



Enfermedad Arterial Periférica: de la Claudicación a la Isquemia Aguda

Maribel Plaza Tenorio

Internista vascular del Hospital San Vicente Fundación, Medellín
Universidad de Antioquia

Victor de la Espriella Palmett

Universidad de Antioquia

Luis David Moreno Useche

Universidad de Antioquia

Guía para el aprendizaje

¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?:

- Conocimientos básicos de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.
- Familiaridad con los principales factores de riesgo cardiovascular.
- Nociones generales de examen vascular periférico y manejo farmacológico cardiovascular básico.

Los objetivos del capítulo serán:

- Reconocer la enfermedad arterial periférica como una manifestación de la aterosclerosis sistémica y un marcador de alto riesgo cardiovascular.
- Identificar a los pacientes en riesgo y las principales formas de presentación clínica de la enfermedad.
- Comprender los principios básicos del diagnóstico y del tamizaje en poblaciones seleccionadas.
- Conocer los fundamentos de la terapia médica óptima.

Viñeta clínica

Paciente masculino de 66 años, fumador activo (30 paquetes/año), hipertenso y diabético tipo 2 con HbA1c de 8.5%. Refiere que desde hace dos semanas presenta dolor en el pie derecho que no lo deja dormir y que mejora levemente al colgar la pierna al borde de la cama (dolor de reposo). Sin embargo, hace 6 horas el dolor se intensificó súbitamente, asociándose a frialdad y palidez marcada desde la rodilla hacia abajo.

Al examen físico se encuentra:

- **Extremidad derecha:** Pálida, fría, con llenado capilar >5 segundos.
- **Pulsos:** Femoral presente pero débil, poplíteo y distales (pedio/tibial posterior) ausentes.
- **Neurológico:** Hipoestesia en guante y debilidad grado 3/5 para la dorsiflexión del pie.

Definición, fisiopatología y espectro clínico de la enfermedad arterial periférica

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) constituye una de las manifestaciones más frecuentes y, a la vez, más subdiagnosticadas de la aterosclerosis sistémica. Aunque tradicionalmente se ha asociado con la claudicación intermitente, la EAP representa un espectro clínico amplio que incluye desde formas asintomáticas hasta cuadros de isquemia crónica que amenazan la extremidad y eventos de isquemia arterial aguda. Más allá del compromiso local, su diagnóstico identifica a un paciente con alto riesgo cardiovascular global, comparable al de quienes presentan enfermedad coronaria establecida.

En las últimas dos décadas, la comprensión de la EAP ha evolucionado de forma significativa. Se reconoce hoy como una enfermedad inflamatoria y trombótica activa, con repercusiones funcionales objetivables y con un impacto profundo sobre la calidad de vida, la autonomía y la mortalidad. De manera paralela, el manejo terapéutico ha dejado de centrarse exclusivamente en la revascularización para adoptar un enfoque integral que combina modificación intensiva de factores de riesgo, ejercicio estructurado, terapia farmacológica contemporánea y estrategias de revascularización cuidadosamente seleccionadas (1,2).

Fisiopatología

La EAP debe entenderse como parte del continuo de la aterosclerosis sistémica. Se trata de un proceso inflamatorio crónico caracterizado por disfunción endotelial, acumulación de lípidos, proliferación de células musculares lisas y formación de placas ateroscleróticas. En las arterias de los miembros inferiores, estas placas suelen ser más extensas, fibrosas y calcificadas que las coronarias, y con frecuencia presentan un componente trombótico superpuesto.

La disfunción endotelial desempeña un papel central. La reducción en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial limita la vasodilatación dependiente del endotelio y favorecen un estado proinflamatorio y protrombótico. La isquemia muscular repetida estimula la expresión de moléculas proinflamatorias y favorece la generación de especies reactivas de oxígeno, que inactivan el óxido nítrico y perpetúan el círculo vicioso de vasoconstricción, inflamación y trombosis (3).

En la diabetes mellitus, la fisiopatología se complejiza aún más. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a arterias infrapoplíteas y se asocia con calcificación de la capa media, lo que incrementa la rigidez vascular y dificulta la evaluación

hemodinámica.

Epidemiología y factores de riesgo

Desde una perspectiva poblacional, la EAP representa un problema de salud pública de magnitud creciente. Se estima que afecta a 236 millones de personas en todo el mundo. Entre los años 2000 y 2015, la prevalencia global aumentó aproximadamente un 45%, impulsada por el envejecimiento poblacional y la expansión de los factores de riesgo cardiovascular. Este crecimiento ha sido desigual: mientras que en los países de altos ingresos el incremento fue cercano al 13%, en los países de ingresos bajos y medios alcanzó el 29 %, concentrando actualmente la mayor proporción de personas afectadas (4).

La edad es el determinante demográfico más importante para el desarrollo de la EAP. La enfermedad es poco frecuente antes de los 40 años, pero su prevalencia aumenta de forma exponencial a partir de la quinta década, alcanzando entre el 15 % y el 20 % en adultos mayores de 70 años y hasta un 18% en el grupo etario de 85 a 89 años. En cuanto al sexo, no existen diferencias sustanciales en la prevalencia global; sin embargo, las mujeres presentan con mayor frecuencia síntomas atípicos, lo que contribuye a un sub diagnóstico significativo (4,5).

Las disparidades étnicas también son relevantes. En los Estados Unidos, los afroamericanos presentan más del doble de prevalencia de EAP en comparación con otros grupos étnicos, diferencia atribuida en gran medida a determinantes sociales de la salud y a una mayor carga de factores de riesgo modificables (5).

Entre estos factores, el tabaquismo constituye el determinante más potente y consistente. Fumar incrementa el riesgo de EAP hasta cuatro veces, y en fumadores activos el riesgo puede ser hasta 16 veces mayor. A diferencia de la enfermedad coronaria, el riesgo asociado al tabaquismo en la EAP puede persistir hasta 30 años tras el cese del hábito. La diabetes mellitus aumenta el riesgo entre dos y cuatro veces, con una relación cuantitativa clara entre el control glucémico y la enfermedad: cada incremento del 1 % en la hemoglobina glicada (HbA1c) se asocia con un aumento aproximado del 25 % en el riesgo. La hipertensión arterial duplica el riesgo de EAP y, debido a su alta prevalencia, tiene un impacto sustancial en la incidencia poblacional (3).

Impacto clínico, funcional y en salud pública

La importancia clínica de la EAP trasciende ampliamente el compromiso de la extremidad afectada. Su diagnóstico equivale, en la práctica, a identificar a un paciente con alto riesgo cardiovascular global. Hasta el 50 % presenta compromiso concomitante de otros territorios vasculares, siendo la enfermedad cardíaca isquémica la principal causa de mortalidad tardía. El índice tobillo-brazo (ITB) se ha consolidado como una herramienta diagnóstica sencilla y de alto valor pronóstico. Un $ITB \leq 0,90$ se asocia con un aumento de entre tres y seis veces en el riesgo de muerte por cualquier causa. En seguimientos longitudinales, la mortalidad cardiovascular anual alcanza aproximadamente el 2,5 % en pacientes con EAP, frente al 0,5 % en sujetos sin la enfermedad. En pacientes con enfermedad coronaria conocida, la coexistencia de EAP incrementa el riesgo de muerte en cerca de un 25 %.

Desde el punto de vista funcional, la EAP se asocia con un deterioro acelerado de la capacidad física y de la autonomía, evidenciado por una reducción significativa en la distancia recorrida y la velocidad de marcha. En estadios avanzados, el riesgo anual de amputación puede alcanzar el 5 – 10 %, siendo hasta diez veces mayor en pacientes diabéticos (4).

Diagnóstico de la enfermedad arterial periférica

El diagnóstico de la EAP se fundamenta en una combinación estructurada de evaluación clínica dirigida, pruebas hemodinámicas no invasivas y estudios de imagen, estos últimos reservados principalmente para la definición anatómica y la planificación de estrategias de revascularización. Dado el carácter frecuentemente silente o atípico de la enfermedad, un enfoque sistemático resulta esencial para evitar el sub diagnóstico y permitir una intervención oportuna.

La evaluación clínica constituye el primer pilar diagnóstico. La presentación de la EAP es heterogénea y suele clasificarse de acuerdo con las escalas de Fontaine o Rutherford (ver tabla1), que permiten estratificar la severidad clínica y orientar el manejo. La claudicación intermitente representa el síntoma clásico y más reconocido, definido como dolor, calambre o sensación de pesadez en los músculos de las piernas —ha-

Enfermedad Arterial Periférica: de la Claudicación a la Isquemia Aguda

bitualmente en la pantorrilla— inducido por el ejercicio y que cede rápidamente con el reposo. Sin embargo, esta presentación típica está lejos de ser universal. Entre el 30 % y el 60 % de los pacientes no refieren claudicación clásica, sino síntomas atípicos como calambres, entumecimiento, debilidad o sensación de frío, particularmente frecuentes en mujeres, lo que contribuye de forma significativa al retraso diagnóstico (6).

Tabla 1. EAP: Enfermedad arterial periférica, ICAE: Isquemia crónica que amenaza la extremidad. *Tabla adaptada de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), 2024*

Características clínicas de la EAP	Rutherford	Fontaine	Distancia de marcha aproximada
EAP asintomática	Categoría 0 – Asintomático	Estadio I – Asintomático	No limitada
EAP sintomática inducida por el ejercicio	Categoría 1 – Claudicación leve	Estadio IIa – Claudicación intermitente no incapacitante	>200–300 m
	Categoría 2 – Claudicación moderada	Estadio IIb – Claudicación intermitente incapacitante	100–200 m
	Categoría 3 – Claudicación severa	Estadio IIb – Claudicación intermitente severa	<100 m
ICAE	Categoría 4 – Dolor isquémico en reposo	Estadio III – Dolor isquémico en reposo	No aplicable
	Categoría 5 – Pérdida tisular menor (úlceras isquémicas, necrosis limitada)	Estadio IV – Úlcera isquémica o gangrena limitada	No aplicable
	Categoría 6 – Pérdida tisular mayor (gangrena extensa)	Estadio IV – Gangrena extensa	No aplicable

En estadios más avanzados, el dolor isquémico en reposo constituye un hallazgo cardinal. Este suele localizarse en el antepié o los dedos, empeora con la elevación de la extremidad y mejora al colgar la pierna, reflejando la dependencia crítica de la perfusión por gravedad. Los cambios tróficos, correspondientes a los estadios más severos, incluyen úlceras que no cicatrizan, gangrena, adelgazamiento cutáneo, pérdida de vello y distrofia ungueal. El examen vascular físico es una herramienta indispensable: la palpación sistemática de los pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio permite identificar asimetrías o ausencias sugestivas de obstrucción arterial, mientras que la auscultación puede revelar soplos a nivel ilíaco o femoral.

Las pruebas hemodinámicas no invasivas constituyen el eje diagnóstico y de tamización. El ITB es la herramienta fundamental, debido a su simplicidad, reproducibilidad y alto valor diagnóstico y pronóstico. Se calcula dividiendo la presión sistólica más alta medida en el tobillo entre la presión sistólica más alta del brazo. Un valor igual o inferior a 0,90 confirma el diagnóstico de EAP, con una sensibilidad superior al 95 % y una especificidad cercana al 100 %. Valores entre 0,91 y 0,99 se consideran limítrofes, mientras que un ITB entre 1,00 y 1,40 se interpreta como normal. Valores superiores a 1,40 sugieren arterias no compresibles por calcificación de la capa media, situación frecuente en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (2).

En estos casos, el ITB adquiere un papel clave. Al evaluar arterias menos susceptibles a la calcificación, permite un diagnóstico más fiable; un valor inferior a 0,70 se considera anormal. Al estar frente a un paciente que describe un cuadro clínico clásico de EAP, y su ITB se encuentra en valores limítrofes, las pruebas de ejercicio complementan la evaluación. Una caída de la presión sistólica del tobillo mayor al 20 % tras el ejercicio en banda caminadora confirma la presencia de EAP. Adicionalmente, la prueba de caminata de seis minutos permite cuantificar de manera objetiva la limitación funcional y el impacto de la enfermedad sobre la capacidad física del paciente.

Los estudios de imagen se reservan, en general, para pacientes en quienes se considera una estrategia de revascularización o cuando la información anatómica resulta necesaria para la toma de decisiones terapéuticas. El eco-Doppler es el método de primera línea para la localización de lesiones y la evaluación hemodinámica. Es una técnica segura y am-

pliamente disponible, aunque dependiente del operador y con limitaciones en la evaluación de arterias muy distales o en pacientes con obesidad. La angiotomografía computarizada proporciona reconstrucciones tridimensionales de alta resolución y permite una adecuada visualización de calcificaciones y stents metálicos, a costa de exposición a radiación y riesgo de nefrotoxicidad por contraste yodado, eso último debatido en la actualidad. La angiorresonancia magnética, por su parte, ofrece excelente resolución de tejidos blandos sin radiación ni contraste yodado, aunque no permite evaluar calcio arterial y está limitada en pacientes con ciertos dispositivos metálicos o claustrofobia (2).

La angiografía por sustracción digital continúa siendo el estándar de oro invasivo, particularmente en escenarios de intervención, ya que permite el diagnóstico y tratamiento simultáneo, sobre todo en vasos infrapoplíteos. No obstante, su carácter invasivo implica riesgos inherentes, como complicaciones en el sitio de acceso y toxicidad por contraste, por lo que su uso debe ser cuidadosamente seleccionado.

Finalmente, el diagnóstico diferencial es un componente esencial del abordaje clínico. La claudicación vascular debe distinguirse de la *pseudoclaudicación* o claudicación neurológica secundaria a estenosis espinal, en la cual el dolor mejora al flexionar la columna o sentarse y las distancias de marcha varían considerablemente entre días.

Enfermedad Arterial Periférica: de la Claudicación a la Isquemia Aguda

Tabla 2. Población susceptible de tamización. EAP: Enfermedad arterial periférica, ECV: Enfermedad cardiovascular, ITB: Índice tobillo brazo, IDB: índice dedo brazo. *Tabla adaptada de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), 2024.*

Grupo poblacional	Población candidata	Justificación del tamizaje
Según edad y factores de riesgo	Adultos ≥ 65 años, independientemente de la presencia de síntomas	Alta prevalencia de EAP subclínica en adultos mayores y elevado riesgo cardiovascular global
	Adultos de 50–64 años con ≥ 1 factor de riesgo aterosclerótico (diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia)	Incremento significativo del riesgo de EAP aun en ausencia de claudicación intermitente clásica
	Adultos < 50 años con diabetes mellitus y ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular adicional	La diabetes acelera la aterosclerosis y se asocia con formas distales y clínicamente silentes de EAP
Pacientes con ECV establecida	Pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular conocida	Alta coexistencia de aterosclerosis multiterritorial; la presencia de EAP incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular
	Pacientes con aterosclerosis documentada en otros territorios vasculares	Permite identificar carga aterosclerótica sistémica y optimizar la prevención secundaria
Individuos asintomáticos de alto riesgo	Personas con antecedente familiar de EAP	Riesgo casi duplicado de desarrollar la enfermedad
	Adultos mayores con movilidad limitada (insuficiencia cardíaca, artrosis u otras causas)	Reducción de la actividad física puede enmascarar síntomas isquémicos
	Pacientes con percepción del dolor disminuida (neuropatía diabética)	Presentación tardía, frecuentemente en estadios avanzados (úlceras, necrosis tisular)
Pacientes con ITB no valorable	ITB $> 1,40$ por arterias no compresibles (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica)	Calcificación de la capa media puede subestimar la presencia de EAP. Use IDB.

Espectro de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas

Clínicamente, la EAP se caracteriza por un espectro amplio y heterogéneo de manifestaciones. Entre el 30% y el 60% de los pacientes evaluados en atención primaria no presentan la claudicación intermitente clásica. Aproximadamente la mitad manifiesta síntomas atípicos —como calambres en reposo, sensación de quemazón o frialdad en las extremidades— y cerca del 19% permanece completamente asintomático. Esta variabilidad clínica explica, en gran medida, el subdiagnóstico persistente de la enfermedad.

En cuanto a su evolución, la mayoría de los pacientes con claudicación intermitente mantiene una estabilidad clínica relativa, y solo alrededor del 25 % progresa hacia formas más avanzadas de isquemia. No obstante, aproximadamente el 11 % de todos los pacientes con EAP desarrollará isquemia crónica que amenaza la extremidad (ICAE).

Espectro clínico de la EAP

EAP estable Este fenotipo comprende a los pacientes que no presentan una amenaza inmediata para la viabilidad de la extremidad, pero que se caracterizan por un riesgo cardiovascular sistémico elevado. La forma más prevalente es la **EAP asintomática**, identificada mediante un ITB $\leq 0,90$ en individuos que no refieren síntomas clásicos. En muchos casos, la ausencia de manifestaciones clínicas responde a un fenómeno de “enmascaramiento”, relacionado con la reducción progresiva e inconsciente de la actividad física o con la presencia de neuropatía periférica, que atenúa la percepción del dolor isquémico.

Isquemia aguda de la extremidad

La isquemia arterial aguda representa una emergencia vascular, caracterizada por una disminución súbita de la perfusión arterial que compromete de forma inmediata la viabilidad del miembro.

Se instaura en un intervalo menor a 14 días y se origina principalmente por fenómenos embólicos —frecuentemente de origen cardíaco, como en la fibrilación auricular o la presencia de aneurismas proximales— o por trombosis in situ sobre una placa aterosclerótica preexistente. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la identificación de las

denominadas “6 P”: dolor (pain), palidez (pallor), ausencia de pulsos (pulselessness), parestesias (paresthesia), parálisis (paralysis) y frialdad (poikilothermia). La sospecha clínica obliga a una actuación inmediata, con inicio de anticoagulación sistémica y revascularización urgente, con el objetivo de evitar la pérdida irreversible de la extremidad.

Isquemia crónica que amenaza la extremidad

Representa el estadio más avanzado de la EAP crónica y corresponde a un concepto contemporáneo que enfatiza el riesgo inminente de pérdida tisular. Se define por la presencia de dolor isquémico en reposo, úlceras de difícil cicatrización o gangrena, con una duración superior a dos semanas. A diferencia del término histórico de “isquemia crítica”, el concepto de CLTI reconoce que el riesgo de amputación no depende exclusivamente del grado de obstrucción arterial, sino de la interacción compleja entre la carga hemodinámica (presencia de colaterales), la extensión de la pérdida de tejido y la presencia de infección.

El tiempo constituye un determinante pronóstico crítico. En ausencia de restauración del flujo sanguíneo, los pacientes con ICAE presentan tasas anuales de amputación mayor que oscilan entre el 5 % y el 10 %.

Enfermedad Arterial Periférica: de la Claudicación a la Isquemia Aguda



Gráfico 1. Espectro clínico de la EAP

Tratamiento

El tratamiento de la EAP debe abordarse desde un modelo multidisciplinario que integre al médico general, cardiólogo, cirujano e internista vascular, personal de enfermería y podología. Este enfoque coordinado tiene tres objetivos centrales: reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), prevenir eventos adversos mayores en la extremidad (MALE) como son: la IC AE, IAE, necesidad de revascularización de la extremidad, amputación, para mejorar de forma sostenida la calidad de vida del paciente.

Medidas no farmacológicas y modificación del estilo de vida

La cesación del tabaquismo constituye la intervención más importante y con mayor impacto pronóstico. El riesgo de EAP es aproximadamente cuatro veces mayor en fumadores activos y puede tardar hasta 30 años en retornar a niveles basales tras el cese del hábito. Por esta razón, se recomienda una

estrategia estructurada que combine terapia de reemplazo de nicotina, vareniclina o bupropión, junto con programas formales de apoyo conductual.

El ejercicio físico representa el pilar del tratamiento sintomático, especialmente en pacientes con claudicación intermitente. El ejercicio supervisado es considerado el estándar de oro y consiste en sesiones de caminata de 30 a 45 minutos, al menos tres veces por semana, durante un mínimo de 12 semanas, con el fin de mejorar la capacidad funcional y la distancia de marcha.

La educación del paciente es esencial. Debe incluir la inspección diaria de los pies, el uso de calzado adecuado y la identificación precoz de lesiones, cambios de coloración o signos de infección, particularmente en pacientes con diabetes o neuropatía periférica.

Tratamiento farmacológico basado en guías

La terapia antitrombótica es un componente central del manejo. En pacientes sintomáticos estables se recomienda antiagregación plaquetaria simple con aspirina (75–100 mg) o clopidogrel (75 mg). En individuos con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, la inhibición dual de la vía trombotica con aspirina más rivaroxabán a dosis vascular (2,5 mg cada 12 horas) ha demostrado reducir de manera significativa los eventos cardiovasculares mayores y los MALE (7).

El control lipídico debe ser intensivo. Se indican estatinas de alta intensidad con una meta de colesterol LDL inferior a 55 mg/dL y una reducción de al menos del 50% respecto al valor basal. En caso de no alcanzar los objetivos, se recomienda la adición de ezetimiba o inhibidores de PCSK9 (8).

El manejo de la presión arterial tiene como meta cifras inferiores a 130/80 mmHg. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina II son de elección, dado su beneficio adicional en la reducción de eventos cardiovasculares (9).

La evidencia reciente demuestra que algunas intervenciones farmacológicas no solo reducen eventos cardiovasculares mayores, sino que también influyen sobre la capacidad funcional del paciente. Los agonistas del receptor GLP-1, particularmente la semaglutida, han mostrado mejoras modestas pero significativas en la distancia de marcha, comparables a las obtenidas con cilostazol. De forma complementaria, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 reducen eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y EAP, consolidándose como parte del manejo integral moderno (10). Estos hallazgos refuerzan el concepto de la EAP como una enfermedad sistémica susceptible de intervención metabólica.

Intervenciones endovasculares y quirúrgicas

La revascularización está indicada en pacientes con claudicación limitante persistente a pesar del tratamiento médico óptimo o ante la presencia de ICAE o IAE.

Enfermedad Arterial Periférica: de la Claudicación a la Isquemia Aguda

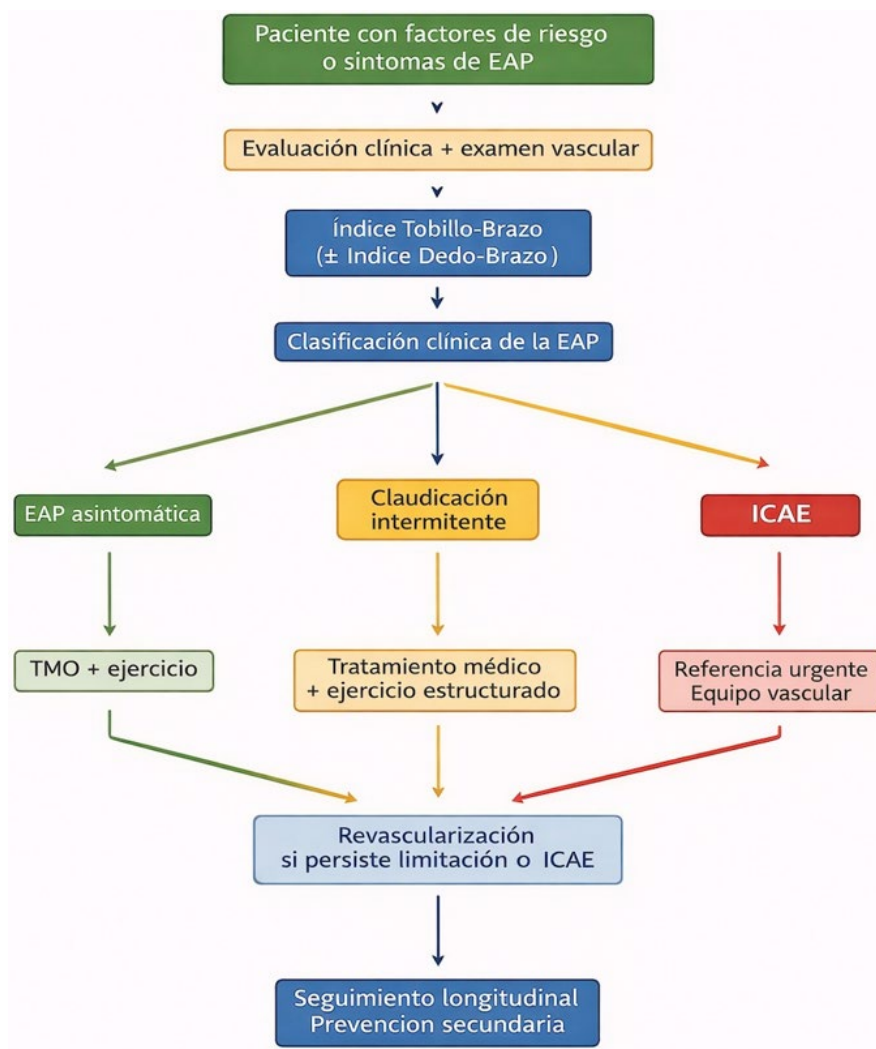


Figura 2. Algoritmo de manejo de la Enfermedad Arterial Periférica según fenotipo clínico. Algoritmo de la aproximación terapéutica en EAP

Desenlace viñeta clínica

Al paciente se le diagnosticó **isquemia aguda de la extremidad Clase IIb de Rutherford** (amenaza inmediata). Se inició bolo de heparina y fue llevado a embolectomía abierta y parche en la arteria femoral común. Evolucionó favorablemente, recuperó pulsos y sensibilidad. Fue dado de alta con estatinas de alta intensidad, terapia dual con rivaroxaban y aspirina, control estricto de glucosa con y programa de cesación de tabaco.

Bibliografía

1. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases : Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS, the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN, and the European Society of Vascular Medicine (ESVM). *Eur Heart J* 2024;45:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>.
2. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1313–410. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001251>.
3. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>.
4. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2350–473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* 2015;116:1509–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>.
6. Conte MS, Aulivola B, Barshes NR, et al. Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guideline on the management of intermittent claudication: Focused update. *J Vasc Surg* 2025;82:303-326.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2025.04.041>.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1319–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376:1713–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>.
9. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.
10. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2025;392:2001–12. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2501006>.