sup>

	Anemia		No Anemia		Rate Ratio (95% CI)
	Events	Rate (95% CI)	Events	Rate (95% CI)	
All patients, n		208		1455	
Follow-up, years		278.6		2216.7	
Myocardial infarction	11	4.03 (2.12-7.01)	42	1.92 (1.40-2.57) <sup>a</sup>	2.10 (1.04-3.99)
Ischemic stroke	4	1.44 (0.46-3.47)	42	1.92 (1.40-2.57)	0.75 (0.23 -1.93)
Limb amputation	18	6.81 (4.16-10.6)	50	2.28 (1.71-2.99) <sup>b</sup>	2.98 (1.70-5.05)
Major bleeding	2	0.72 (0.12-2.38)	17	0.77 (0.46-1.21)	0.93 (0.15-3.51)
Death	36	12.9 (9.19-17.7)	80	3.61 (2.88-4.47) <sup>b</sup>	3.58 (2.39-5.28)
Fontaine stage II, n		140		1213	
Follow-up, years		184.4		1886.7	
Myocardial infarction	7	3.93 (1.72-7.78)	31	1.66 (1.15-2.33)	2.37 (0.97-5.18)
Ischemic stroke	2	1.09 (0.18-3.60)	26	1.39 (0.93-2.01)	0.78 (0.13-2.81)
Limb amputation	3	1.65 (0.42-4.48)	16	0.85 (0.50-1.35)	1.94 (0.45-6.12)
Major bleeding	2	1.09 (0.18-3.60)	15	0.80 (0.46-1.29)	1.36 (0.21-5.21)
Death	18	9.76 (5.97-15.1)	49	2.60 (1.94-3.41) <sup>b</sup>	3.76 (2.14-6.38)
Fontaine stage III, n		25		117	
Follow-up, years		42.1		163.5	
Myocardial infarction	1	2.40 (0.12-11.8)	4	2.50 (0.79-6.03)	0.96 (0.04-7.63)
Ischemic stroke	1	2.37 (0.12-11.7)	7	4.39 (1.92-8.68)	0.54 (0.02-3.50)
Limb amputation	4	10.7 (3.41-25.9)	9	5.65 (2.75-10.4)	1.90 (0.51-6.07)
Major bleeding	0	—	1	0.61 (0.03-3.02)	—
Death	5	11.9 (4.35-26.3)	10	6.12 (3.11-10.9)	1.94 (0.60-5.64)
Fontaine stage IV, n		43		125	
Follow-up, years		52.1		166.5	
Myocardial infarction	3	5.65 (1.44-15.4)	7	4.22 (1.85-8.35)	1.34 (0.28-5.09)
Ischemic stroke	1	1.92 (0.10-9.47)	9	5.54 (2.70-10.2)	0.35 (0.02-2.11)
Limb amputation	11	24.5 (12.9-42.6)	25	16.5 (10.9-24.0)	1.48 (0.70-2.98)
Major bleeding	0	—	1	0.60 (0.03-2.98)	—
Death	13	25.0 (13.9-41.6)	21	12.6 (8.02-19.0)	1.98 (0.96-3.94)

Abbreviations: CI, confidence intervals.

<sup>a</sup>Rates Expressed as Number of Events per 100 Patient-Years.

Comparisons between patients with and without anemia:

<sup>a</sup> $P < .05$ <sup>b</sup> $P < .001$ .

blood pressure (BP) after 5 minutes rest. An ECG was also recorded. After the initial visit, patients were followed up at 4-month intervals in the outpatient clinic. At these visits, any change in medical history and data from physical examination was recorded, with special attention to lifestyle habits; BP; laboratory tests; the type, dose, and duration of treatment received as well as clinical outcome. Physicians were allowed to use any appropriate medication as dictated by their usual clinical practice.

Most outcomes (including the cause of death) were classified as reported by the clinical centers. However, if staff at the coordinating center were uncertain how to classify a reported outcome that event was reviewed by a central adjudicating committee (<10% of events).

### Data Collection

The attending physicians ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and

submitted to a centralized coordinating center through a secure Web site. Patient identities remain confidential because they were identified by a unique number assigned by the study coordinating center, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals, by contract research organizations, which compared the medical records with the data on the Web. A data audit was performed at periodic intervals.

### Statistical Analysis

Categorical variables were compared using the chi-square test (2-sided) and Fisher exact test (2-sided). Hazard ratios (HRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and a 2-tailed  $P < .05$  was considered significant. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/

100 patient-years) and compared using the rate ratio.<sup>16</sup> The association between the presence of anemia and outcome was assessed using the Cox proportional hazards regression model, estimated by a forward step method. All variables achieving a  $P \leq .1$  in univariate analysis were considered for inclusion in the logistic regression model. Statistical analyses were conducted with SPSS for Windows Release 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA).

## Results

As of October 2014, 1663 outpatients with PAD were recruited in FRENA, and 208 (12.5%) had anemia. Patients with anemia were significantly older, less likely to be current smokers, and more likely to have hypertension, diabetes, chronic lung disease, chronic heart failure, and more advanced stages of PAD (Table 1). Patients with anemia had lower creatinine clearance, total cholesterol, or low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) than those without anemia. Patients with anemia were less likely to receive antiplatelet agents or statins and more likely to receive diuretics, calcium antagonists, anticoagulants, or insulin.

Over a mean follow-up of 18 months, 53 patients developed acute MI, 46 had ischemic stroke, 68 underwent limb amputation, 19 had major bleeding, and 116 died (Table 2). Patients with anemia had a higher rate of MI (rate ratio [RR]: 2.10; 95% CI: 1.04-3.99), limb amputation (RR: 2.98; 95% CI: 1.70-5.05), and a higher mortality rate (RR: 3.58; 95% CI: 2.39-5.28) than those without anemia. These differences were higher in patients with intermittent claudication (Fontaine stage II) than in those with more advanced stages of PAD. There were no significant differences in preventive treatment between the different stages of PAD. Among patients who died, those with anemia had a higher rate of both cardiovascular (RR: 2.77; 95% CI: 1.47-5.21) and noncardiovascular (RR: 3.88; 95% CI: 2.27-6.64) death (Table 3). Among patients with anemia, the most common causes of death were cancer ( $n = 4$ ), infection ( $n = 4$ ), acute MI ( $n = 3$ ), heart failure ( $n = 3$ ), and sudden death ( $n = 3$ ). Among those without anemia, the corresponding values were cancer ( $n = 19$ ), MI ( $n = 9$ ), and limb amputation ( $n = 8$ ).

On multivariable analysis, anemia was associated with an increased risk to die (HR: 2.32; 95% CI: 1.53-3.50) but not to have acute MI (HR: 1.49; HR: 0.73-3.05) or limb amputation (HR: 1.49; 95% CI: 0.86-2.59), as shown in Table 4.

## Discussion

Our study reveals that patients with symptomatic PAD and anemia had an over 2-fold higher rate of MI or limb amputation and an over 3-fold higher mortality than those without anemia. Thus, the clinical relevance of this finding should not be underestimated. These differences were higher among patients with Fontaine stage II than among those with Fontaine stages III or IV. This different outcome should have implications for prevention strategies and may partially be explained by the

**Table 3.** Causes of Death According to the Presence or Absence of Anemia at Baseline.

	Anemia	No anemia	Odds ratio (95% CI)
All patients, n	208	1,455	
Cardiovascular death,	14 (6.73%)	37 (2.54%) <sup>a</sup>	2.77 (1.47-5.21)
Myocardial infarction	3 (1.44%)	9 (0.62%)	2.35 (0.63-8.76)
Limb amputation	1 (0.48%)	8 (0.55%)	0.87 (0.11-7.02)
Heart failure	3 (1.44%)	5 (0.34%)	4.24 (1.01-17.9)
Sudden death	3 (1.44%)	3 (0.21%) <sup>b</sup>	7.08 (1.42-35.3)
Ischemic stroke	1 (0.48%)	3 (0.21%)	2.34 (0.24-22.6)
Ruptured aneurysm	0	4 (0.27%)	—
Arrhythmia	1 (0.48%)	2 (0.14%)	3.51 (0.32-38.9)
Mesenteric ischemia	1 (0.48%)	2 (0.14%)	3.51 (0.32-38.9)
Pulmonary embolism	1 (0.48%)	1 (0.07%)	7.02 (0.44-113)
Non-cardiovascular death,	22 (10.6%)	43 (2.96%) <sup>c</sup>	3.88 (2.27-6.64)
Disseminated cancer	4 (1.92%)	19 (1.31%)	1.48 (0.50-4.40)
Infection	4 (1.92%)	3 (0.21%) <sup>a</sup>	9.49 (2.11-42.7)
Bleeding	1 (0.48%)	3 (0.21%)	2.34 (0.24-22.6)
Chronic lung disease	3 (1.44%)	2 (0.14%) <sup>b</sup>	10.6 (1.77-64.0)
Unknown	6 (2.88%)	9 (0.62%) <sup>c</sup>	4.77 (1.68-13.6)
Other	4 (1.92%)	7 (0.48%) <sup>b</sup>	4.06 (1.18-14.0)
Overall death	36 (17.3%)	80 (5.50%) <sup>c</sup>	3.60 (2.35-5.50)

Abbreviation: CI, confidence interval.

Comparisons between patients with and without anemia:

<sup>a</sup> $P < .01$ .

<sup>b</sup> $P < .05$ .

<sup>c</sup> $P < .001$ .

higher incidence of hypertension, diabetes, chronic lung disease, and heart failure in the patients with anemia. However, this increased mortality rate persisted after adjusting for potential confounders and was due to both cardiovascular and noncardiovascular reasons. To the best of our knowledge, ours is the first publication referring to the influence of anemia in outpatients with PAD.

Plakht et al associated anemia as a predictor of increasing cardiovascular mortality, especially in younger patients after an acute MI (HR mortality 1.89 in age <65 vs 1.38 for those older than 65 years).<sup>17</sup> The reasons for this increased risk warrant further investigation.

We also found patients with PAD having anemia to be at increased risk to have acute MI or limb amputation as demonstrated in the Cohorte des Patients Artériologiques (COPART) study, a multicenter registry of patients hospitalized for PAD,<sup>6</sup> but these findings were not confirmed on multivariable analysis. Compared to patients with coronary artery disease or cerebrovascular disease, those with PAD have a similar incidence of MI or stroke but a higher incidence of lower limb amputation.<sup>18</sup> In our study, those patients with PAD and anemia, in the initial presentation, had approximately 2 times more MI, 3 times more amputations and risk of dying near to 4 more times greater than those without anemia during follow-up. In the univariate analysis, anemia seems to be an indicator of risk of MI, limb amputation, and death with similar ratios as chronic heart failure.

**Table 4.** Predictors for Subsequent Ischemic Events and Mortality.<sup>a</sup>

	Myocardial Infarction	Limb Amputation	Death
Clinical characteristics,			
Age >65 years	–	–	2.46 (1.55-3.90) <sup>a</sup>
Underlying diseases,			
Cancer	–	–	2.74 (1.75-4.28) <sup>a</sup>
Chronic heart failure	–	–	1.88 (1.16-3.05) <sup>b</sup>
Anemia	1.49 (0.73-3.05)	1.49 (0.86-2.59)	2.32 (1.53-3.50) <sup>a</sup>
Clinical presentation,			
Fontaine stage II	–	Ref. <sup>a</sup>	Ref. <sup>a</sup>
Fontaine stage III	–	6.60 (3.24-13.4) <sup>a</sup>	1.57 (0.87-2.83)
Fontaine stage IV	–	12.9 (7.19-23.2) <sup>a</sup>	2.98 (1.92-4.63) <sup>a</sup>
Mean laboratory levels,			
CrCl <60 mL/min	1.80 (1.01-3.21) <sup>c</sup>	–	–
LDL-cholesterol >100 mg/dL	1.83 (1.01-3.31) <sup>c</sup>	–	–
Drugs,			
ACE-inhibitors	–	–	0.65 (0.44-0.97) <sup>c</sup>
Angiotensin receptor antagonists	–	–	0.60 (0.38-0.95) <sup>c</sup>
Antiplatelet agents	0.42 (0.22-0.78) <sup>b</sup>	0.48 (0.25-0.91) <sup>c</sup>	–
Statins	–	–	0.49 (0.33-0.73) <sup>a</sup>
Insulin	2.73 (1.52-4.91) <sup>a</sup>	2.58 (1.56-4.26) <sup>a</sup>	–

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; ACE, angiotensin-converting enzyme. LDL, low density lipoprotein.

<sup>a</sup>Multivariate Analysis. Variables entering in the multivariable analyses: age, body mass index, current smoking, cancer, diabetes, chronic lung disease, chronic heart failure, Fontaine stage, atrial fibrillation, creatinine clearance levels, LDL-cholesterol levels, diuretics, beta-blockers, ACE-inhibitors, angiotensin receptor antagonists, calcium antagonists, antiplatelet agents, anticoagulants, statins, and insulin.

Comparisons between patients with and without anemia:

<sup>a</sup>*P* < .001.

<sup>b</sup>*P* < .01.

<sup>c</sup>*P* < .05.

Limb amputation is a common and severe complication of PAD and, up-to-date, there is scarce information on the factors that might influence its development. In clinical practice, physician attention is most often focused on the resolution of claudication symptoms through revascularization procedures. Our findings confirm that the threat of critical limb ischemia in patients with PAD in Fontaine stage II is half the risk for MI. Thus, our findings confirm that a more accurate risk assessment would be the heart and not the leg in these patients. Patients with PAD are known to be high-risk patients, and most of them are intensely treated for that but they still have higher mortality than the general population.<sup>19</sup> Due to our results, future trials may consider anemia as another risk factor that requires treatment in order to prevent premature death.

The present study has limitations. First, as an observational study, the FRENA registry is not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different modalities of therapy. Enrolled patients were treated according to standard practice, and prospective follow-up was completed for most of them. Another limitation is the lack of information about how many patients were initially considered for inclusion but were actually excluded. Despite these limitations, our data may serve as an important reminder to physicians that patients with symptomatic PAD face high risks of cardiovascular events and thus should be strongly considered whenever possible for intensive risk-reducing therapy. Adequate clinical trials are

needed to ascertain the most effective and safe therapy for these patients. The study also has several strengths. To the best of our knowledge, we gathered data on important cardiovascular risk factors (such as smoking status, BP, renal function and cholesterol levels) and medication use. Moreover, we did not exclude patients with underlying diseases or cancer.

The FRENA registry provides insights into the natural history of arterial disease with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomized clinical studies. It can, therefore, help to identify factors associated with better or worse patient outcomes and provide feedback from real-world clinical situations which may be valuable when designing new randomized clinical studies. Our data are hypothesis generating and provide feedback from real-world clinical situations.

In summary, in stable outpatients with symptomatic PAD, the presence of anemia was associated with increased mortality but not with increased rates of subsequent ischemic events.

#### Authors' Note

All authors contributed to the recruitment of patients and acquisition of data, drafting of the article, and also to the approval of the final version. The FRENA investigators include: E. Aguilar, L.R. Alvarez, R. Coll, PE. Jimenez Caballero, M. Monreal, A. Mujal, MT. Pascual, JC. Sahuquillo, JF. Sanchez Muñoz-Torrero, M. Yeste, C. Esteban, and P. Perez.

**Declaration of Conflicting Interests**

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

**Funding**

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**References**

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1737e44.
2. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11):1780e6.
3. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955e62.
4. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-235.
5. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110(2):149-154.
6. Desormais I, Aboyans V, Bura A, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(2):202-207.
7. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1216-1222.
8. Nieto JA, Solano R, Trapero N, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132(2):175-179.
9. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(4):1081-1087.
10. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(4):457-463.
11. Aguilar E, Garcia-Diaz AM, Sánchez JF, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2012;130(3):390-395.
12. Suriñach JM, Alvarez LR, Coll R, et al. Differences in cardiovascular mortality in smokers, past-smokers and non-smokers: findings from the FRENA registry. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):522-526.
13. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31(1 pt 2):S1-S296.
14. Matsuzawa R, Naoyoshi Aoyama N, Atsushi Yoshida A. Clinical characteristics of patients on hemodialysis with peripheral arterial disease [published online February 18, 2015]. *Angiology*. 2015. doi: 10.1177/0003319715572678.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
16. Martin DO, Austin H. Exact estimates for a rate ratio. *Epidemiology*. 1996;7(1):29-33.
17. Plakht Y, Shiyovich A, Gilutz H. Predictors of long-term (10-year) mortality postmyocardial infarction: Age-related differences. Soroka Acute Myocardial Infarction (SAMI) Project. *J Cardiol*. 2015;65(3):216-223.
18. Sanclemente C, Yeste M, Suárez C, et al. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med*. 2014;9(1):69-77.
19. Yokoyama H, Sone H, Honjo T, et al. Relationship between a low ankle brachial index and all-cause death and cardiovascular events in subjects with and without diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(6):574-581.



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)

## Regular Article

## Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease



Paulina Perez <sup>a</sup>, Carlos Esteban <sup>b</sup>, Joan Carles Sauquillo <sup>c</sup>, Monserrat Yeste <sup>d</sup>, Luis Manzano <sup>e</sup>, Abel Mujal <sup>f</sup>, Pedro Enrique Jiménez Caballero <sup>g</sup>, Eduardo Aguilar <sup>h</sup>, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero <sup>i</sup>, Manuel Monreal <sup>j,\*</sup>, the FRENA Investigators <sup>1</sup>

<sup>a</sup> Department of Vascular Surgery, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Vascular Surgery, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Spain

<sup>d</sup> Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell, Sabadell, Spain

<sup>g</sup> Department of Neurology, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>h</sup> Department of Internal Medicine, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, Spain

<sup>i</sup> Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>j</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 2 April 2014

Received in revised form 22 May 2014

Accepted 30 May 2014

Available online 6 June 2014

## Keywords:

Intermittent claudication

Cilostazol

Outcome

Safety

## ABSTRACT

**Background:** Cilostazol increases the walking distance in patients with intermittent claudication, but there is scarce evidence of any effect on the risk for subsequent ischemic events, bleeding or death.

**Patients and Methods:** We used data from the FRENA Registry to compare the clinical outcome in stable outpatients with intermittent claudication, according to the use of cilostazol.

**Results:** As of January 2013, 1,317 patients with intermittent claudication were recruited in FRENA, of whom 191 (14.5%) received cilostazol. Over a mean follow-up of 18 months, 39 patients developed myocardial infarction, 23 ischemic stroke, 20 underwent limb amputation, 15 had major bleeding and 70 died. There were no significant differences in the rate of subsequent ischemic events, major bleeding or death between patients receiving or not receiving cilostazol. On multivariate analysis, the use of cilostazol had no influence on the risk for subsequent myocardial infarction (hazard ratio [HR]: 0.97; 95% CI: 0.33–20.8), ischemic stroke (HR: 1.46; 95% CI: 0.48–4.43), limb amputation (HR: 0.34; 95% CI: 0.04–20.6), major bleeding (HR: 1.52; 95% CI: 0.33–7.09) or death (HR: 0.90; 95% CI: 0.40–20.0).

**Conclusions:** In stable outpatients with intermittent claudication, the use of cilostazol was not associated with increased rates of subsequent ischemic events, major bleeding or death.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Cilostazol is a phosphodiesterase III inhibitor that is primarily used for relief of intermittent claudication in patients with peripheral artery disease due to its antiplatelet and vasodilatation function [1,2]. A number of randomized clinical trials (and two pooled analyses) demonstrated that patients with intermittent claudication receiving cilostazol experienced a significant improvement in maximal walking distance compared with those receiving placebo [3–6], but there is scarce evidence of any effect of cilostazol on the risk for subsequent myocardial

infarction, stroke or death. Moreover, there is scarce evidence either of any effect of cilostazol on the risk of bleeding in patients who are already receiving antiplatelets, anticoagulants or both.

The Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) Registry was initiated in March 2003 to prospectively record the current clinical management and outcome of patients with arterial disease in several Spanish centers. It is an ongoing, multicenter, observational registry of consecutive patients designed to gather and analyze data on treatment patterns and outcomes in stable outpatients with symptomatic ischemic disease of the heart, brain, and/or major peripheral arteries. Data from this registry have been used to assess the influence of body weight, smoking habit, alcohol consumption or glucose control on outcome [7–11]. The aim of the current study was to compare the clinical outcome in stable outpatients with symptomatic intermittent claudication according to the use of cilostazol.

\* Corresponding author at: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona (Barcelona), Spain. Tel.: +34 669675313.

E-mail address: [mmonreal.germanstrias@gencat.cat](mailto:mmonreal.germanstrias@gencat.cat) (M. Monreal).

<sup>1</sup> A full list of FRENA investigators is given in the Appendix A.

## Patients and Methods

### Inclusion Criteria

Participating centers in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive outpatients with symptomatic artery disease with at least one recent (<3 months prior to enrollment) episode of coronary (manifesting as angina or acute coronary syndrome); cerebrovascular (manifesting as transient ischemic attack or ischemic stroke); or peripheral artery disease (either intermittent claudication with an ankle-brachial index <0.9, or previous vascular intervention or limb amputation). Patients were excluded if they would not be available for follow-up or if they were currently participating in a therapeutic clinical trial with a blinded therapy. All patients provided written or oral consent prior to their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital.

### Study Design

For this study, only patients with intermittent claudication were considered. The Fontaine classification was used for categorization [12]. The primary outcome was the incidence of subsequent ischemic events (myocardial infarction [MI], ischemic stroke or limb amputation), major bleeding or death during the study period. All events were adjudicated by the attending physicians. In case of doubt, the event was adjudicated by the FRENA Adjudication Committee.

### Definitions

Subsequent MI was defined as the presence of typical chest pain in combination with a transient increase of creatine kinase-MB or troponin and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q-waves or ST-segment elevation or depression) [13]. Ischemic stroke was diagnosed if the patient had an appropriate clinical event not resolving completely within 24 hours, and had an acute cerebrovascular lesion on brain CT or MRI. Bleeding complications were classified as 'major' if they were overt and required a transfusion of 2 units of blood or more, or if they were retroperitoneal, spinal or intracranial, or when they were fatal. A patient was classified as having diabetes when there was a clinical history of diabetes or when they were taking insulin or oral antidiabetic agents. Patients were classified as having hypertension when there was a clinical history of hypertension or when they were taking antihypertensive medications. Creatinine clearance was calculated according to the Cockcroft and Gault formula [14].

### Follow-Up

A detailed history was performed on all patients at study entry (<3 months after an acute ischemic episode). Co-morbid conditions were characterized, including a history of coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, chronic lung disease, heart failure, cancer, smoking status, and alcohol consumption. Pain free walking distance in patients with Fontaine stage II was assessed by asking the patient at each visit. Then, physical examination was performed comprising weight, height, heart rate and blood pressure levels on standard conditions, after 5 min of rest. An electrocardiogram was also recorded. After the initial visit, patients were followed-up at 4-month intervals in the outpatient clinic. At these visits, any change in medical history and data from physical examination was recorded, with special attention to lifestyle habits; blood pressure measurement; laboratory tests; the type, dose, and duration of treatment received, and clinical outcome. Physicians were allowed to use any and all appropriate medications, as dictated by their usual clinical practice patterns.

Most outcomes (including the causes of death) were classified as reported by the clinical centers. However, if staff at the coordinating

center were uncertain how to classify a reported outcome, that event was reviewed by a central adjudicating committee (less than 10% of events).

### Data Collection

The attending physicians ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating centre through a secure website. Patient identities remain confidential because they were identified by a unique number assigned by the study coordinating centre, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which are resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals, by contract research organizations, which compared the medical records with the data in the web. A data audit was performed at periodic intervals.

### Statistical Analysis

Categorical variables were compared using the chi-square test (two-sided) and Fisher's Exact Test (two-sided). Hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated, and a *p* value <0.05 was considered to be statistically significant. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio [15]. The association between the use of cilostazol and outcome was assessed using the Cox proportional hazards regression model, estimated by a forward step method. All variables achieving a significance level of  $\leq 0.1$  in univariate analysis were considered for inclusion in the logistic regression model. Statistical analyses were conducted with SPSS for Windows Release 17.0 (SPSS, Inc).

## Results

As of September 2013, 1,317 patients with intermittent claudication were recruited in FRENA, of whom 191 (14.5%) received cilostazol. Patients receiving cilostazol were more likely men, current smokers and were less likely to have prior coronary heart disease or heart failure than those not receiving cilostazol (Table 1). Moreover, patients receiving cilostazol had lower levels of creatinine clearance, total cholesterol or triglycerides than those not receiving the drug. Finally, patients receiving cilostazol were less likely to receive anticoagulants concomitantly, but concomitant use of cilostazol and antiplatelet drugs was found in 93% of patients.

Over a mean follow-up of 18 months, 39 patients developed myocardial infarction, 23 ischemic stroke, 20 underwent limb amputation, 15 had major bleeding and 70 died (Table 2). There were no significant differences in the rate of subsequent ischemic events, major bleeding or death between patients receiving or not receiving cilostazol, but when only considering patients with Fontaine stage IIa, patients on cilostazol had a lower mortality rate (0.51 vs. 3.44 deaths per 100 patient-years). Moreover, no patient with Fontaine stage IIb receiving cilostazol underwent limb amputation, compared with 16 patients not receiving the drug (2.93 events per 100 patient-years), as shown in Table 2. As to the causes of death, there were no differences either between patients receiving or not receiving cilostazol (Table 3).

On multivariate analysis, the use of cilostazol had no influence on the risk for subsequent myocardial infarction (hazard ratio [HR]: 0.97; 95% CI: 0.33–20.8), ischemic stroke (HR: 1.46; 95% CI: 0.48–4.43), limb amputation (HR: 0.34; 95% CI: 0.04–20.6), major bleeding (HR: 1.52; 95% CI: 0.33–7.09) or death (HR: 0.90; 95% CI: 0.40–20.0), as shown in Table 4.

**Table 1**  
Clinical characteristics of the patients according to the use of cilostazol.

	Cilostazol	No cilostazol	p value
<b>Patients, N</b>	<b>191</b>	<b>1,126</b>	
<b>Clinical characteristics.</b>			
Mean age (years ± SD)	65 ± 10	66 ± 10	0.101
Gender (male)	176 (92%)	970 (86%)	0.020
Body mass index (mean ± SD)	28 ± 4	28 ± 5	0.093
<b>Underlying diseases.</b>			
Cancer	9 (4.7%)	98 (8.7%)	0.063
Chronic lung disease	28 (15%)	204 (18%)	0.260
Chronic heart failure	6 (3.1%)	108 (9.6%)	0.002
Diabetes	81 (42%)	501 (45%)	0.636
Hypertension	131 (69%)	790 (70%)	0.670
Current smokers	76 (40%)	348 (31%)	0.015
<b>Severity of the disease.</b>			
Fontaine stage IIa	112 (59%)	735 (65%)	0.086
<b>Prior artery disease in other beds.</b>			
Coronary artery disease	28 (15%)	284 (25%)	0.001
Cerebrovascular disease	17 (8.9%)	147 (13%)	0.123
<b>Physical examination.</b>			
Mean SBP levels (mm Hg)	142 ± 16	141 ± 16	0.603
Mean DBP levels (mm Hg)	75 ± 8	75 ± 9	0.414
Mean heart rate (bpm)	79 ± 11	75 ± 10	<0.001
<b>Laboratory levels at baseline.</b>			
Creatinine clearance (mL/min)	1.03 ± 0.29	1.18 ± 0.68	0.002
Total cholesterol (mg/dL)	173 ± 28	181 ± 36	0.005
LDL-cholesterol (mg/dL)	97 ± 26	107 ± 31	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	124 ± 65	144 ± 95	0.006
<b>Other drugs.</b>			
Diuretics	63 (33%)	512 (45%)	0.001
Beta-blockers	29 (15%)	268 (24%)	0.009
ACE-inhibitors	72 (38%)	480 (43%)	0.206
Angiotensin-II antagonists	64 (34%)	370 (33%)	0.868
Calcium antagonists	62 (32%)	325 (29%)	0.345
Antiplatelets	178 (93%)	1,011 (90%)	0.185
Double antiplatelets	19 (9.9%)	157 (14%)	0.167
Anticoagulants	12 (6.3%)	133 (12%)	0.024
Antiplatelets and anticoagulants	7 (3.7%)	64 (5.7%)	0.301
Neither antiplatelets or anticoagulants	8 (4.2%)	46 (4.1%)	1.000
Statins	165 (86%)	898 (80%)	0.037
Insulin	23 (12%)	215 (19%)	0.019
Oral antidiabetics	81 (42%)	385 (34%)	0.033

Abbreviations: PAD, peripheral artery disease; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACE, angiotensin-converting enzyme.

**Table 3**  
Causes of death according to the use of cilostazol.

	Cilostazol	No cilostazol	p value
<b>All patients, N</b>	<b>191</b>	<b>1,126</b>	
<b>Cardiovascular death.</b>			
Myocardial infarction	4 (2.1%)	22 (2.0%)	0.783
Heart failure	1 (0.52%)	10 (0.89%)	1.000
Sudden death	0	4 (0.36%)	1.000
Ruptured aneurysm	2 (1.0%)	3 (0.27%)	0.155
Arrhythmia	0	3 (0.27%)	1.000
Ischemic stroke	0	3 (0.27%)	1.000
Mesenteric ischemia	1 (0.52%)	0	0.145
Pulmonary embolism	0	2 (0.18%)	1.000
<b>Non-cardiovascular death.</b>			
Disseminated cancer	0	0	-
Infection	4 (2.1%)	36 (3.2%)	0.502
Bleeding	3 (1.6%)	13 (1.2%)	0.717
Chronic lung disease	0	5 (0.44%)	1.000
Unknown	0	3 (0.27%)	1.000
Others	1 (0.52%)	6 (0.53%)	1.000
<b>Overall death</b>	<b>8 (4.2%)</b>	<b>62 (5.5%)</b>	<b>0.600</b>

## Discussion

In patients with intermittent claudication, cilostazol has consistently shown to increase walking distance compared with placebo, and recent guidelines issued by the TASC II, the American College of Chest Physicians and the American College of Cardiology/American Heart Association suggest the use of cilostazol in patients with refractory claudication despite exercise therapy and smoking cessation [16,17]. However, these patients are at a high risk to develop subsequent arterial events in other vascular beds, and there is scarce evidence on the influence of cilostazol on these outcomes. Moreover, patients with intermittent claudication usually receive antiplatelet therapy, and there is some concern on the risk of bleeding with the use of cilostazol concomitantly.

In a review of 8 randomized clinical trials involving 1441 patients with intermittent claudication receiving cilostazol and 973 assigned to placebo, there were no differences in rates of MI (1.0% vs. 0.8%), stroke (0.5% vs. 0.5%) or death (0.6% vs. 0.5%) between those taking cilostazol and those on placebo [18]. Major or minor bleeding rates were not reported. However, the trials ranged from 12 to 24 weeks in duration,

**Table 2**  
Incidence of subsequent events, according to the use of cilostazol. Results are expressed as number of events per 100 patient-years (95% confidence intervals).

	Cilostazol	No cilostazol	Rate ratio (95% CI)	P-Value
<b>All patients, N</b>	<b>191</b>	<b>1,126</b>		
Follow-up (years)	323	1,633		
Myocardial infarction	1.25 (0.4–3.02)	2.18 (1.54–2.99)	0.58 (0.17–1.51)	0.298
Ischemic stroke	1.25 (0.4–3.01)	1.18 (0.73–1.81)	1.06 (0.31–2.94)	0.872
Limb amputation	0.31 (0.02–1.54)	1.17 (0.73–1.80)	0.27 (0.01–1.45)	0.161
Major bleeding	0.62 (0.11–2.06)	0.82 (0.45–1.33)	0.78 (0.12–3.04)	0.806
Overall death	2.48 (1.15–4.71)	3.81 (2.94–4.84)	0.65 (0.29–1.31)	0.253
<b>Fontaine stage IIa, N</b>	<b>111</b>	<b>678</b>		
Follow-up (years)	196	987		
Myocardial infarction	2.08 (0.66–5.03)	1.96 (1.21–3.04)	1.07 (0.31–2.95)	0.867
Ischemic stroke	1.03 (0.17–3.42)	1.23 (0.67–2.09)	0.84 (0.13–3.31)	0.880
Limb amputation	0.52 (0.03–2.55)	0.32 (0.08–0.83)	1.69 (0.06–15.9)	0.641
Major bleeding	0.51 (0.03–2.52)	0.92 (0.45–1.68)	0.56 (0.03–3.42)	0.650
Overall death	0.51 (0.03–2.52)	3.44 (2.42–4.76)	0.15 (0.01–0.77)	0.016
<b>Fontaine stage IIb, N</b>	<b>79</b>	<b>391</b>		
Follow-up (years)	125	555		
Myocardial infarction	-	2.56 (1.46–4.22)	0 (0–1.04)	0.056
Ischemic stroke	1.61 (0.27–5.32)	0.72 (0.23–1.75)	2.22 (0.28–12.5)	0.385
Limb amputation	-	2.93 (1.74–4.66)	0 (0–0.92)	0.037
Major bleeding	0.81 (0.04–41.4)	0.73 (0.23–1.75)	1.12 (0.05–8.91)	0.862
Overall death	5.60 (2.45–11.1)	4.68 (3.12–6.76)	1.22 (0.48–2.66)	0.657

Abbreviations: CI, confidence intervals.

**Table 4**

Multivariate analysis of the risk to develop subsequent ischemic events, major bleeding or death. Results are expressed as hazard ratio (95% confidence intervals).

	Myocardial infarction	Ischemic stroke	Limb amputation	Major bleeding	Death
Cancer	-	3.39 (1.21–9.50) <sup>a</sup>	-	3.88 (1.17–12.9) <sup>a</sup>	3.08 (1.64–5.78) <sup>†</sup>
Diabetes	1.81 (0.92–3.55)	0.40 (0.15–1.03)	4.91 (1.59–15.1) <sup>†</sup>	-	-
Atrial fibrillation	-	-	-	-	1.82 (0.97–3.45)
CrCl levels <60 mL/min	-	-	-	3.51 (1.17–10.5) <sup>a</sup>	2.91 (1.74–4.86) <sup>†</sup>
Fontaine stage IIb vs. IIa	-	-	5.97 (1.96–18.2) <sup>†</sup>	-	-
Cilostazol	0.97 (0.33–20.8)	1.46 (0.48–4.43)	0.34 (0.04–20.6)	1.52 (0.33–7.09)	0.90 (0.40–20.0)
Beta-blockers	3.67 (1.90–7.08) <sup>†</sup>	3.27 (1.39–7.66) <sup>†</sup>	-	-	-
Angiotensin-II antagonists	-	-	-	-	0.53 (0.29–0.96) <sup>a</sup>
Antiplatelets	0.33 (0.16–0.68) <sup>†</sup>	-	0.28 (0.11–0.72) <sup>†</sup>	-	-

Comparisons between patients with or without the event: <sup>a</sup>p < 0.05; <sup>†</sup>p < 0.01; <sup>‡</sup>p < 0.001.**Abbreviations:** CrCl, creatinine clearance levels.

and there were only 475 patient-exposure years on cilostazol and 357 on placebo. In our study, there were 323 patient-exposure years on cilostazol, and our data confirm that cilostazol has no effect on any of these outcomes, even after adjusting for confounding variables.

Certainly, patients receiving cilostazol in our series were less likely to have prior coronary heart disease or chronic heart failure than those not receiving the drug. However, they were more likely to be current smokers and to have renal insufficiency. Most importantly, patients treated with cilostazol were more likely to have Fontaine stage IIb (79 of 191 patients, 41%) than those not receiving the drug (391 of 1126, 35%). In our series, renal insufficiency was found to independently predict the risk for major bleeding and death, while the Fontaine stage predicted the risk for limb amputation. On the contrary, neither prior coronary artery disease, nor chronic heart failure were found to independently influence on outcome. Unexpectedly, the use of beta-blockers was associated with an increased risk for MI and for ischemic stroke in our series. This may be explained because beta blockers are part of the standard of care treatment in patients with prior MI. In fact, 61% of such patients in our series (136 of 223) were taking beta-blockers as compared with only 6.8% of those without prior MI (74 of 1094).

A systematic review of cilostazol in patients undergoing percutaneous coronary intervention including 10 randomized clinical trials (2,809 patients) compared triple therapy with aspirin, clopidogrel, and cilostazol to aspirin plus clopidogrel, and failed to demonstrate any effect of cilostazol on the rate of major bleeding (risk ratio: 0.89; 95%CI: 0.46–1.73) [19]. In patients with intermittent claudication, the use of dual antiplatelet therapy (aspirin plus clopidogrel) is less common, but our data also confirm the absence of any effect of cilostazol on the risk of bleeding.

Recently, the Spanish Agency for Medicines and Health Products asked the European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) to carry out a review of cilostazol-containing medicines following a number of reports of serious suspected side effects including fatal heart attacks and cases of serious bleeding [20]. The CHMP examined available data and concluded: 1) that cilostazol should only be used for intermittent claudication when lifestyle changes and other appropriate interventions alone have not produced adequate benefit; 2) that it should only be started by physicians experienced in the management of intermittent claudication (and should be stopped in patients who have not shown clinically relevant benefit); 3) that it should not be given to patients with unstable angina or MI within the last 6 months; and 4) that it should also not be given to patients also receiving aspirin and clopidogrel. Our data consistently demonstrate that for these patients the use of cilostazol does not carry a worse outcome.

The present study has potential limitations. First, as an observational study, the FRENA registry is not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different modalities of therapy. Enrolled patients were treated according to standard practice, and prospective follow-up was completed for most of them. Another limitation consists on the lack of information about how many patients were

initially considered for inclusion but were actually excluded. Despite these limitations, our data may serve as an important reminder to physicians that patients with intermittent claudication face inordinately high risks of cardiovascular events, and thus should be strongly considered whenever possible for intensive risk reducing therapy. Adequate clinical trials are needed to ascertain the most effective and safe therapy for these patients. The study also has several strengths. To the best of our knowledge, we gathered data on important cardiovascular risk factors (such as smoking status, blood pressure levels, renal function and cholesterol levels), and medication use. Moreover, we did not exclude patients with underlying diseases or cancer.

The FRENA registry provides insights into the natural history of arterial disease with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomized clinical studies. It can, therefore, help to identify factors associated with better or worse patient outcomes, and provide feedback from real-world clinical situations which may be valuable when designing new randomized clinical studies. Our data are hypothesis-generating and provide feedback from real-world clinical situations.

In summary, in stable outpatients with intermittent claudication, the use of cilostazol was not associated with increased rates of subsequent ischemic events, major bleeding or death. The results in our study contradict to some extent the need for restrictions according to CHMP. It is, on the other hand important to note that some carelessness in the use of the drug may already have taken place, explaining the low proportion of cilostazol treatment in the Registry.

#### Conflict of Interest Statement

We have no conflicts of interest.

#### Acknowledgements

We express our gratitude to S & H Medical Science Service for their quality control data, logistic support, and administrative support. We thank Salvador Ortíz, Prof. Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S & H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this manuscript.

#### Appendix A. Members of the FRENA Group

Aguilar E, Álvarez LR, Coll R, Esteban C, García A, Jiménez PE, Manzano L, Monreal M, Mujal A, Pérez P, Sahuquillo JC, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Yeste M.

#### References

- [1] Schor K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(Suppl. 2): S14–9.
- [2] Pearce L, Ghosh J, Counsell A, Serracino-Inglott F. Cilostazol and peripheral arterial disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:129–33.

- [3] Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:181–8.
- [4] O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226–34.
- [5] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestergaard-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;38:463–74.
- [6] Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-Analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314–9.
- [7] Barba R, Bisbe J, Pedrajas JN, Toril J, Monte R, Muñoz-Torrero JF, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: Findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:457–63.
- [8] Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:486–95.
- [9] Suriñach JM, Alvarez LR, Coll R, Carmona JA, Sanclemente C, Aguilar E, et al. Differences in cardiovascular mortality in smokers, past-smokers and non-smokers: findings from FRENA registry. *Eur J Intern Med* 2009;20:522–6.
- [10] García-Díaz AM, Marchena PJ, Toril J, Arnedo G, Muñoz-Torrero JF, Yeste M, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011;54:1081–7.
- [11] Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Alvarez LR, Piedecausa M, Arnedo G, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;130:390–5.
- [12] Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1–S296.
- [13] Pasqualini L, Schillaci G, Vaudo G, Innocente S, Ciuffetti G, Mannarino E. Predictors of overall and cardiovascular mortality in peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1057–60.
- [14] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- [15] Martin DO, Austin H. Exact estimates for a rate ratio. *Epidemiology* 1996;7:29–33.
- [16] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II]. *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl. S):S5–S67.
- [17] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e669S–90S.
- [18] Pratt CM. Analysis of the Cilostazol Safety Database. *Am J Cardiol* 2001;87:28D–33D.
- [19] Tambane U, Meier P, Chetcuti S, Chen KY, Rha SW, Grossman MP, et al. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eurointervention* 2009;5:384–93.
- [20] European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines EMA/98571/2013.



## *RESULTADOS Y DISCUSIÓN*

---



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**6.1 Paulina Pérez, Carlos Esteban, Pedro Enrique Jiménez Caballero, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, María Teresa Pascual Soria, Eduardo Aguilar, Lorenzo Ramón Álvarez Rodríguez, Joan Carles Sahuquillo, Ana María García Díaz, and Manuel Monreal; the FRENA Investigators. ANEMIA AND OUTCOME IN OUTPATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE. *Angiology*. 2015.**

La anemia se ha identificado como un factor de riesgo independiente para la mortalidad a corto y largo plazo en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca o coronariopatía. Asimismo, en pacientes hospitalizados por EAP parece asociarse a una mayor tasa de amputación así como de mortalidad cuando padecen anemia. La hemorragia es también más frecuente en aquellos pacientes con anemia que toman anticoagulantes.

Sin embargo, no se ha investigado si aquellos pacientes estables con EAP tienen un peor pronóstico en relación a la presencia o no de anemia.

Para ello hemos analizado los 1663 con EAP que hasta la fecha teníamos registrados en FRENA, seguidos durante un tiempo medio de 18 meses, registrando los eventos cardiovasculares, hemorragias o muerte que han presentado según la presencia o no de anemia.

De los 1663 con EAP estable, 208 (12.5%) tenían anemia, entre las características clínicas de los pacientes destacaba que aquellos con anemia eran mayores, más frecuentemente hipertensos, diabéticos, con neumopatía crónica, insuficiencia cardíaca y con estadios más avanzados de arteriopatía periférica. Los pacientes con anemia tenían peor función renal pero mejor control del colesterol así como de LDL. (Tabla I)

**Tabla I. Características clínicas y tratamiento de los 1663 pacientes con EAP según la presencia o no de anemia.**

	Anemia	No anemia
Patients, n	208	1455
<i>Clinical characteristics,</i>		
Mean age (years $\pm$ SD)	69 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11 <sup>†</sup>
Gender (males)	174 (83.7%)	1242 (85.4%)
Body mass index (mean $\pm$ SD)	27 $\pm$ 5	28 $\pm$ 8*
<i>Underlying diseases,</i>		
Cancer	17 (8.17%)	123 (8.45%)
Hypertension	163 (78.4%)	986 (67.8%) <sup>†</sup>
Diabetes	126 (60.6%)	639 (43.9%) <sup>†</sup>
Current smoking	49 (23.6%)	470 (32.3%)*
Chronic lung disease	55 (26.4%)	236 (16.2%) <sup>†</sup>
Chronic heart failure	34 (16.3%)	115 (7.90%) <sup>†</sup>
<i>Clinical presentation,</i>		
Fontaine stage II	140 (67.3%)	1213 (83.4%) <sup>†</sup>
Fontaine stage III	25 (12.0%)	117 (8.04%)
Fontaine stage IV	43 (21.0%)	125 (8.73%) <sup>†</sup>
<i>Physical examination,</i>		
Atrial fibrillation	35 (16.8%)	156 (10.7%)*
Mean SBP levels (mm Hg)	139 $\pm$ 16	141 $\pm$ 16
<i>Mean serum levels,</i>		
CrCl (mL/min)	64 $\pm$ 32	76 $\pm$ 30 <sup>†</sup>

Total cholesterol (mg/100 mL)	169±36	180±36 <sup>‡</sup>
HDL-cholesterol (mg/100 mL)	45±13	47±12
LDL-cholesterol (mg/100 mL)	96±29	106±31 <sup>‡</sup>
Triglycerides (mg/100 mL)	137±82	143±94
<b>Drugs,</b>		
Diuretics	112 (53.8%)	617 (42.4%) <sup>†</sup>
Beta-blockers	52 (25.0%)	308 (21.2%)
ACE-inhibitors	89 (42.8%)	606 (41.6%)
Angiotensin-II antagonists	76 (36.5%)	437 (30.0%)
Calcium antagonists	76 (36.5%)	411 (28.2%)*
Antiplatelet agents	178 (85.6%)	1316 (90.4%)*
Anticoagulants	38 (18.3%)	178 (12.2%)*
Statins	151 (72.6%)	1172 (80.5%) <sup>†</sup>
Insulin	70 (33.7%)	260 (17.9%) <sup>‡</sup>
Oral antidiabetic agents	83 (39.9%)	515 (35.4%)

Comparación de pacientes con o sin anemia: \* p < 0.05; <sup>†</sup> p < 0.01; <sup>‡</sup> p < 0.001.

Abreviaturas: SD, desviación estándar; SBP, presión sistólica; CrCl, aclaramiento de creatinina; ACE, encima convertora de la angiotensina, CI, Intervalo de confianza. LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad.

Se siguieron durante 18 meses de media y durante este tiempo se registraron 53 IAM, 46 AVC, 68 amputaciones, 19 hemorragias y 116 fallecieron. Los pacientes con anemia tuvieron de forma significativa mayor tasa de IAM, amputaciones y mortalidad que los que no tenían anemia y estas diferencias fueron aún mayores en estadios iniciales de EAP (I y II de Fontaine). De los pacientes fallecidos, aquellos con anemia tenían mayor mortalidad tanto por causa cardiovascular (Riesgo Relativo: 2.77;

Intervalo de Confianza 95%: 1.47-5.21) como por otras (Riesgo relativo: 3.88; 95% Intervalo de confianza: 2.27-6.64). (Tabla II y III)

**Tabla II. Incidencia de eventos isquémicos, hemorragia o muerte según la presentación inicial y la presencia o no de anemia. Expresado en número de eventos por 100 pacientes-año.**

	Anemia		No anemia		Rate ratio (95% CI)
	Events	Rate (95% CI)	Events	Rate (95% CI)	
All patients, n	208		1,455		
Follow-up (years)	278.6		2,216.7		
Myocardial infarction	11	4.03 (2.12-7.01)	42	1.92 (1.40-2.57)*	2.10 (1.04-3.99)
Ischemic stroke	4	1.44 (0.46-3.47)	42	1.92 (1.40-2.57)	0.75 (0.23-1.93)
Limb amputation	18	6.81 (4.16-10.6)	50	2.28 (1.71-2.99)†	2.98 (1.70-5.05)
Major bleeding	2	0.72 (0.12-2.38)	17	0.77 (0.46-1.21)	0.93 (0.15-3.51)
Death	36	12.9 (9.19-17.7)	80	3.61 (2.88-4.47)†	3.58 (2.39-5.28)
Fontaine stage II, n	140		1,213		
Follow-up (years)	184.4		1,886.7		
Myocardial infarction	7	3.93 (1.72-7.78)	31	1.66 (1.15-2.33)	2.37 (0.97-5.18)
Ischemic stroke	2	1.09 (0.18-3.60)	26	1.39 (0.93-2.01)	0.78 (0.13-2.81)
Limb amputation	3	1.65 (0.42-4.48)	16	0.85 (0.50-1.35)	1.94 (0.45-6.12)
Major bleeding	2	1.09 (0.18-3.60)	15	0.80 (0.46-1.29)	1.36 (0.21-5.21)
Death	18	9.76 (5.97-15.1)	49	2.60 (1.94-3.41)†	3.76 (2.14-6.38)
Fontaine stage III, n	25		117		
Follow-up (years)	42.1		163.5		
Myocardial infarction	1	2.40 (0.12-11.8)	4	2.50 (0.79-6.03)	0.96 (0.04-7.63)

Ischemic stroke	1	2.37 (0.12-11.7)	7	4.39 (1.92-8.68)	0.54 (0.02-3.50)
Limb amputation	4	10.7 (3.41-25.9)	9	5.65 (2.75-10.4)	1.90 (0.51-6.07)
Major bleeding	0	-	1	0.61 (0.03-3.02)	-
Death	5	11.9 (4.35-26.3)	10	6.12 (3.11-10.9)	1.94 (0.60-5.64)
Fontaine stage IV, n	43		125		
Follow-up (years)	52.1		166.5		
Myocardial infarction	3	5.65 (1.44-15.4)	7	4.22 (1.85-8.35)	1.34 (0.28-5.09)
Ischemic stroke	1	1.92 (0.10-9.47)	9	5.54 (2.70-10.2)	0.35 (0.02-2.11)
Limb amputation	11	24.5 (12.9-42.6)	25	16.5 (10.9-24.0)	1.48 (0.70-2.98)
Major bleeding	0	-	1	0.60 (0.03-2.98)	-
Death	13	25.0 (13.9-41.6)	21	12.6 (8.02-19.0)	1.98 (0.96-3.94)

\*  $p < 0.05$ ; †  $p < 0.01$ ; ‡  $p < 0.001$ .

**Tabla III. Causas de muerte dependiendo de la presencia o ausencia de anemia.**

	Anemia	No anemia	Odds ratio (95% CI)
All patients, n	208	1,455	
Cardiovascular death,	14 (6.73%)	37 (2.54%) <sup>†</sup>	2.77 (1.47-5.21)
Myocardial infarction	3 (1.44%)	9 (0.62%)	2.35 (0.63-8.76)
Limb amputation	1 (0.48%)	8 (0.55%)	0.87 (0.11-7.02)
Heart failure	3 (1.44%)	5 (0.34%)	4.24 (1.01-17.9)
Sudden death	3 (1.44%)	3 (0.21%)*	7.08 (1.42-35.3)
Ischemic stroke	1 (0.48%)	3 (0.21%)	2.34 (0.24-22.6)
Ruptured aneurysm	0	4 (0.27%)	-
Arrhythmia	1 (0.48%)	2 (0.14%)	3.51 (0.32-38.9)
Mesenteric ischemia	1 (0.48%)	2 (0.14%)	3.51 (0.32-38.9)
Pulmonary embolism	1 (0.48%)	1 (0.07%)	7.02 (0.44-113)
Non-cardiovascular death,	22 (10.6%)	43 (2.96%) <sup>‡</sup>	3.88 (2.27-6.64)
Disseminated cancer	4 (1.92%)	19 (1.31%)	1.48 (0.50-4.40)
Infection	4 (1.92%)	3 (0.21%) <sup>†</sup>	9.49 (2.11-42.7)
Bleeding	1 (0.48%)	3 (0.21%)	2.34 (0.24-22.6)
Chronic lung disease	3 (1.44%)	2 (0.14%)*	10.6 (1.77-64.0)
Unknown	6 (2.88%)	9 (0.62%) <sup>†</sup>	4.77 (1.68-13.6)
Other	4 (1.92%)	7 (0.48%)*	4.06 (1.18-14.0)
Overall death	36 (17.3%)	80 (5.50%) <sup>‡</sup>	3.60 (2.35-5.50)

\*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Y, por último, en el análisis multivariante vemos que la anemia se asocia a una mayor tasa de mortalidad aunque no de IAM ni amputación. (Tabla IV)

En nuestro estudio los pacientes con EAP y anemia en el momento del registro, tenían aproximadamente el doble de infartos agudos de miocardio, el triple de amputaciones y un riesgo de muerte cerca de 4 veces mayor que los que no tenían anemia, por lo tanto, en el análisis univariante la anemia parece ser un indicador de riesgo para IAM, amputación y muerte, parecido al de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En el registro multicéntrico francés COPART, igual que nosotros, se demostró que los pacientes con anemia sufrían más IAM y amputaciones aunque se trataba de un registro llevado a cabo para pacientes ingresados por EAP y no ambulatorios y estables como en FRENA.

**Tabla IV. Análisis multivariante. Predictores de eventos cardiovasculares y mortalidad.**

	Myocardial infarction	Limb amputation	Death
<i>Clinical characteristics,</i>			
Age >65 years	-	-	2.46 (1.55-3.90) <sup>‡</sup>
<i>Underlying diseases,</i>			
Cancer	-	-	2.74 (1.75-4.28) <sup>‡</sup>
Chronic heart failure	-	-	1.88 (1.16-3.05) <sup>†</sup>
Anemia	1.49 (0.73-3.05)	1.49 (0.86-2.59)	2.32 (1.53-3.50) <sup>‡</sup>
<i>Clinical presentation,</i>			
Fontaine stage II	-	Ref. <sup>‡</sup>	Ref. <sup>‡</sup>
Fontaine stage III	-	6.60 (3.24-13.4) <sup>‡</sup>	1.57 (0.87-2.83)
Fontaine stage IV	-	12.9 (7.19-23.2) <sup>‡</sup>	2.98 (1.92-4.63) <sup>‡</sup>

Mean laboratory levels,			
CrCl <60 mL/min	1.80 (1.01-3.21)*	-	-
LDL-cholesterol >100 mg/dL	1.83 (1.01-3.31)*	-	-
Drugs,			
ACE-inhibitors	-	-	0.65 (0.44-0.97)*
Angiotensin receptor antagonists	-	-	0.60 (0.38-0.95)*
Antiplatelet agents	0.42 (0.22-0.78) <sup>†</sup>	0.48 (0.25-0.91)*	-
Statins	-	-	0.49 (0.33-0.73) <sup>†</sup>
Insulin	2.73 (1.52-4.91) <sup>†</sup>	2.58 (1.56-4.26) <sup>†</sup>	-

Variables del análisis multivariante: Edad, IMC, tabaquismo, cáncer, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca, Estadio de Fontaine, fibrilación auricular, niveles de aclaramiento de creatinina, LDL, diuréticos, beta-bloqueantes, IECAs, antagonistas de los receptores de la angiotensina, antagonistas del calcio, antiagregantes, anticoagulantes, estatinas e insulina.

Con este estudio podemos afirmar que nuestros pacientes con EAP sintomática cuando además presentan anemia tienen el doble de probabilidad de desarrollar un IAM o una amputación y más del triple de mortalidad que aquellos que no tienen anemia. Curiosamente en pacientes con estadios iniciales de EAP la diferencia es mayor cosa que se podría explicar porque hay una mayor tasa de hipertensos, diabéticos, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia cardíaca en pacientes con anemia, sin embargo esta mayor mortalidad persiste al ajustar los posibles factores de confusión.

**6.2 Paulina Pérez, Carlos Esteban, Joan Carles Sauquillo, Montserrat Yeste, Luis Manzano, Abel Mujal, Pedro Enrique Jiménez Caballero, Eduardo Aguilar, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero, Manuel Monreal, the FRENA Investigators. CILOSTAZOL AND OUTCOME IN OUTPATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE. *Thromb Res.* 2014; 134(2):331-5.**

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con efecto vasodilatador y antitrombótico (45) que ha demostrado en estudios randomizados aumentar la distancia de claudicación en comparación con el tratamiento con placebo o con pentoxifilina (46-48). El cilostazol es recomendado para el tratamiento de la claudicación intermitente en guías como la TASC II o la de American College of Chest Physicians and the American College of Cardiology / American Heart Association cuando el control de los factores de riesgo y el ejercicio no son suficientes. Sin embargo, recientemente la Agencia Española del Medicamento a raíz de varios comunicados de efectos secundarios, incluyendo hemorragia y cardiopatía, aconsejaron un uso muy restrictivo de este fármaco contraindicándolo así en pacientes con angina o IAM en los últimos 6 meses o en aquellos que tomaban aspirina o clopidogrel.

En Reino Unido la NICE (National Institute for Health and Care Excellence of the United Kingdom) publicó en 2011 una guía donde se recomienda el naftidrofurilo para el tratamiento de la claudicación intermitente y se desaconseja el uso de cilostazol tanto por el riesgo de presentar efectos secundarios indeseables como por un desfavorable análisis de coste-efectividad. Esta guía ha sido duramente discutida y criticada por su metodología ya que engloba 6 ensayos clínicos sobre el cilostazol y solo 1 sobre el naftidrofurilo, probablemente porque el cilostazol es un fármaco ampliamente estudiado para el tratamiento de la aterotrombosis en varios territorios no siendo así para el naftidrofurilo. Sin embargo el objetivo de este estudio no es la comparación de los dos fármacos, el cilostazol recomendado como tratamiento de primera línea de la claudicación intermitente en estados unidos o el naftidrofurilo para

Europa y reino unido, sino el valorar los efectos secundarios indeseables de los que advierte la agencia española del medicamento en nuestros pacientes.

Por este motivo revisamos los pacientes que tomaban cilostazol en el registro FRENA y analizamos si éstos tenían un mayor número de eventos cardiológicos en forma de angina o infarto agudo de miocardio así como de hemorragias mayores. Además analizamos la incidencia de amputaciones, eventos cerebrovasculares y las diferentes causas de muerte.

De los 1317 pacientes registrados con claudicación intermitente, 191 (14.5%) tomaban cilostazol, sobretodo eran varones, fumadores y menos frecuentemente cardiópatas que los que no lo tomaban. Además tenían una función renal peor pero mejores niveles de colesterol total o triglicéridos. Curiosamente el 93% de los pacientes que tomaban cilostazol también tomaban algún otro antiagregante. (Tabla I).

**Tabla I: Características clínicas de los pacientes.**

	Cilostazol	No cilostazol	p value
Patients, N	191	1,126	
Clinical characteristics,			
Mean age (years±SD)	65±10	66±10	0.101
Gender (male)	176 (92%)	970 (86%)	0.020
Body mass index (mean±SD)	28±4	28±5	0.093
Underlying diseases,			
Cancer	9 (4.7%)	98 (8.7%)	0.063
Chronic lung disease	28 (15%)	204 (18%)	0.260
Chronic heart failure	6 (3.1%)	108 (9.6%)	0.002
Diabetes	81 (42%)	501 (45%)	0.636
Hypertension	131 (69%)	790 (70%)	0.670

Current smokers	76 (40%)	348 (31%)	0.015
<i>Severity of the disease,</i>			
Fontaine stage IIa	111 (58%)	678 (63%)	0.194
<i>Prior artery disease in other beds,</i>			
Coronary artery disease	28 (15%)	284 (25%)	0.001
Cerebrovascular disease	17 (8.9%)	147 (13%)	0.123
<i>Physical examination,</i>			
Mean SBP levels (mm Hg)	142±16	141±16	0.603
Mean DBP levels (mm Hg)	75±8	75±9	0.414
Mean heart rate (bpm)	79±11	75±10	<0.001
<i>Laboratory levels at baseline,</i>			
Creatinine clearance (mL/min)	1.03±0.29	1.18±0.68	0.002
Total cholesterol (mg/dL)	173±28	181±36	0.005
LDL-cholesterol (mg/dL)	97±26	107±31	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	124±65	144±95	0.006
<i>Other drugs,</i>			
Diuretics	63 (33%)	512 (45%)	0.001
Beta-blockers	29 (15%)	268 (24%)	0.009
ACE-inhibitors	72 (38%)	480 (43%)	0.206
Angiotensin-II antagonists	64 (34%)	370 (33%)	0.868
Calcium antagonists	62 (32%)	325 (29%)	0.345
Antiplatelets	178 (93%)	1,011 (90%)	0.185

Double antiplatelets	19 (9.9%)	157 (14%)	0.167
Anticoagulants	12 (6.3%)	133 (12%)	0.024
Antiplatelets and anticoagulants	7 (3.7%)	64 (5.7%)	0.301
Neither antiplatelets or anticoagulants	8 (4.2%)	46 (4.1%)	1.000
Statins	165 (86%)	898 (80%)	0.037
Insulin	23 (12%)	215 (19%)	0.019
Oral antidiabetics	81 (42%)	385 (34%)	0.033

*p* <0.05; †*p* <0.01; ‡*p* <0.001.

**Abreviaciones:** PAD, enfermedad arterial periférica; SD, desviación estándar; SBP, presión sistólica; DBP, presión diastólica; ACE, encima convertidor de la angiotensina.

Los pacientes se siguieron un tiempo medio de 18 meses y 39 de ellos tuvieron un IAM, 23 AVC, 20 requirieron una amputación, 15 tuvieron una hemorragia mayor y 70 fallecieron. (Tabla II)

**Tabla II. Incidencia de la aparición de eventos según la toma o no de cilostazol. Resultados expresados en número de eventos por cada 100 pacientes y año (95% intervalo de confianza).**

	Cilostazol	No cilostazol	Rate ratio (95% CI)	P-Value
All patients, N	191	1,126		
Follow-up (years)	323	1,633		
Myocardial infarction	1.25 (0.4-3.02)	2.18 (1.54-2.99)	0.58 (0.17-1.51)	0.298
Ischemic stroke	1.25 (0.4-3.01)	1.18 (0.73-1.81)	1.06 (0.31-2.94)	0.872

Limb amputation	0.31 (0.02-1.54)	1.17 (0.73-1.80)	0.27 (0.01-1.45)	0.161
Major bleeding	0.62 (0.11-2.06)	0.82 (0.45-1.33)	0.78 (0.12-3.04)	0.806
Overall death	2.48 (1.15-4.71)	3.81 (2.94-4.84)	0.65 (0.29-1.31)	0.253
Fontaine stage IIa, N	111	678		
Follow-up (years)	196	987		
Myocardial infarction	2.08 (0.66-5.03)	1.96 (1.21-3.04)	1.07 (0.31-2.95)	0.867
Ischemic stroke	1.03 (0.17-3.42)	1.23 (0.67-2.09)	0.84 (0.13-3.31)	0.880
Limb amputation	0.52 (0.03-2.55)	0.32 (0.08-0.83)	1.69 (0.06-15.9)	0.641
Major bleeding	0.51 (0.03-2.52)	0.92 (0.45-1.68)	0.56 (0.03-3.42)	0.650
Overall death	0.51 (0.03-2.52)	3.44 (2.42-4.76)	0.15 (0.01-0.77)	0.016
Fontaine stage IIb, N	79	391		
Follow-up (years)	125	555		
Myocardial infarction	-	2.56 (1.46-4.22)	0 (0-1.04)	0.056
Ischemic stroke	1.61 (0.27-5.32)	0.72 (0.23-1.75)	2.22 (0.28-12.5)	0.385
Limb amputation	-	2.93 (1.74-4.66)	0 (0-0.92)	0.037
Major bleeding	0.81 (0.04-41.4)	0.73 (0.23-1.75)	1.12 (0.05-8.91)	0.862
Overall death	5.60 (2.45-11.1)	4.68 (3.12-6.76)	1.22 (0.48-2.66)	0.657

CI: intervalo de confianza.

No hubo diferencias significativas en la tasa de eventos isquémicos, hemorragias o muerte entre los grupos, sin embargo, ninguno de los pacientes con grado IIB de Fontaine y tratamiento con cilostazol requirió una amputación en el seguimiento comparado con 16 que si en el grupo de no cilostazol, y en cuanto a los pacientes con claudicación grado IIA, los que tomaban cilostazol también presentaron una tasa

menor de mortalidad 0.51 vs 3.44 por 100 pacientes / año frente a los que no lo tomaban. (Tabla II y III)

**Tabla III. Causas de muerte de los pacientes en función del tratamiento con o sin cilostazol.**

	Cilostazol	No cilostazol	p value
All patients, N	191	1,126	
Cardiovascular death,	4 (2.1%)	22 (2.0%)	0.783
Myocardial infarction	1 (0.52%)	10 (0.89%)	1.000
Heart failure	0	4 (0.36%)	1.000
Sudden death	2 (1.0%)	3 (0.27%)	0.155
Ruptured aneurysm	0	3 (0.27%)	1.000
Arrhythmia	0	3 (0.27%)	1.000
Ischemic stroke	1 (0.52%)	0	0.145
Mesenteric ischemia	0	2 (0.18%)	1.000
Pulmonary embolism	0	0	-
Non-cardiovascular death,	4 (2.1%)	36 (3.2%)	0.502
Disseminated cancer	3 (1.6%)	13 (1.2%)	0.717
Infection	0	5 (0.44%)	1.000
Bleeding	0	3 (0.27%)	1.000
Chronic lung disease	0	4 (0.36%)	1.000
Unknown	1 (0.52%)	6 (0.53%)	1.000

---

Others	0	5 (0.44%)	1.000
Overall death	8 (4.2%)	62 (5.5%)	0.600

En el análisis multivariante, el uso de cilostazol no presentó ninguna diferencia significativa con respecto a infarto de miocardio, AVC, amputación, hemorragia o muerte. (Tabla IV)

**Tabla IV. Análisis multivariante del riesgo de eventos isquémicos, hemorragia o muerte. Resultados expresados en Hazard ratio (95% intervalo de confianza).**

	Myocardial infarction	Ischemic stroke	Limb amputation	Major bleeding	Death
Cancer	-	3.39 (1.21-9.50)*	-	3.88 (1.17-12.9)*	3.08 (1.64-5.78) <sup>†</sup>
Diabetes	-	-	4.21 (1.38-12.8)*	-	-
CrCl levels <60 mL/min	-	-	-	3.51 (1.17-10.5)*	2.91 (1.74-4.86) <sup>†</sup>
Fontaine stage IIb vs. IIa	-	-	5.80 (1.91-17.6) <sup>†</sup>	-	-
Cilostazol	0.83 (0.29-20.4)	1.46 (0.48-4.43)	0.31 (0.04-20.4)	1.52 (0.33-7.09)	0.90 (0.40-20.0)
Beta-blockers	3.67 (1.90-7.08) <sup>†</sup>	3.27 (1.39-7.66) <sup>†</sup>	-	-	-
Angiotensin-II antagonists	-	-	-	-	0.53 (0.29-0.96)*
Antiplatelets	0.33 (0.16-0.68) <sup>†</sup>	-	0.28 (0.11-0.72) <sup>†</sup>	-	-

Comparación entre pacientes con y sin eventos: \* p < 0.05; <sup>†</sup> p < 0.01; <sup>‡</sup> p < 0.001

Abreviatura: CrCl, aclaramiento de creatinina.

Por todo esto, podemos decir que el uso de cilostazol, en la población estudiada, no supone un peor pronóstico en cuanto a eventos cardiovasculares, hemorragia o muerte se refiere.



## *CONCLUSIONES*

---



## 8. CONCLUSIONES

La enfermedad arterial periférica es una de las manifestaciones más frecuentes de la arteriosclerosis, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad sistémica que afecta a otros territorios vasculares, el diagnóstico y el tratamiento son fundamentales para mejorar tanto su calidad de vida como el pronóstico, no solo de la extremidad afectada, sino también evitando la aparición de nuevos infartos, ictus o muerte desgraciadamente frecuentes en estos pacientes.

Los pacientes con arteriopatía periférica, debido a un reconocido riesgo cardiovascular deben considerarse de alto riesgo y someterse a un control estricto de los factores de riesgo entre los cuales, además de los habituales para la arteriosclerosis como el tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipemia, se empieza a considerar a la anemia como otro factor predictor de mal pronóstico.

Además los pacientes con claudicación intermitente deben realizar ejercicio de forma regular pero la limitación que el dolor les supone a menudo les hace llevar una vida cada vez más sedentaria, aumentando aún más, si cabe, el riesgo cardiovascular que ya tienen. Por tanto, disponer de un tratamiento eficaz y seguro para aumentar esa distancia de claudicación es fundamental como parte de este tratamiento.

Tras los estudios presentados realizados sobre pacientes estables y ambulatorios con arteriopatía periférica podemos concluir que:

**Primero.** -Los pacientes con arteriopatía periférica tienen una mortalidad elevada respecto a la población general, pero si además presentan anemia tienen el doble de probabilidad de padecer un IAM o una amputación y la mortalidad es de más del triple que aquellos que no tienen anemia.

**Segundo.** En estadios iniciales de enfermedad arterial periférica la influencia de la anemia sobre el pronóstico es aún mayor, lo que podría explicarse por una mayor tasa, en estos pacientes, de hipertensos, diabéticos, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia cardíaca.

**Tercero.** -Los pacientes con enfermedad arterial periférica estable si además tienen anemia presentan una tasa de mortalidad 2.3 veces mayor con respecto a aquellos que no la tienen.

**Cuarto.** -El cilostazol, administrado para el tratamiento de la arteriopatía periférica, ha demostrado no aumentar el riesgo de nuestros pacientes para desarrollar eventos cardiovasculares, hemorragias o muerte.

**Quinto.** -En estadio IIA la mortalidad de los pacientes que tomaban cilostazol ha sido significativamente menor y aquellos pacientes con estadio IIB presentan también una menor tasa de amputación cuando toman cilostazol.

## *BIBLIOGRAFÍA*

---



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Topol EJ, ed. Atlas of Atherothrombosis. Londres, Reino Unido: Science Press, 2004.
2. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet. 2001; 358: 1257-64.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL; 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:e463-654.
4. Viles JF, Fuster V, Badimón JJ. Enfermedad aterotrombótica. Bases generales. En: Vaquero F, Clará A, editors. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol. 1. Barcelona: Viguera; 2006- P- 355-65.
5. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circulation. 2004; 110(6): 738-43.
6. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. Vasc Med. 2003; 8(4): 237-42.

7. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985; 71(3):510-551.
8. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995; 91(5):1472-1479.
9. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(2):185-92.
10. Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*. 1993; 114:753-6.
11. Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Francks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis*. 1997; 129:41-8.
12. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*. 1973;28:61-8.
13. Puras-Mallagray E, Gutiérrez-Baz M, Cáncer-Pérez S, et al. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. *Angiología*. 2008;60(5):317-326.
14. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med*. 1996;13:243-6.

15. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38:86-96.
16. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.
18. Alzamora MT, Forés R, Pera G, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 ; 13 :119.
19. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlungen der peripheren durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta*. 1955; 36:499–533.
20. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6):1239-312.
21. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J a, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1(Tasc II):S1-75.
22. Coccheri S. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease on risk of secondary ischaemic events: Results from CAPRIE. *Eur Heart J* 1998; 19:227.)

23. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:381-6.
24. Leng GC, Lee a J, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol [Internet].* 1996 Dec;25(6):1172–81.
25. Zenh ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997; 131: 115-25.
26. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersha 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;23:1091-5.
27. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20(2):384e392.
28. Carmen Sanclemente, Montserrat Yeste, Carmen Suarez, Ramón Coll, Eduardo Aguilar, Joan Carles Sahuquillo, Rosa Lerma, Manuel Monreal. Predictors of outcome in stable outpatients with Peripherals artery disease. *Intern Emerg Med.* 2012; Sep (29).
29. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 Suppl S: S5-67.

30. Plakht Y, Shiyovich A, Gilutz H. Predictors of long-term ( 10-year ) mortality postmyocardial infarction : Age-related differences . Soroka Acute Myocardial Infarction ( SAMI ) Project. *J Cardiol.* 2015;65(3):216-223.
31. Oshin O a, Torella F. Low hemoglobin concentration is associated with poor outcome after peripheral arterial surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(6):449-53.
32. Migone M, Erika DA, Irene P, Minonzio F, Fabio G, Hu C. Anemia in elderly hospitalized patients : prevalence and clinical impact. *Intern Emerg Med* 2015;
33. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X, et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg [Internet].* 2013 Dec [cited 2014 Oct 21]; 258(6):1096–102.
34. Desormais I, Aboyans V, Bura a, Constans J, Cambou J-P, Messas E, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet].* Elsevier Ltd; 2014 Aug [cited 2014 Oct 12]; 48(2):202–7.
35. Schor K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(Suppl. 2): S14–9. Pearce L, Ghosh J, Counsell A, Serracino-Inglott F. Cilostazol and peripheral arterial disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:129-33.
36. Vega de Céniga M, Bravo E, Izagirre M, Casco C, Estallo L, Esteban M, Barba A. Anaemia, Iron and Vitamin Deficits in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 41;828–30.
37. Hiatt WR. The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication. *Atheroscler Suppl.* 2005; 6:21–31.

38. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med.* 2000;109:523–530.
39. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Oct [cited 2014 Aug 14]; 9(10):959–68.
40. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani B a. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Stroke.* 2011; 42(6):382-385.
41. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd J a., Davidson M, et al. Effect of the Novel Antiplatelet Agent Cilostazol on Plasma Lipoproteins in Patients With Intermittent Claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2014 Aug 29]; 18(12):1942–7.
42. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman J a, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Apr 9 [cited 2014 Sep 11]; 61(14):1555–70.
43. NICE. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
44. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD003748.

45. Pande RL, HiattWR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010;15:181–8.
  
46. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009; 49:1226–34.
  
47. 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;38:463–74.
  
48. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-Analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90:1314- 9.