

PROGRAMA DE DOCTORADO:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

HOSPITAL DEL MAR

Barcelona, 2010

Tesis titulada:

***Epidemiología de la enfermedad arterial periférica
(EAP) en varones adultos de nuestro medio.
Estudio poblacional prospectivo.***

presentada por:

Jana Merino Raldúa

para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Co-directores:

Dr. Albert Clarà Velasco

Dr. Luis Grande Posa

ÍNDICE

1.- RESUMEN

2.- INTRODUCCIÓN

3.- FUNDAMENTOS

3.1. Enfermedad arterial periférica (EAP): Definición

3.2. Etiopatogenia

3.3. Historia natural y presentación clínica

3.4. Diagnóstico de la EAP

3.4.1. Diagnóstico en la práctica clínica

a. Diagnóstico clínico

b. Diagnóstico instrumental

3.4.2. Métodos de cribado

a. Características de los métodos de cribado

b. Métodos de cribado utilizados en estudios epidemiológicos previos

3.5. Prevalencia e incidencia

3.6. Factores de riesgo clásicos

3.7. Asociación de la EAP con otras formas de arteriopatía

4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

5.- OBJETIVOS

5.1. Prevalencia y factores de riesgo asociados de la enfermedad arterial periférica en nuestro medio.

5.2. Asociación entre EAP y Cardiopatía isquémica:
La EAP como factor predictor de evento coronario.

5.3. Incidencia de la EAP en nuestro medio.

5.4. Predicción de riesgo de EAP.

6.- SUJETOS Y MÉTODOS

- 6.1. Diseño
- 6.2. Ámbito
- 6.3. Sujetos a estudio
- 6.4. Tamaño muestral
- 6.5. Variables
- 6.6. Seguimiento
- 6.7. Análisis estadístico

7.- RESULTADOS

- 7.1. Prevalencia y factores de riesgo asociados de la EAP en nuestro medio.
- 7.2. Asociación entre EAP y Cardiopatía isquémica:
La EAP como factor predictor de evento coronario.
- 7.3. Incidencia de la EAP en nuestro medio.
- 7.4. Predicción de riesgo de EAP.

8.- DISCUSIÓN

9.- CONCLUSIONES

10.- BIBLIOGRAFÍA

11.- ANEXOS

1. RESUMEN

Antecedentes

La incidencia de la enfermedad arterial periférica y la asociación de ésta con la enfermedad coronaria han sido estudiadas previamente. Sin embargo, estos estudios se han realizado en poblaciones con alta incidencia de cardiopatía isquémica.

Objetivos

- Determinar la prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) en nuestro medio.
- Evaluar la asociación de la EAP con el desarrollo de evento coronario a 5 años.
- Determinar la incidencia de EAP tras un seguimiento de 5 años y realizar un modelo de predicción de riesgo de EAP.

Sujetos y Métodos

Estudio poblacional prospectivo realizado en el distrito urbano de Pubilla Casas, Hospitalet de Llobregat, Barcelona. La población de estudio comprendió los sujetos varones entre 55 y 74 años.

Se recogieron como variables basales la existencia de factores de riesgo clásicos, los antecedentes de enfermedad coronaria y cerebro-vascular, y se realizó el índice tobillo/brazo (IT/B) a todos los sujetos. Para el diagnóstico de EAP se requirió confirmación de un IT/B <0.9 en un laboratorio vascular.

Durante el seguimiento se recogieron los eventos coronarios, cerebro-vasculares, los éxitus y su causa. A los 5 años se realizó de nuevo el IT/B en todos los casos, salvo en los que ya presentaban EAP de base y los que fallecieron o se perdieron en el seguimiento, siguiendo los mismos criterios que en la medida basal.

Resultados

- La prevalencia de EAP fue de 13.4% y su presencia se asoció a edad avanzada, tabaquismo activo, hipertensión, diabetes mellitus, bajos niveles de colesterol-HDL, valores séricos elevados de triglicéridos y antecedente de enfermedad cardiovascular previa.
- Durante el seguimiento, un 5% de los sujetos presentó un evento coronario mayor. La incidencia de éste en sujetos con EAP basal fue del 13.8%, 3 veces mayor que en aquellos que carecían de éste antecedente. Su supervivencia a 5 años también fue significativamente menor (76.4% vs 92.9%).
- La incidencia de EAP a los 5 años en los sujetos sanos de la presente cohorte fue del 11.9% y se asoció de manera significativa a la edad avanzada, el tabaquismo y a la existencia de antecedentes cardio- o cerebro-vasculares.
- Se calculó la incidencia para los subgrupos de mayor riesgo siendo del 22.4% para los mayores de 70 años, 21.5% para los fumadores de más de 40paq-año, 29.4% y 25% para los habían presentado algún evento cerebro-vascular y cardiovascular, respectivamente, siendo sólo del 6% en ausencia de estos factores.

Conclusiones

Los sujetos de la presente cohorte afectados de enfermedad arterial periférica tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar un evento coronario mayor en los 5 años siguientes. La magnitud de esta asociación es muy similar a la publicada previamente en poblaciones con mayor incidencia de cardiopatía isquémica. Se confirma así la importancia del IT/B como predictor de morbi-mortalidad cardiovascular.

En la población estudiada, el 11.9%% de los varones sanos entre 55 y 74 años desarrollan enfermedad arterial periférica durante un seguimiento de 5 años. Los sujetos mayores de 70 años y los fumadores, además de los que presentan antecedentes de enfermedad cardio- y/o cerebro-vascular, son los que constituyen el grupo de mayor riesgo de desarrollar EAP. Estos grupos de riesgo elevado deberían constituir el objetivo principal de la prevención primaria de esta enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares suponen la causa más importante de muerte en los sujetos mayores de 50 años en países desarrollados [1]. La patología arterial en su conjunto, ya se presente como enfermedad coronaria, cerebro-vascular o arterial periférica, es una causa importante de enfermedad crónica, limitación funcional y disminución de la calidad de vida [2,3], y se asocia con mayor mortalidad general y específica [4]. Además, la enfermedad arterial oclusiva de los miembros inferiores, habitualmente conocida como enfermedad arterial periférica, genera disfunción de éstos, pudiendo llevar incluso a su amputación. La dependencia resultante y la morbi-mortalidad asociada generan una gran carga económica y social en estas poblaciones [5-7].

Para una adecuada planificación de los recursos sanitarios en este campo es necesario conocer la distribución de la arteriopatía periférica en nuestro medio, su repercusión en la población, los factores que predisponen a su desarrollo y el grado de asociación de ésta con la enfermedad coronaria. Los estudios epidemiológicos publicados al respecto son escasos [8-12], especialmente los realizados en poblaciones con baja incidencia de cardiopatía isquémica como la que nos ocupa en este estudio.

3. FUNDAMENTOS

3.1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP):

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) engloba un grupo de síndromes arteriales no coronarios causados por el deterioro habitualmente progresivo del flujo arterial, debido a la alteración en la estructura y función de las arterias que nutren órganos viscerales, cerebro y miembros inferiores. El proceso fisiopatológico principalmente implicado en el desarrollo de estas lesiones estenóticas y/o oclusivas es la aterosclerosis.

La aterosclerosis se manifiesta con pérdida de elasticidad, engrosamiento, y calcificación de la pared arterial, provocando un estrechamiento de su luz y disminuyendo la capacidad de conducción del flujo, por lo que queda limitada la cantidad de sangre que llega a los tejidos distales [13]. El desarrollo de circulación colateral de manera compensatoria y la hemodinámica propia de la estenosis permiten que la isquemia tisular no se manifieste hasta que la obstrucción supera el 70% de la luz del vaso [14].

La aterosclerosis es un proceso sistémico que afecta a los vasos de todo el organismo en mayor o menor medida, incluyendo los coronarios, cerebrales, viscerales y de las extremidades. A pesar de que la enfermedad arterial periférica engloba todos los territorios no coronarios, frecuentemente se utiliza este término para referirse a la arteriopatía de los miembros inferiores. En el presente estudio hablaremos únicamente de la enfermedad arterial de los miembros inferiores.

A nivel de los miembros inferiores, la aterosclerosis produce cambios en la macrocirculación que causan signos clínicos como la pérdida de pulso, disminución en su intensidad o soplo; y cambios en la microcirculación que producen síntomas debido a una disminución en el aporte de oxígeno a los tejidos. Aparece entonces la claudicación intermitente puesto que el músculo en ejercicio aumenta su demanda de oxígeno y ésta no puede ser satisfecha [15]. Si la situación progresa y el sistema capilar, por falta de presión y flujo, no puede garantizar el suministro de oxígeno y nutrientes a la célula, ésta es

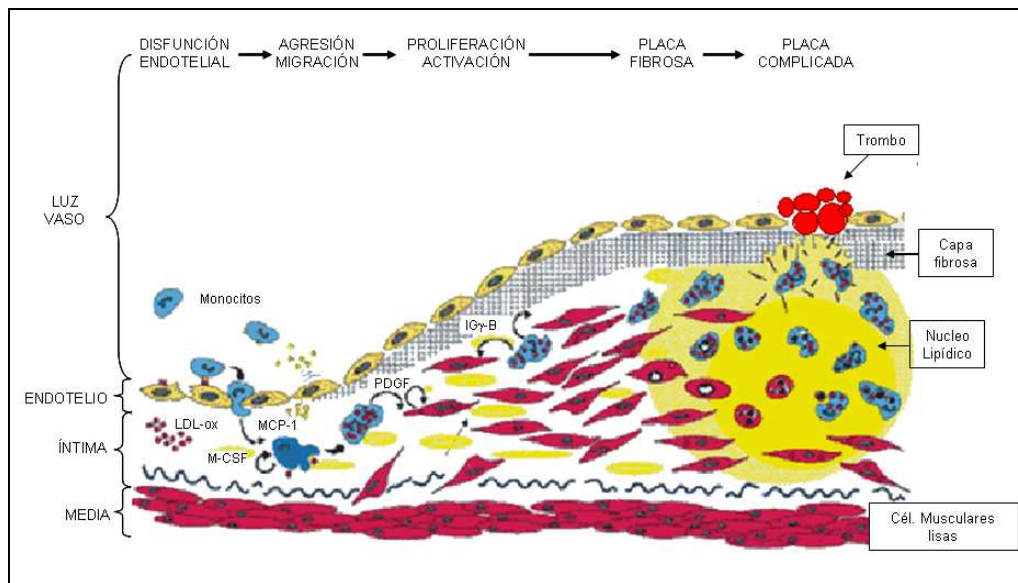
incapaz de mantener su metabolismo y muere, apareciendo la lesión isquémica.

3.2 ETIOPATOGENIA

La enfermedad arterial periférica se inicia en la juventud, progresa en la vida adulta y se expresa en la madurez. Es un proceso difuso que se caracteriza por el engrosamiento y rigidez de la pared arterial por acumulación de lípidos, tejido fibroso y reacción inflamatoria en el espacio subendotelial, que tiene como resultado las estenosis arteriales (principalmente en zonas con mayor rozamiento, como los puntos de bifurcación) y posteriormente la oclusión de las mismas [16].

Para entender la enfermedad oclusiva arterial hay que entender el mecanismo de formación de la placa aterosclerosa en el endotelio. El endotelio arterial es un epitelio plano que cubre la superficie interna de todo el árbol vascular. Sus funciones pasan por la modulación del tono vascular, la permeabilidad capilar, el flujo sanguíneo, la adhesión leucocitaria y la liberación de factores de crecimiento, pro- y anti-trombóticos, y sustancias vasoactivas. Se comporta como un verdadero órgano y responde a señales hemodinámicas y humorales mediante la producción de distintas sustancias. La disfunción endotelial se relaciona con el estrés mecánico (por la vaso-motilidad y por el rozamiento del flujo) y con la presencia de factores de riesgo vascular. Esta disfunción produce un aumento de adhesión leucocitaria, la liberación de factores de crecimiento, citoquinas y quimiotácticos de monocitos y plaquetas y un aumento de células musculares lisas y de matriz de tejido conectivo donde se incorpora el colesterol esterificado. Estos cambios se comportan como una reacción inflamatoria del endotelio e inician las sucesivas etapas que conducen a la lesión aterosclerosa [17-19]. (Figura 1)

Figura 1. Disfunción endotelial: estadios de formación de la placa arteriosclerosa.



La formación de la placa de ateroma provoca una disminución de flujo distal a la lesión. En la mayoría de los casos estas lesiones son asintomáticas hasta que la disminución en el diámetro de la luz es suficiente para disminuir el flujo distal de forma significativa. Según la ley de Pouseville $[V = (\pi \cdot \Delta P \cdot r^4) / (8 \cdot \eta \cdot L)]$ cuando el diámetro arterial se ha reducido en un 50% y el área de la sección del vaso un 75%, se produce una reducción marcada del flujo que suele ser significativa [20].

En la zona de la estenosis se produce un aumento de la velocidad del flujo (para compensar el volumen y mantener el caudal) creándose una turbulencia a la salida de la estenosis que se considera la causa principal de la caída de presión en el lecho distal [21] y el consecuente déficit de flujo. En el momento de realizar ejercicio, disminuyen las resistencias periféricas para aumentar el aporte de oxígeno a las células, pero cuando existen estenosis proximales ello no es posible, haciéndose aún más patente la disminución en la presión del flujo distal y apareciendo el dolor muscular que obliga al paciente a detenerse. Otras situaciones que conlleven un aumento del metabolismo celular en las zonas distales de la extremidad como el calor, la infección o la anemia pueden comportar también síntomas isquémicos por la imposibilidad de aumentar el flujo distal [20].

Hablamos de isquemia crítica cuando la reducción del flujo distal es tan grave que el paciente presenta dolor en reposo. En estos casos se ve amenazada la viabilidad celular por la imposibilidad de mantener las necesidades metabólicas mínimas del tejido, causando la muerte celular que se traduce en necrosis tisular y un elevado riesgo de pérdida de extremidad [22].

La presencia de una estenosis arterial favorecerá el desarrollo de circulación colateral como intento de suplir el déficit del aporte sanguíneo, y ello requerirá un tiempo prolongado. El equilibrio entre las necesidades metabólicas de los tejidos y el aporte sanguíneo, la velocidad de instauración de las lesiones arteriales y el posible desarrollo de colaterales compensatorias, definirá la fase clínica del paciente. Por otro lado, la sintomatología dependerá también del número de territorios afectados, pues aunque el efecto de estenosis en tándem no sea acumulativo, sí puede tener un efecto aditivo [23].

3.3 HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la arteriopatía de miembros inferiores depende de: a) el grado de deterioro arterial (nivel de las lesiones, grado, circulación colateral compensatoria); b) el nivel de actividad del individuo, puesto que un individuo sedentario puede no tener claudicación al no aumentar la demanda de oxígeno en los músculos de la pierna; y c) de la velocidad de instauración de las lesiones (un sujeto con un deterioro arterial de larga evolución puede tener un buen desarrollo de la circulación colateral disminuyendo por tanto la manifestación clínica). Podemos decir que la claudicación intermitente es un desajuste entre las necesidades metabólicas del músculo durante el esfuerzo y el aporte sanguíneo [24]. La mayoría de las veces los síntomas aparecen de forma gradual como consecuencia de una obliteración progresiva (síndrome de isquemia crónica), sin embargo, puede producirse una trombosis arterial en un lecho vascular dañado pudiendo producir isquemia aguda.

La isquemia crónica es un síndrome clínico cuyos síntomas principales son la claudicación intermitente y el dolor en reposo, y las dos variables más importantes para determinar su gravedad son las molestias subjetivas del paciente y la determinación objetiva del deterioro vascular (y su localización) mediante el IT/B [23]. Sin embargo, la evidencia existente sugiere que la progresión de la arteriopatía periférica es independiente de la presencia o no de síntomas [25], mientras que sí guarda relación con el valor del IT/B (véase capítulo 3.4.1.b) en el momento del diagnóstico [26].

Curiosamente, a pesar de la progresión anatomopatológica de la enfermedad, el curso clínico de la enfermedad arterial periférica (EAP) es benigno en la mayoría de los casos. Esto se debe principalmente al desarrollo de arterias colaterales que suplen funcionalmente la perfusión arterial, a la adaptación del músculo isquémico a las condiciones metabólicas, y a la modificación del paciente de su marcha potenciando el trabajo de los músculos no isquémicos.

Existen diferentes clasificaciones de la EAP en función de la fase clínica, pero la más utilizada es la de Fontaine [27]:

- Grado I: arteriopatía presente (IT/B<0.9) de manera asintomática.
- Grado II: claudicación (IIa >150metros; IIb <150metros)
- Grado III: dolor isquémico en reposo
- Grado IV: lesión trófica establecida

La presentación clínica inicial más frecuente es la claudicación, que se mantiene estable en el tiempo en el 70-80% de los casos. Sólo el 25% de los pacientes sufren progresión del estadio clínico, siendo más frecuente durante el primer año tras el diagnóstico (7-9% el 1º año y 2-3% anual posteriormente) [28,29]. Solamente un 5% de los pacientes progresa a isquemia crítica de la extremidad en los 5 años siguientes al diagnóstico, pudiendo requerir amputación de la misma (Figura 2). De hecho, estudios poblacionales como el de Basel o Framingham [10,30] publicaron un requerimiento de amputación mayor en menos del 2% de sujetos con EAP.

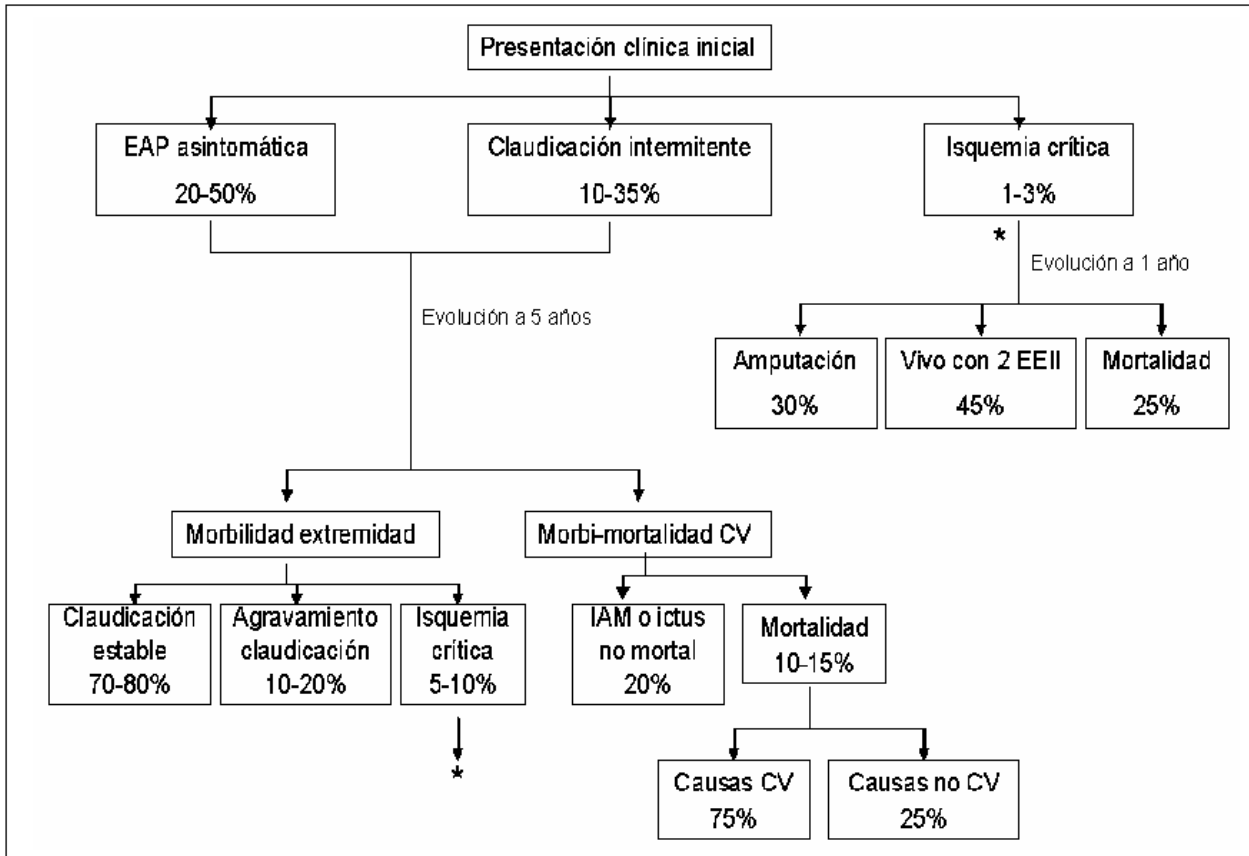
Los factores de riesgo de desarrollo de la enfermedad arterial periférica son los mismos que contribuyen a su progresión, sin embargo los cambios en el IT/B son el mejor predictor individual. Así, el riesgo de progresión a isquemia crítica en los pacientes con un IT/B basal <0.50 es el doble que el de los pacientes con IT/B >0.50 [31].

Cuando la lesión del lecho vascular es lo suficientemente severa, el dolor isquémico por falta de aporte sanguíneo a los tejidos aparece sin necesidad de ejercicio, entrando en la fase de dolor en reposo (Grado III de Fontaine). La escasez de nutrientes que llegan al tejido puede afectar a la viabilidad de este, produciendo necrosis celular y por lo tanto lesión trófica espontánea (Grado IV de Fontaine). La progresión de un estadio al siguiente no tiene por que ser ordenado, pues puede aparecer lesión trófica sin dolor en reposo (por afectación neuropática en un diabético, por ejemplo) o incluso en un paciente no claudicante (pues puede tratarse de un paciente completamente sedentario) [32].

Figura 2. Historia natural de la EAP

Modificada de: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol 2006;47(6):1239-312

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



La progresión de la EAP hacia dolor en reposo y/o gangrena isquémica puede ser gradual o debida a un empeoramiento brusco en la perfusión, causando entonces clínica de isquemia aguda de la extremidad. La trombosis local en un sustrato arterial previamente lesionado puede ser causa de isquemia de rápida instauración (isquemia aguda). La evolución crónica sin embargo, se debe a un engrosamiento de la placa de ateroma y/o a la aparición de nuevas placas.

3.4. DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, se referirán en primer lugar los métodos utilizados en la práctica clínica diaria (3.4.1) y posteriormente, los utilizados en los programas de salud poblacional y en estudios epidemiológicos como el que nos ocupa (3.4.2), pues en función de su objetivo, se exigirá a las pruebas diagnósticas determinadas características. En el primer caso, se buscará mayor especificidad, en el segundo sin embargo, es la sensibilidad la propiedad más importante de las pruebas utilizadas.

3.4.1. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

3.4.1.a. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En la mayoría de los pacientes con enfermedad arterial periférica, es suficiente con la evaluación clínica, anamnesis y exploración física para realizar el diagnóstico, estimar la gravedad, localizar el lugar de las lesiones y decidir el manejo terapéutico inicial y/o indicar tratamiento quirúrgico [33].

Los tres pilares de la exploración física, que conducen al diagnóstico, son:

- Inspección: Observar el aspecto de la extremidad puede dar información de la existencia de isquemia y de su gravedad. Se puede encontrar: cambios de coloración en la piel (palidez, cianosis, eritrosis) (puede haber variaciones con la posición), sequedad cutánea, engrosamiento ungueal, pérdida de vello, lesiones tróficas y/o úlceras, relleno capilar enlentecido y colapso venoso.
- Palpación: La parte más importante de la exploración es la palpación de pulsos. Deben explorarse los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios en ambas extremidades inferiores. La ausencia de alguno de ellos dirá si existe lesión arterial y a qué nivel, aunque hay que tener en cuenta que

una ausencia aislada de pulso pedio puede encontrarse hasta en un 10% de la población sana [34]. Aporta también información el hecho de la ausencia uni- o bilateral de los pulsos y la pérdida de alguno de ellos respecto a exploraciones anteriores, por ello es importante apuntar en todas las visitas los pulsos del paciente. La palpación además, da información sobre la temperatura cutánea, indicando isquemia severa cuando está disminuida.

- Auscultación: La auscultación de un soplo puede indicar una estenosis en la zona explorada y se debe a la turbulencia generada en la estenosis. Permite localizar la lesión y diferenciar entre estenosis y oclusión, aunque debe tenerse en cuenta que pueden encontrarse soplos también en las fístulas arterio-venosas, aneurismas o tumores vasculares.

3.4.1.b. DIAGNÓSTICO INSTRUMENTAL

Aunque la anamnesis y la exploración física permiten el diagnóstico inicial de la arteriopatía periférica, la necesidad de cuantificar su influencia hemodinámica, precisar su localización y extensión, valorar su progresión y realizar en algunos casos un diagnóstico diferencial, obliga a recurrir a métodos diagnósticos objetivos.

Se dispone de pruebas no invasivas (p.e. índice tobillo-brazo, presiones segmentarias, oscilometría, claudicometría, estudio de las curvas doppler) que permiten valorar el grado y la localización de la afectación, con las que se puede crear un plan terapéutico inicial. En caso de plantear un tratamiento quirúrgico, estas pueden ser complementadas con pruebas de imagen como el angioTC, la angioRM o de manera selectiva con técnicas invasivas como la arteriografía.

A continuación se describen los métodos diagnósticos más utilizados en la actualidad, sus beneficios y sus inconvenientes.

- Presiones segmentarias

Consiste en la medición de la presión sistólica de las extremidades inferiores (EEII) a diferentes niveles y compararla con la presión braquial. Puesto que se

colocan manguitos a diferentes niveles, permite localizar la lesión y su longitud. Se considera significativo un gradiente $\geq 20\text{mmHg}$. Tiene la ventaja de ser no invasiva y el inconveniente de que puede estar falsamente elevada por calcificación arterial [35,36].

- Análisis de la curva doppler (Doppler continuo)

Permite la estimación inicial de la localización y la gravedad de la enfermedad arterial periférica mediante el índice de pulsatilidad y el análisis de la morfología de la curva [37]. El índice de pulsatilidad se obtiene de la siguiente fórmula:

$$IP = (V_{\text{max}_{\text{sistólica}}} - V_{\text{min}_{\text{diastólica}}}) / V_{\text{media}}$$

En condiciones normales, este índice aumenta hacia los segmentos distales; sin embargo, decrece si hay una obstrucción arterial entre los dos puntos medidos. Esta disminución es, además, proporcional a la gravedad de la lesión arterial [38]. Este índice tiene como inconveniente su escaso valor cuando existen lesiones más proximales al territorio a valorar.

La morfología de la curva también varía en función de las lesiones: disminuirá su pendiente y su pico de velocidad máxima en caso de estenosis proximal a la lesión, perderá la fase diastólica y/o quedará aumentada por encima de la línea isoelectrica en caso de lesiones distales a la medición [39]. Tiene la ventaja de que puede ser utilizada en los pacientes cuyas presiones no son valorables por calcificación o con presiones normales en reposo.

- Índice tobillo/brazo

Por delante de todos los métodos enumerados en esta sección, el índice tobillo/brazo (IT/B) es la primera prueba diagnóstica a realizar, puesto que es un procedimiento no invasivo, objetivo y de fácil aplicación, cuya sensibilidad y especificidad ha sido ampliamente demostrada [40,41]. Del mismo modo que en otros estudios epidemiológicos previos, ha sido la prueba utilizada en éste como método diagnóstico, por ello va a ser explicado con mayor detalle:

- Índice tobillo-brazo: Definición

Es el cociente, para cada uno de los miembros inferiores, entre la la presión sistólica tomada con el manguito del esfigmomanómetro en el tobillo (lo más distal posible) e insonando con el doppler continuo en la arteria pedia y

tibial posterior (se reserva la peronea para casos de ausencia de flujo en las anteriores) y la presión sistólica braquial (la media de la obtenida en ambas arterias humerales). Se realiza con el paciente en decúbito supino y tras 10 minutos de reposo. [42-44]. De esta manera se obtienen cuatro valores (dos por pierna, pedia y tibial posterior) para cada paciente, aunque en cada extremidad inferior se toma como referencia clínica (no necesariamente en estudios epidemiológicos) el valor más alto de las dos mediciones, pues se acepta que el arco plantar comunica ambas arterias (Figura 3). Se acepta como patológico un IT/B <0.9, siendo lo normal en individuos sanos alrededor de 1.1 [45], con una sensibilidad y especificidad de 95 y 100% respectivamente, para estenosis arteriales >50% [46,47].

- Índice tobillo/brazo: Características y aplicaciones

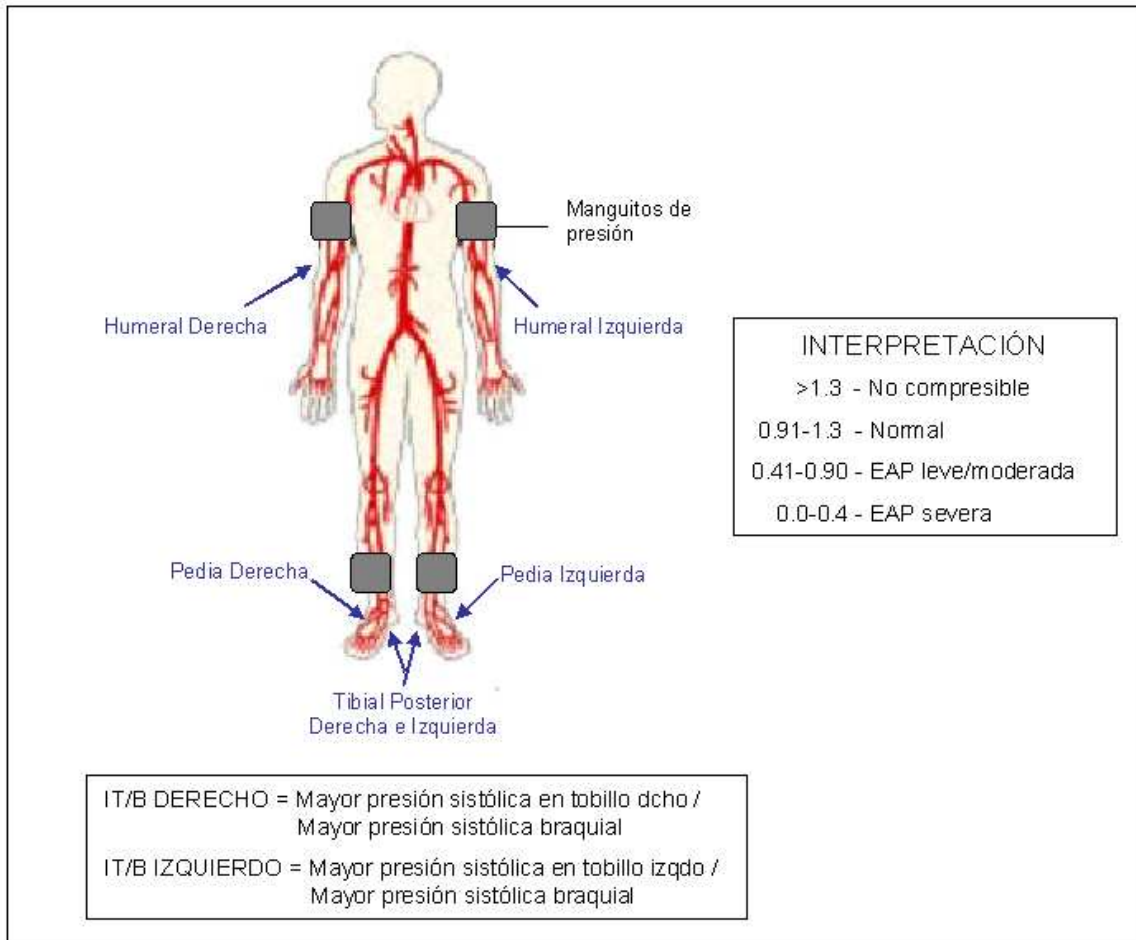
Es una importante herramienta para el cirujano vascular, puesto que es útil no sólo en el diagnóstico, sino también en el pronóstico en función de su valor inicial [48]. Tiene además, la ventaja de ser fácilmente aplicable, reproducible y no invasivo; por ello se ha convertido en la primera prueba a realizar (tras la exploración física) en el estudio de la arteriopatía de extremidades inferiores. Si bien requiere entrenamiento, la variabilidad inter e intraobservador es <0.15, con un intervalo de confianza del 95% [43].

El IT/B presenta una importante relación con el estado funcional de la enfermedad arterial periférica, permite realizar el diagnóstico en pacientes asintomáticos (debido por ejemplo a una vida sedentaria), y el diagnóstico diferencial con otras causas de claudicación.

El valor del IT/B se relaciona también con el grado clínico, siendo un IT/B <0.4 indicativo de isquemia severa (grados III o IV de Fontaine) [44], y con el número de territorios afectados: el 95% de los pacientes con IT/B <0.5 presentan 2 o más territorios afectados [42]

Por otro lado, la poca variabilidad del IT/B en el tiempo hace que sea posible la valoración de la progresión de la enfermedad arterial periférica [49] y la efectividad y permeabilidad de las técnicas de revascularización practicadas [43].

Figura 3. Cálculo del índice tobillo / brazo [47].



Otro punto importante es el hecho de que el IT/B se ha establecido como marcador de riesgo cardiovascular. Un meta-análisis publicado en el 2006 que incluía más de 40.000 pacientes del norte de Europa y Estados Unidos principalmente, observó un aumento de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, de enfermedad coronaria y de ictus, en los pacientes con un IT/B <0.9 [50]. Además, esta relación ha demostrado ser proporcional, siendo mayor el riesgo a menor valor del IT/B [51]. En este sentido, se ha valorado la posibilidad de combinar el valor del IT/B al ya conocido score de riesgo coronario de Framingham para mejorar la capacidad predictiva de éste [52].

El diagnóstico de la enfermedad arterial periférica mediante el IT/B se encuentra limitado cuando éste está elevado por encima de lo normal, mostrando ausencia de compresibilidad arterial, generalmente debido a calcificación. En estos casos es necesario otro método diagnóstico (como p.e.

el índice dedo/brazo). En general se considera un IT/B no compresible y por tanto no valorable, cuando es, según los estudios y de manera bastante arbitraria, >1.3 ó >1.4 [53-56]. Los pacientes con elevación del IT/B por encima de los valores normales han sido frecuentemente excluidos de los estudios que relacionan el valor del IT/B con la mortalidad u otros eventos. Los escasos análisis que incluyen a los sujetos con IT/B incompresibles han sido contradictorios y aun no está bien definido el papel de la calcificación arterial en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

- Claudicometría

Consiste en realizar los IT/B al paciente de manera basal y tras realizar un ejercicio de 5 minutos o hasta que el paciente aguante. Se debe registrar la duración e intensidad del ejercicio y el momento de la aparición del dolor. Posteriormente se repiten las mediciones cada minuto hasta recuperar los valores basales [57]. Son datos importantes la disminución respecto al valor basal, la distancia máxima realizada y la velocidad de recuperación al valor previo al ejercicio. En individuos sanos, el ejercicio disminuye las resistencias periféricas por lo que el IT/B aumenta o se mantiene; por el contrario, en individuos con enfermedad arterial periférica el gradiente de presiones pre- y post- lesión aumenta, por lo que el IT/B disminuye. La velocidad de recuperación también da idea de la gravedad [44].

Esta prueba aporta una valoración objetiva de la significación funcional de la enfermedad arterial periférica y del grado de limitación del paciente, permite realizar el diagnóstico diferencial de la claudicación vascular con otras patologías y es de utilidad en pacientes con sospecha de enfermedad arterial periférica y valores normales de IT/B.

- PRUEBAS DE IMAGEN

.. Eco-Doppler

La ecografía-doppler es una técnica no invasiva útil para el diagnóstico de estenosis, su grado y localización. Da una imagen directa de los vasos, pero la información de mayor interés se obtiene mediante el análisis hemodinámico del flujo mediante la función doppler [58], que se basa en el cálculo de las velocidades a través del cambio de frecuencia entre los ecos emitidos y

recibidos (efecto doppler). La sensibilidad y especificidad para el eco-doppler color es de 93% y 95% respectivamente [59].

Los criterios cuantitativos utilizados son: la velocidad pico sistólica (VPS), el ratio de velocidad máxima entre la zona pre-, intra- y post-estenosis, la detección de turbulencias y la preservación de la pulsatilidad [60]. Un ratio >2 se relaciona con estenosis>50%, si bien cada laboratorio vascular debe validar sus resultados.

Tiene como inconvenientes el hecho de ser explorador dependiente y la disminución de la sensibilidad en caso de calcificación arterial y/o con estenosis proximales a la zona estudiada [58].

-- Angio-Resonancia

La angioRM aporta imágenes de manera similar a la eco-doppler para la localización y grado de estenosis. Puede obtenerse imagen en 3D del árbol arterial, que puede reforzarse con el uso de gadolinio. Un meta-análisis que comparó la angioRM con la arteriografía mostró una sensibilidad y especificidad del 90 al 100% en ambos casos, para la detección de estenosis >50% que aumentaba además, con el uso del gadolinio [61].

La tendencia a sobreestimar las lesiones es una de sus limitaciones. Otra es que los objetos metálicos (clips, stents...) artefactan la imagen simulando obstrucciones.

Para la exploración de troncos distales existe controversia, pues puede no ser valorable en caso de una mala técnica, movilización del paciente durante la exploración o contaminación venosa de la imagen [36].

-- AngioTC

El angioTAC permite también la correcta localización y gradación de las estenosis. Requiere aplicación de radiación ionizante en dosis similar a la arteriografía convencional [62], aunque a diferencia de ésta la inyección de contraste es endovenosa.

Pueden realizarse imágenes en 3D y rotarse para obtener imágenes oblicuas [63]. Su sensibilidad y especificidad para detectar oclusiones es de 94% y 100%, aunque son algo más bajas para la detección de estenosis [64]. La

mejoría del aparataje, con mayor número de coronas, ha mejorado la calidad de las imágenes obtenidas.

Una ventaja sobre la angioRM es que se artefacta en menor medida por elementos metálicos. Sin embargo, puede ser difícil la valoración de los vasos muy calcificados. Su ventaja en comparación con la arteriografía es que permite valorar los tejidos adyacentes, por lo que pueden diagnosticarse compresiones del vaso, atrapamiento o quistes adventiciales [65].

.. Arteriografía

Sigue siendo el *gold standard* para la visualización del árbol arterial y su patología, aunque los avances en RM y ecografía han permitido que no se tenga que realizar en todos los casos, pues se trata de una prueba invasiva. La angiografía con sustracción digital permite una mayor definición del árbol arterial. Además, la angiografía rotacional permite realizar imágenes en 3D obteniendo una mayor correlación con el grado de estenosis en territorios como el carotídeo [66].

La arteriografía es actualmente el estudio preoperatorio más utilizado, ya que permite una visualización completa de todo el territorio vascular afectado, establece el *inflow / outflow* y las características morfológicas de la lesión. De esta manera permite una buena planificación de la cirugía o del tratamiento endovascular, aunque si fuera necesario, también puede utilizarse intraoperatoriamente a diferencia de las otras pruebas diagnósticas en que resulta más complejo.

Tiene el inconveniente de ser una prueba invasiva con riesgo de disección, perforación o embolización yatrógena. Además, la punción arterial directa representa riesgo de hemorragia, infección o lesión vascular. También existe riesgo del 0.1% de reacción adversa severa al contraste [67,68] o nefrotoxicidad por el mismo, por lo que los pacientes deben estar bien hidratados para realizar la prueba (el tratamiento previo con N-acetilcisteína también puede disminuir la nefrotoxicidad [69]). Afortunadamente, la variedad de catéteres disponibles permite la liberación selectiva y minimizada de contraste únicamente en la zona a explorar.

3.4.2. MÉTODOS DE CRIBADO

Como puede verse, el IT/B es una prueba sencilla, de bajo coste, reproducible y fácil de interpretar, que puede ser utilizada no sólo para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica sino también para valorar la gravedad del proceso y estratificar el riesgo cardiovascular, por lo que podría satisfacer el interés por identificar marcadores precoces de riesgo cardiovascular en la población general. De hecho, el Consenso TransAtlántico de sociedades (*TASC -Trans-Atlantic interSocieties Consensus-*) recomienda realizar *screening* mediante IT/B a todos los pacientes entre 50 y 69 años con factores de riesgo CV y a los mayores de 70 años independientemente de sus factores de riesgo [29].

Pero, ¿qué características debe tener una prueba diagnóstica para ser utilizada como método de cribado?, y ¿qué métodos de detección de enfermedad arterial periférica han sido utilizados en estudios previos?

3.4.2.a. CARACTERÍSTICAS DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO:

Para plantear el cribado de una enfermedad determinada, esta debe presentar una fase asintomática en la que pueda ser detectada y que exista un tratamiento eficaz en esta fase que disminuya la progresión a fases sintomáticas y no presente mayor riesgo que su aplicación en fases posteriores.

Las pruebas de detección en fases asintomáticas, deben cumplir una serie de características para poder ser utilizadas como sistema de cribado:

- 1) Validez para detectar la enfermedad y sensibilidad elevada para detectar todos los casos, sin ser tan importante su especificidad, pues luego podrá ser confirmado el diagnóstico con pruebas más específicas,
- 2) fácilmente realizable, pues un procedimiento complejo no sería aplicable a la población general o subgrupos numerosos de ésta,
- 3) inocua, puesto que en caso contrario no estaría justificado aplicarla para estudiar una enfermedad que no ha sido confirmada,

- 4) - bajo coste, ya que la finalidad del cribado de enfermedades es poder tratarlas en fases iniciales y disminuir así su impacto socio-económico, mejorando la eficiencia de los recursos aplicados.

Como se ha visto, el IT/B cumple con estas características, pudiendo ser utilizado como método de cribado en la población general o en subgrupos de riesgo.

3.4.2.b. MÉTODOS DE DETECCIÓN UTILIZADOS EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS PREVIOS

Los estudios poblacionales realizados con anterioridad han utilizado como método de detección de arteriopatía periférica: la oscilometría, el IT/B y los cuestionarios de claudicación.

Los cuestionarios más frecuentemente utilizados con este fin son el de *WHO-Rose* y *Edinburgh* [70]. El mayor inconveniente de ellos es que a pesar de ser cuestionarios bien dirigidos a la claudicación de causa vascular, sólo identifican a los sujetos sintomáticos, por lo que pueden ser utilizados para estudios epidemiológicos de enfermedad arterial periférica sintomática, pero no pueden proporcionar datos de enfermedad arterial periférica en general ni ser utilizados como método de cribado. Otro inconveniente es su discreta especificidad, pues pueden resultar falsos positivos los sujetos claudicantes por otra etiología. Sin embargo, el diagnóstico mediante cuestionario fue utilizado en estudios tan importantes como el de Framingham [8] o el *Edinburgh Artery Study* [9].

El *Basel Study* [10], publicado en 1985, utilizó la oscilometría, además de la palpación de pulsos y un cuestionario de claudicación, como método diagnóstico. Aportó de esta manera datos de arteriopatía periférica asintomática. Sin embargo, a pesar de ser la oscilometría una prueba eficaz y coste efectiva, ha sido sustituida progresivamente por otras que ofrecen una valoración más cuantitativa y mejor localización anatómica de la enfermedad arterial [36].

Finalmente, los últimos estudios poblacionales en relación a la incidencia de enfermedad arterial periférica (*Edinburgh y Limburg Studies* [9,11]), han escogido el IT/B como método diagnóstico. Este es como se ha comentado un método eficaz, fácilmente aplicable y reproducible, que detecta tanto a sujetos sintomáticos como asintomáticos además de diferenciar claramente otras etiologías de claudicación. Requiere un aprendizaje previo pero no presenta variabilidad inter-observador si se realiza de manera adecuada.

3.5. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La enfermedad arterial periférica afecta a una gran proporción de población adulta de todo el mundo. Más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa [71] la padecen, con un 12% de afectación en la población adulta de EEUU [72].

Estudios poblacionales de nuestro ámbito muestran sin embargo una prevalencia del 4.5% en la población entre 35 y 79 años, siendo sintomáticos únicamente un 0.62% [73]. La prevalencia de la EAP se ha valorado mediante estudios epidemiológicos que han utilizado como marcadores de EAP la claudicación intermitente para la arteriopatía sintomática, y la disminución del IT/B en el caso de la asintomática. La prevalencia de la arteriopatía depende de, entre otros factores, la edad de la población estudiada [74], siendo del orden del 3-10% en la población general, pero de hasta el 15-20% en la población mayor de 70 años [75,76].

Con la utilización del IT/B como método diagnóstico, varios estudios han examinado pacientes con EAP sintomática y asintomática. La relación entre la prevalencia de ambos grupos es de 1:3 a 1:4 respectivamente, siendo este cociente independiente de la edad [77].

En cuanto a la asociación con el sexo, inicialmente se manifiesta una prevalencia mayor en varones. Sin embargo, ésta aumenta en mujeres a partir de la menopausia hasta hacerse similar a la de los varones. Estas diferencias se atribuyen a las diferencias anatómicas y hormonales, por lo que la terapia hormonal sustitutiva se ha considerado como un método preventivo de progresión de la enfermedad [78].

El primer estudio que valoró la prevalencia de la EAP en la población general fue el estudio Framingham [30]. Valoró la existencia de EAP sintomática en una cohorte de más de 5000 sujetos mediante el cuestionario de Rose para claudicación intermitente. Además, mediante exámenes estandarizados de los sujetos cada 2 años evaluó la incidencia, la cual aumentaba en respuesta a la exposición a los factores de riesgo clásicos. La

incidencia anual fue edad-dependiente y resultó de 61/10.000 hombres y 54/10.000 mujeres entre 65 y 74 años [8].

El estudio de Criqui et al. [79] evaluó la prevalencia de EAP mediante el cuestionario de Rose, las curvas de velocidad del pulso y los IT/B. De ésta manera detectaba la enfermedad en su forma sintomática y asintomática, encontrando que la utilización aislada del cuestionario de Rose infraestimaba la presencia de EAP, presentando muy baja sensibilidad por no detectar los casos de EAP asintomática. Basándose en los hallazgos del IT/B encontraron en su población de estudio una prevalencia del 8.3% en los sujetos >60 años [80].

En Estados Unidos, el PARTNERS, un amplio estudio transversal de casi 7000 sujetos de 350 consultas de atención primaria pertenecientes a 25 poblaciones diferentes, evaluó mediante IT/B a los sujetos mayores de 70 años y a los de entre 50 y 69 años que fueran fumadores y/o diabéticos. En 2001 se publicó una prevalencia del 29%, de los que más de la mitad (16% del total) presentaban también arteriopatía a otros niveles [81]. En el *Edinburgh Artery Study* sin embargo, se utilizó un cuestionario de claudicación en sujetos de entre 55 y 74 años encontrando una prevalencia de claudicación del 4.5% [82], bastante menor que en el PARTNERS, posiblemente debido a la diferente distribución de factores de riesgo en las dos poblaciones.

Como puede verse, los estudios publicados muestran una prevalencia de EAP del orden del 3-10% llegando a un 20-30% en sujetos mayores de 70 años [75,76]. Sin embargo, aunque se podría hablar de numerosos estudios de prevalencia realizados en diferentes poblaciones, pocos son los que han realizado un seguimiento de la población a estudio para aportar datos de **incidencia**. Tras una búsqueda estructurada y exhaustiva en MEDLINE, sólo han sido localizados 5 estudios con datos de incidencia de EAP, de los cuales 3 valoran la EAP sintomática y asintomática mediante métodos objetivos, pues los dos restantes se basan únicamente en cuestionarios de claudicación. A continuación se describen estos estudios prospectivos, cuyas características principales se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudios epidemiológicos con datos de incidencia de enfermedad arterial periférica publicados previamente. La incidencia se muestra en casos/1000 habitantes-año en varones de 55 a 64 años en todos los estudios para poder ser comparados.

Estudio (Año de publicación)	Población	Tamaño muestral	Valoración EAP	Incidencia (Casos/1000 habitantes-año en varones de 55 a 64 años)
Framingham Study (1997)	Población 29 a 62 años	5209	Clínica de claudicación	5.3
Limburg Study (2001)	Sujetos de 18 centros de atención primaria (40-78 años)	26620	IT/B y test de claudicación (Sintom. y asintom.)	17.8
Edinburgh Study (1996)	Sujetos de 10 centros de atención primaria (55-74 años)	1592	IT/B y test de claudicación (Sintom. y asintom.)	15.5
Quebec Study (1991)	Varones de 35 a 64 años	4570	Clínica de claudicación	7.0
Basel (1985)	Trabajadores sanos de 35 a 65 años	2630	Oscilometría (Sintom. y asintom.)	10.8

El seguimiento bianual de la cohorte de Framingham permitió el cálculo de la incidencia de EAP sintomática, ya que el método diagnóstico era un cuestionario de claudicación (*Rose questionnaire*). La incidencia publicada fue de 2.1-2.5% cada 4 años para varones de entre 55 y 74 años [8].

El *Edinburgh Artery Study* reunió a más de 1500 sujetos de entre 55 y 74 años de 10 centros de atención general a final de la década de los 80 y realizó un seguimiento de 5 años. Los métodos diagnósticos fueron un cuestionario de claudicación y el IT/B. La incidencia de claudicación a 5 años fue del 3.2% (8.7% para el subgrupo de varones), lo que representa un 15.5/1000 anual [9,79].

El *Limburg Study* publicó una incidencia de 17.8/1000 personas-año, muy similar a la del estudio de Edimburgo, pero no comparable a la incidencia aportada por el de Framingham por referirse éste último sólo a los pacientes sintomáticos [11].

El estudio realizado en Quebec y publicado en 1991, valoró a más de 4500 varones de entre 35 y 64 años mediante un cuestionario de claudicación y

realizó un seguimiento de 12 años, obteniendo una incidencia anual de 4.1 casos de claudicación /1000 (7.0 para mayores de 55 años) [12].

El *Basel Study* fue realizado en Suiza en varones de entre 35 y 65 años evaluados mediante oscilometría. La incidencia menor (10.8/1000 de EAP anual en varones de entre 55 y 74 años) que en el *Limburg* o el *Edinburgh Studies* es probablemente debida al hecho de que su población de referencia fueron trabajadores sanos y al método diagnóstico de EAP en sí [10].

3.6. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

Son factores de riesgo vascular aquellos en los que se ha demostrado, mediante estudios controlados y prospectivos, asociación independiente con la aparición o progresión de arteriopatía a diferentes niveles. En la mayoría de los casos, la evaluación de esta asociación se realizó hace algunas décadas, por ello se habla de factores de riesgo clásicos. La magnitud de su influencia en el desarrollo de EAP queda resumida en las figuras 4 y 5.

Figura 4. Límites aproximados de las Odds Ratios para los factores de riesgo de la EAP [77].

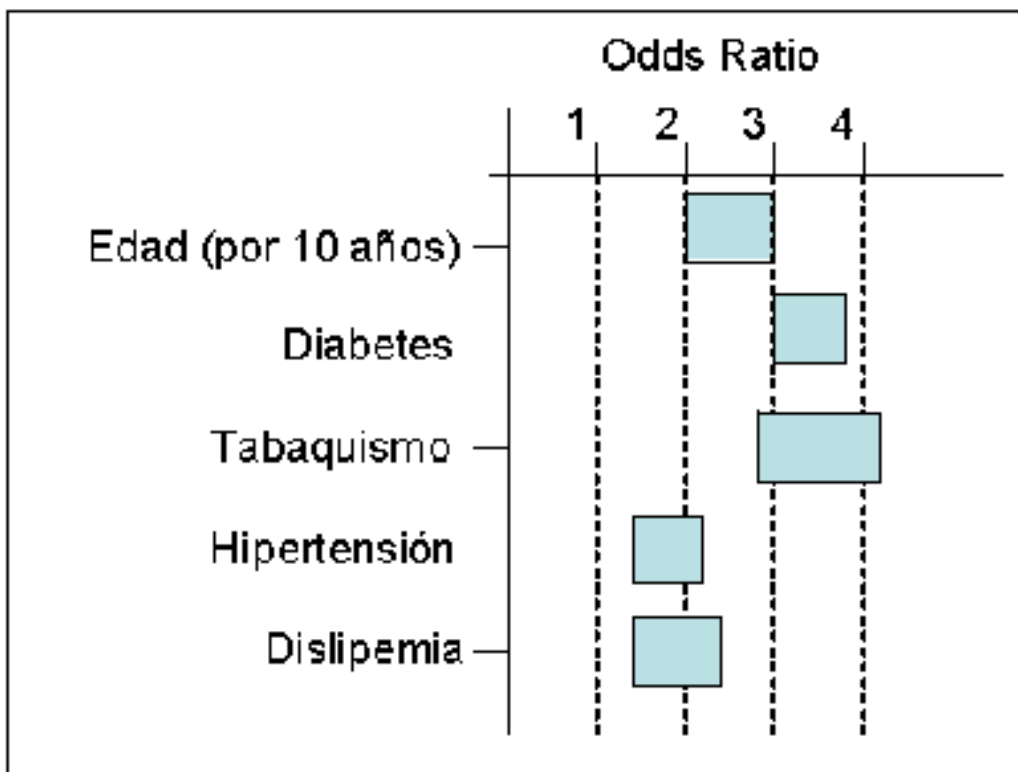
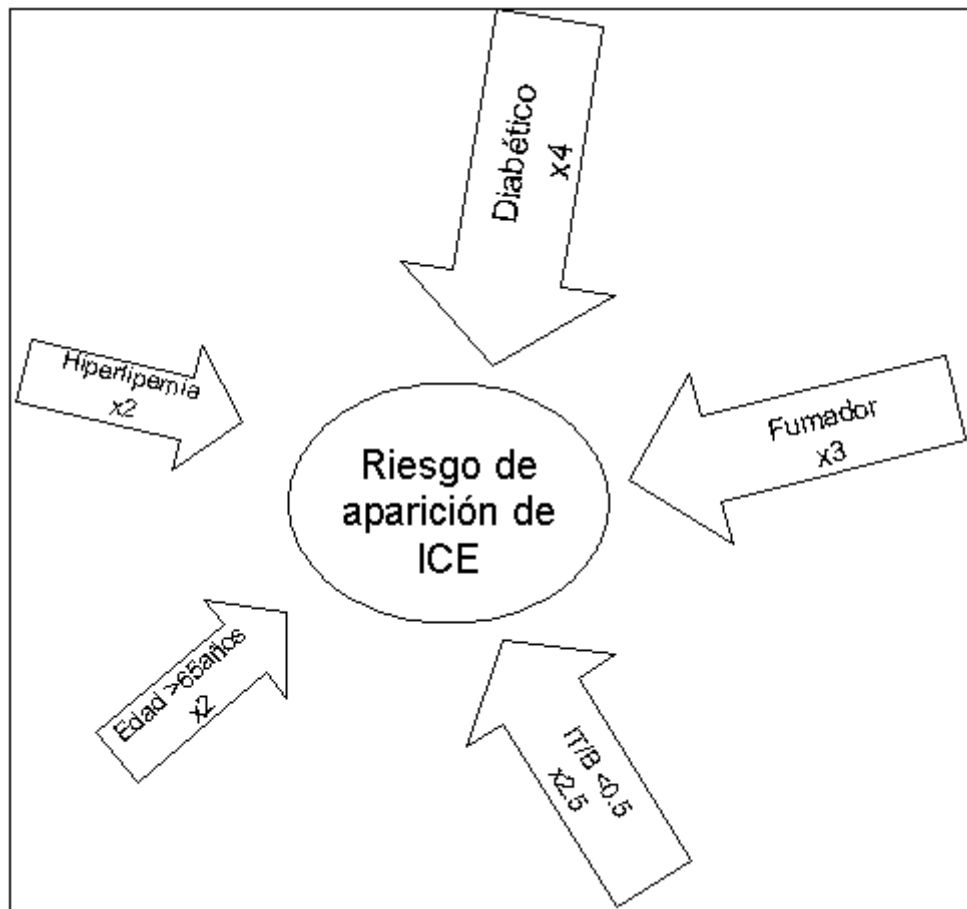


Figura 5. Magnitud aproximada del aumento de riesgo de desarrollo de isquemia crítica de extremidad (ICE) para los factores de riesgo clásicos [77].

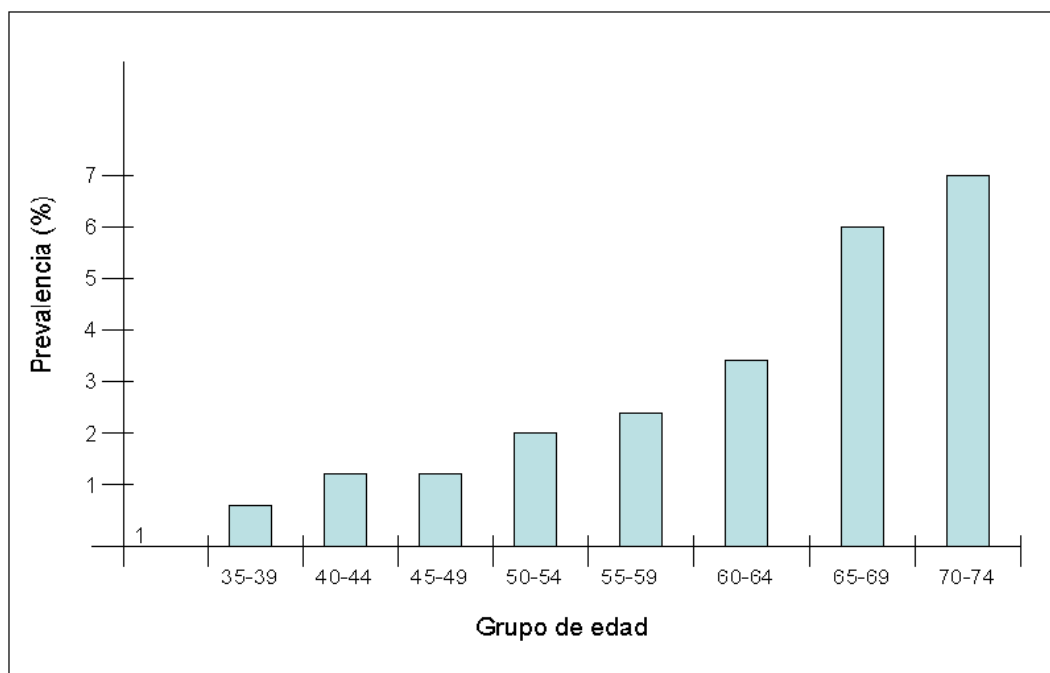


FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

- Edad

Todos los estudios de base poblacional que evalúan la prevalencia de la EAP observan un notable aumento tanto de ésta como de la incidencia a medida que avanza la edad [75,76,79], siendo considerablemente mayor a partir de los 65-70 años como puede verse en la figura 6.

Figura 6. Prevalencia media ponderada de EAP sintomática (claudicación) en estudios de amplia base poblacional. Modificada de *TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II)*.



- Sexo

Los estudios de prevalencia muestran una proporción ligeramente mayor en los hombres, con un cociente entre el 1:1 hasta el 3:1 en algunas series [9,10]. Esta proporción es más marcada para edades tempranas, va disminuyendo a partir de la menopausia femenina y se iguala hacia el final de la vida [78].

- Raza

En EEUU el *National Health and Nutrition Study* encontró una prevalencia de EAP en los negros no latinoamericanos del 7.8% frente a un 4.4% en blancos, siendo esta diferencia confirmada en estudio GENOA [83]. Esta diferencia no se explicaba por una diferencia en la prevalencia de factores de riesgo clásicos de la aterosclerosis.

- Tabaquismo

Hace ya casi un siglo que se describió la mayor frecuencia de claudicación entre los individuos fumadores. Se ha estimado que hasta la mitad de los casos

de EAP puede ser debida al tabaco [84]. La asociación de éste con la arteriopatía de miembros inferiores es de 2 a 3 veces más marcada que con la coronariopatía [85]. El riesgo relativo de EAP está alrededor del 4 para los sujetos con hábito tabáquico, sin ser tan elevado en el caso de los exfumadores [82,86]. Más del 80% de los individuos con EAP son fumadores en el momento del diagnóstico [87]. Además, la claudicación en los fumadores se desarrolla en una edad más temprana que en los no fumadores y su gravedad tiene relación con el número acumulado de cigarrillos consumidos [88,89]. La asociación no sólo es dosis-dependiente, sino que se relaciona también con la edad de inicio del tabaquismo [90].

- Diabetes Mellitus

La diabetes aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de padecer EAP [91] y la padecen del 12% al 20% de los sujetos con EAP [75]. La probabilidad de presentar EAP aumenta hasta un 26% por cada 1% de aumento en la HbA_{1c} [92]. Además en los diabéticos la arteriopatía se comporta de manera más agresiva, con afectación precoz de grandes vasos y con mayor requerimiento de amputaciones (de 7 a 15 veces más frecuentes [93]), ya que la neuropatía distal y una resistencia a la infección disminuida, contribuyen a la presencia de lesiones tróficas distales. La asociación entre EAP y diabetes es proporcional a la gravedad y duración de la diabetes [94], por lo que es de gran importancia en estos sujetos el estricto control de la glicemias. En base a estos datos, la American Diabetes Association recomienda un examen mediante IT/B cada 5 años a todos los sujetos con diabetes [95].

- Hipertensión arterial

La asociación de la hipertensión con la EAP resulta difícil de estudiar puesto que no está claro si la hipertensión puede causar arteriopatía por si misma o si es la arteriopatía la que causa la hipertensión. Si bien algunos estudios hospitalarios así como poblacionales muestran mayor tensión arterial sistólica en sujetos con arteriopatía, esta asociación debe ser más débil que en el caso de la diabetes o el tabaco, puesto que no todos estudios la ponen de manifiesto [96]. En el *Framingham Study*, el riesgo relativo de claudicación para los

hipertensos fue de 2.5 a 4 veces mayor, siendo el riesgo proporcional a las cifras tensionales [8,86].

- Dislipemia

Se ha encontrado asociación entre EAP y elevación de niveles séricos de colesterol total, colesterol-LDL y disminución de colesterol-HDL [97]. En el estudio Framingham, el mejor predictor de EAP resultó el cociente colesterol total/Col-HDL. Existe también evidencia de que el tratamiento de la hiperlipidemia reduce la incidencia y la progresión de la arteriopatía [8,98]. En el caso de los triglicéridos, a pesar de que su elevación se ha relacionado con la EAP en estudios hospitalarios, no está claro que la asociación se mantenga tras ajustar por otros factores lipídicos [86,99]. Los niveles de lipoproteína (a) también se han sugerido como factor de riesgo independiente para la EAP.

- Hiperhomocisteinemia

A pesar de que el mecanismo por el cual los niveles aumentados de homocisteína aumentan el riesgo de EAP no está bien definido, algunos estudios concluyen la existencia de esta asociación [100] basándose en que la hiperhomocisteinemia es mucho más frecuente en pacientes jóvenes con EAP que en la población general (30% vs 1%). El *European Concerted Action Project* estimó que niveles de homocisteína por encima del percentil 80 duplicaban el riesgo de arteriopatía [101]. Sin embargo, no se ha demostrado que las terapias para disminuir dichos niveles modifiquen el riesgo de EAP asociado. Por ello, aunque se ha querido tener presente este factor en el presente apartado, existe controversia al respecto y no puede considerarse un factor de riesgo clásico.

3.7. ASOCIACIÓN DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON OTRAS FORMAS DE ARTERIOPATÍA

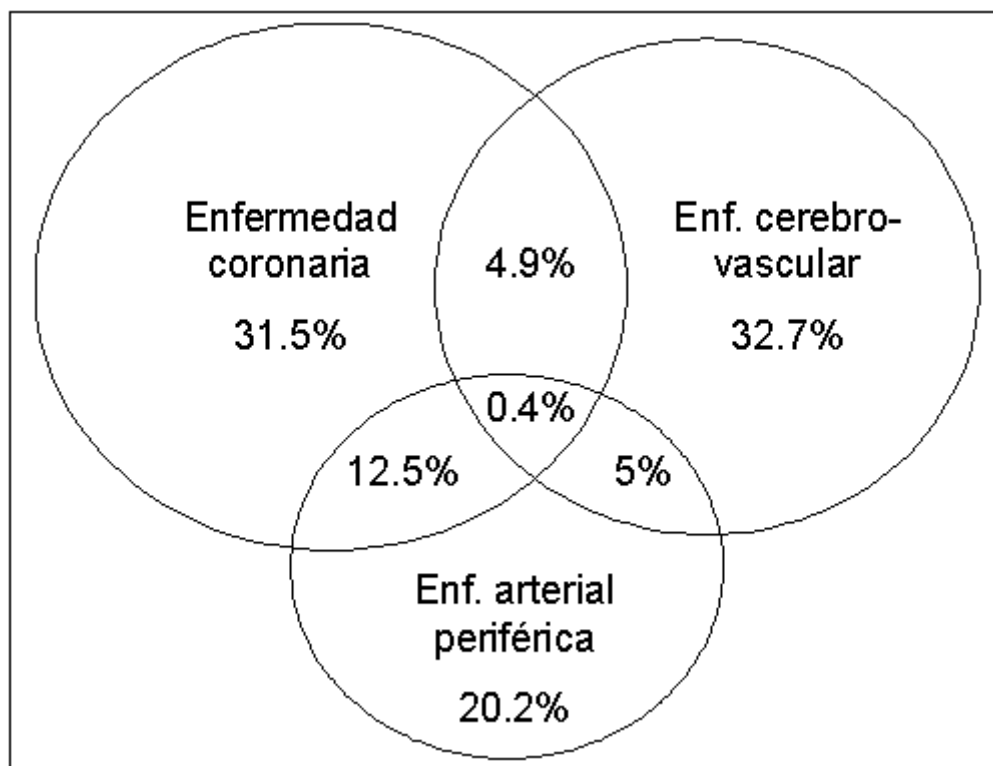
La enfermedad arterial de los miembros inferiores, la enfermedad cerebro-vascular, reno-vascular, arterial mesentérica y coronaria, son todas ellas manifestaciones a diferentes niveles de un mismo proceso, la aterosclerosis. Podemos decir que ésta es una enfermedad sistémica con consecuencias en diferentes territorios, lo que podría explicar que la EAP sintomática o asintomática sea un indicador de riesgo de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebro-vascular. La asociación de estas 3 enfermedades ha sido claramente establecida en diferentes estudios poblacionales como el de Malmö [102], el *CAPRIE* [103], el *Edinburgh Artery Study* [82] o el *REACH* [104] entre otros. Puede verse su coexistencia en la población en la figura 7.

- EAP y riesgo coronario

En 1992 se publicó por primera vez un aumento de la mortalidad cardiovascular en los sujetos con EAP. Fue un estudio con 565 sujetos seguidos durante 10 años que mostró un aumento de riesgo de 6 veces [4]. Posteriormente esta asociación fue confirmada por otros grupos como el *Cardiovascular Health Study* donde se asoció la EAP a angina, infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y mortalidad global [105]. En el estudio PARTNERS, un estudio de prevalencia poblacional realizado en EEUU, el 13% de los sujetos presentaba un IT/B <0.9 sin enfermedad coronaria o cerebro-vascular, un 16% presentaba un IT/B <0.9 y enfermedad coronaria o cerebro-vascular, y un 24% presentaba IT/B normales pero enfermedad coronaria o cerebro-vascular [81].

La bibliografía disponible al respecto ha demostrado que la prevalencia de la coronariopatía entre los sujetos con EAP, ya sea sintomática o asintomática, es entre 2 y 4 veces mayor que en individuos sanos [9,102]. De hecho, entre los sujetos con EAP es más frecuente sufrir un evento coronario que una progresión de enfermedad vascular de extremidades inferiores [106].

Figura 7. Solapamiento entre los diferentes territorios de afectación de la enfermedad arterial (Datos del registro FRENA, publicado en: Monreal M et al. Clinical outcome in patients with peripheral arterial disease. results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med* 2008;3:192-7)



Este aumento de riesgo coronario se mantiene en los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardíaca arterial pero con IT/B disminuidos [107] y se comporta como un factor de riesgo independiente tras ajustar por otros factores de riesgo vascular y posibles variables confusoras. Newman et al. establecieron además, que el riesgo coronario aumentaba de manera proporcional a la disminución del IT/B [105]. Del mismo modo, el grado de enfermedad coronaria valorado mediante angiografía o calcificación radiológica coronaria se relaciona con la disminución del IT/B [77].

Por otro lado, la enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes con EAP, llegando a representar del 40 al 60% de los casos [108].

El hecho de que la asociación entre la EAP y la cardiopatía isquémica sea significativa implica que algo tan accesible como el IT/B puede ayudar a

identificar individuos asintomáticos con riesgo de enfermedad coronaria aumentado y por lo tanto con mayor morbi-mortalidad.

- EAP y riesgo cerebro-vascular

La asociación de la EAP con la enfermedad cerebro-vascular parece más débil que la que muestra con la enfermedad coronaria. De hecho, esta asociación se ha puesto de manifiesto en algunos estudios como el de Honolulu o el de Framingham [109,110], pero no ha llegado a ser estadísticamente significativa en otros como el *ARIC Study* o el *Rotterdam Study* [105,111]. En el estudio REACH, de los pacientes que presentaban EAP sintomática, un 4.7% presentaban enfermedad coronaria concomitante y sólo el 1.2% presentaban enfermedad cerebro-vascular [112].

Sin embargo, los datos del *Edinburgh Artery Study* evidenciaron el doble de riesgo de ictus en los sujetos con IT/B disminuido [113], y lo mismo se observó en los sujetos octogenarios del estudio de Framingham [110]. De manera congruente con los anteriores, la incidencia de ictus durante 6 años de seguimiento en el *Cardiovascular Heart Study* fue de 21/1000 habitantes con IT/B patológico frente a 9/1000 habitantes con IT/B normal [105].

Desde otra perspectiva, otros estudios han demostrado esta relación entre la EAP y la enfermedad cerebrovascular mediante la asociación del diagnóstico ecográfico de aterosclerosis carotídea y el IT/B [114]. Entre un 12% y un 25% de los sujetos con EAP presentan una estenosis hemodinámicamente significativa medida por eco-doppler, aunque sólo un 5% de ellos tienen antecedentes de algún episodio cerebro-vascular [115,116]. Existe también una buena correlación entre el grosor de la íntima carotídea y el IT/B.

- EAP y enfermedad vasculo renal

La estenosis de las arterias renales es otra manifestación de la aterosclerosis como enfermedad sistémica. La prevalencia de estenosis significativa ($\geq 50\%$) de arteria renal en la población con EAP está entre el 23 y el 42% [117,118], mientras que es del alrededor del 3% en la población hipertensa. La estenosis

significativa de la arteria renal es también un factor de riesgo de mortalidad en la población con EAP, con un incremento de tasa de 3.3 veces [77].

4. JUSTIFICACIÓN

Dadas la gran prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva en todos sus territorios, su elevada morbi-mortalidad y el gasto sanitario asociado, la prevención primaria de ésta constituye un importante desafío para los países desarrollados o en vías de desarrollo [119].

Para una buena planificación de los recursos y de las medidas de prevención, deben identificarse los subgrupos con mayor riesgo, que serán el objetivo de estas medidas. Los estudios poblacionales prospectivos son los que permiten un mejor conocimiento de la incidencia de la enfermedad y de los factores que se asocian a su aparición y progresión, permitiendo así, elaborar funciones matemáticas de predicción de riesgo.

Existen ya funciones de riesgo coronario que son utilizadas por las sociedades de cardiología a nivel nacional e internacional. Sin embargo, estas no permiten identificar a todos los sujetos que desarrollarán eventos coronarios en los próximos 10 años [120]. Por ello cobra importancia la identificación de nuevos factores de riesgo, que puedan unirse a los clásicos para mejorar precisión del pronóstico. Entre estos puede hallarse la disminución del IT/B. El presente estudio ahonda en la relación existente entre la enfermedad arterial periférica y la enfermedad coronaria, y presenta la singularidad de ser el primer estudio que la analiza en un ámbito de baja incidencia de cardiopatía isquémica.

Por otro lado, la misma arteriopatía periférica debería ser también un claro objetivo en las estrategias de prevención, pues es causa frecuente en los varones adultos-ancianos de dependencia funcional, dolor crónico e incluso amputación y muerte. Este campo ha sido pobremente estudiado y son escasas las publicaciones que hacen referencia a la incidencia de la EAP, por lo que tampoco han sido desarrolladas funciones matemáticas de predicción de riesgo arterial periférico. La cohorte estudiada en esta tesis ha permitido evaluar la incidencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de EAP en sujetos de nuestro medio, pudiendo estimar una función de predicción de riesgo.

La justificación y utilidad de este estudio es su contribución a la identificación de grupos de riesgo, tanto coronario como de extremidades inferiores, aportando herramientas para una mejor planificación, eficiencia y aplicación de los recursos sanitarios a la hora de desarrollar estrategias de prevención a la población general.

5. OBJETIVOS

5.1. Conocer la prevalencia de la enfermedad arterial periférica en varones adultos de nuestro medio y su asociación con los factores de riesgo clásicos.

Justificación: Aportar datos epidemiológicos de la población Mediterránea, escasamente conocidos.

5.2. Evaluar el grado de asociación de la enfermedad arterial periférica con la morbi-mortalidad coronaria en una población con baja incidencia de cardiopatía isquémica.

Justificación: Desde la década de los noventa se han publicado numerosos estudios prospectivos que relacionan la arteriopatía periférica con la arteriopatía coronaria. Sin embargo, estas publicaciones responden en todos los casos a poblaciones cuya incidencia de cardiopatía isquémica es elevada (la incidencia de morbi-mortalidad coronaria en poblaciones mediterráneas es de 2 a 4 veces menor según datos epidemiológicos).

Puesto que la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en poblaciones con una baja incidencia de la misma puede ser costosa, añadir nuevos factores de riesgo coronario (como la existencia de enfermedad arterial periférica en este caso) a los *scores* ya existentes para determinación de riesgo, puede ayudar a mejorar el coste-beneficio de las estrategias de prevención pudiendo seleccionar grupos de alto riesgo.

5.3. Determinar la incidencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad arterial periférica en varones adultos de la población general.

Justificación: Existen numerosos estudios epidemiológicos que valoran la prevalencia de enfermedad arterial periférica, pero son muy escasas las referencias a su incidencia. Sin embargo, son los datos de incidencia (y sus factores de riesgo asociados) los que permiten establecer ecuaciones de estimación de riesgo y, por consiguiente, medidas de prevención primaria.

5.4. Realizar una ecuación de predicción de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial periférica.

Justificación: Del mismo modo que el estudio de Framingham, el registro REGICOR u otros similares establecieron tablas para el cálculo de riesgo coronario, y en base a los resultados obtenidos de incidencia (y a los factores que han resultado predictores), se realizará una tabla de predicción de riesgo de enfermedad arterial periférica. Esto permitirá identificar a los grupos de población con riesgo elevado de EAP y, por lo tanto, ayudar a dirigir las medidas preventivas haciéndolas más eficientes.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO:

Cohorte poblacional prospectiva.

6.2. ÁMBITO:

Distrito urbano de Pubilla Casas, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

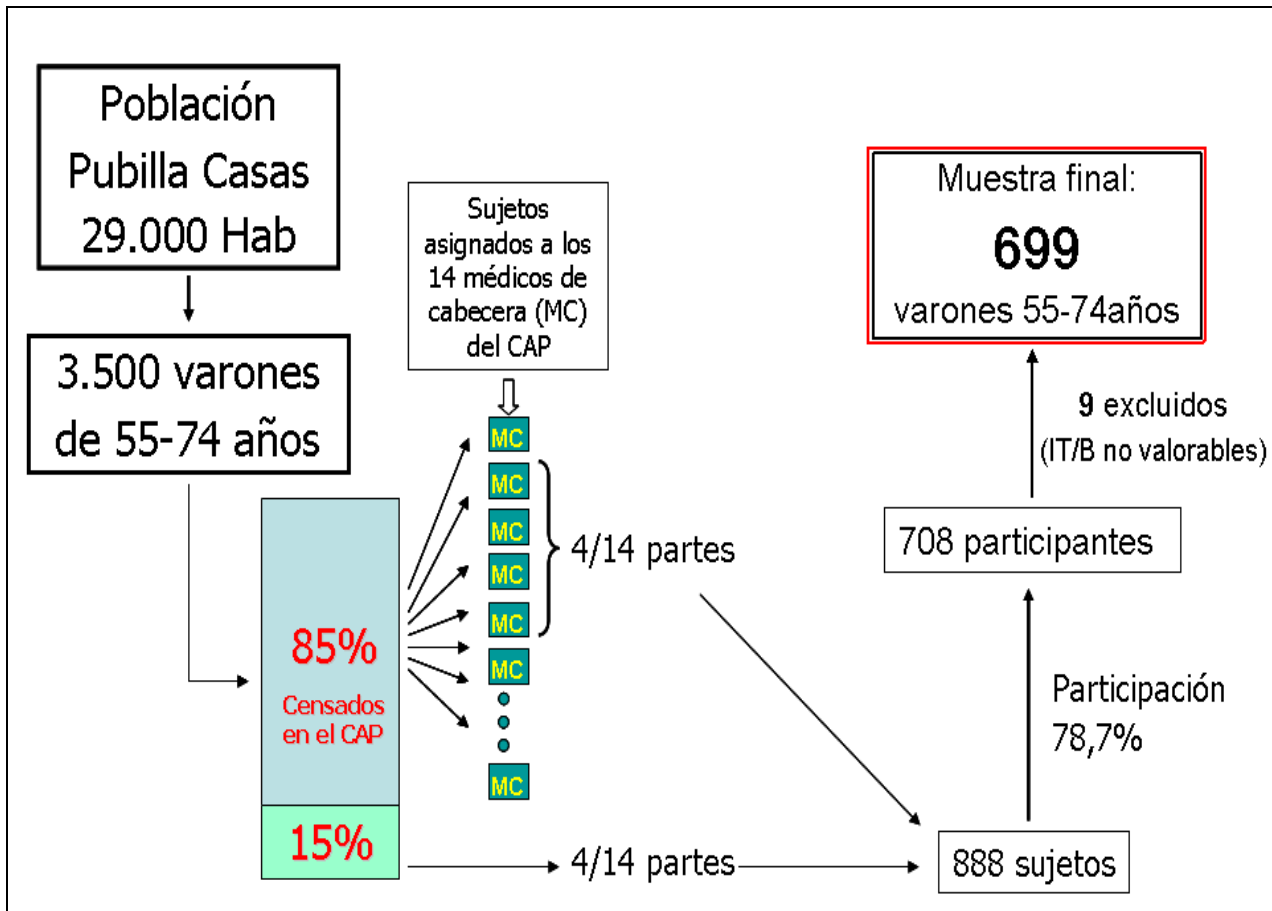
6.3. SUJETOS DE ESTUDIO:

La población de estudio comprendió a todos los sujetos varones entre 55 y 74 años del distrito de Pubilla Casas. En el momento del estudio, la población de Pubilla Casas era de 29.000 habitantes, de los cuales 3500 eran varones de éste grupo de edad. Los sujetos con enfermedades mentales graves y los que tenían enfermedades terminales fueron excluidos.

En el reclutamiento de sujetos, el 85% de la población censada estaban registrados en el Centro de Atención Primaria (CAP) de Pubilla Casas, en el cual atendían 14 médicos de familia diferentes. Se incluyeron en el estudio los pacientes que pertenecían a 4 de esos 14 médicos de familia. Para asegurar la representatividad de la muestra, se tomó una muestra aleatoria de 4/14 partes del 15% de población masculina entre 55 y 74 años censada y no adscrita al CAP.

A través de estas dos estrategias de inclusión se obtuvo una muestra por conglomerados ajustada a la población general de 888 varones, de los que 708 (79.7%) aceptaron participar. El método de inclusión se ha esquematizado en la figura 8. Todos los participantes conocían la finalidad epidemiológica del estudio y dieron su consentimiento.

Figura 8. Método de reclutamiento utilizado para obtener la muestra poblacional.



6.4. TAMAÑO MUESTRAL:

En cuanto a la valoración de la incidencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de EAP, la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos indicó un volumen de muestra adecuado.

En el caso de la asociación de EAP al desarrollo de evento coronario, el tamaño muestral obtenido aportaba un poder estadístico del 90% para detectar un resultado significativo ($p < 0.01$) de una diferencia del 10% de probabilidad de evento durante el seguimiento entre sujetos con y sin arteriopatía.

6.5. VARIABLES:

Se recopilaron los datos referentes a las siguientes variables en el momento de inclusión (**Variables basales**):

- Factores de riesgo cardiovascular evaluados por uno de los cuatro médicos de familia, en la entrevista inicial en el centro de atención primaria:

- EDAD: Años en el momento de inclusión en el estudio.
- EXPOSICIÓN AL TABACO: Se utilizó el cuestionario OMS-MONICA del que se desprendía la edad de inicio del hábito tabáquico, los paquetes-año y el estado actual (fumador/exfumador). Para el cálculo de paquetes-año se multiplicaron los años de consumo por los paquetes/día consumidos. Sólo se consideraron exfumadores los sujetos que llevaban más de 1 año sin fumar.
- CONSUMO DE ALCOHOL: Se recogió el consumo de alcohol en gr/día (o gr/semana, según la forma de exposición a éste hábito) mediante interrogatorio del paciente.
- HIPERTENSIÓN ARTERIAL: Definida por los criterios del *Fifth Joint National Comitee* (JNC V) [121] o bien si el sujeto estaba tomando medicación antihipertensiva.
- DIABETES MELLITUS: Se determinó la glicemia basal y HbA₁ en todos los casos. La diabetes mellitus fue definida según los criterios del *World Health Organisation* [122] o en caso de estar tomando medicación.
- HIPERCOLESTEROLEMIA / HIPERTRIGLICERIDEMIA: Los valores plasmáticos de colesterol total y sus fracciones, y los de triglicéridos, se obtuvieron por métodos estandarizados en todos los sujetos. En todos los sujetos que recibían medicación hipolipemiente, excepto los tratados como prevención secundaria, se retiró dicha medicación durante 6 semanas como periodo de lavado previo a la extracción sanguínea para análisis.
- IMC (Índice de masa corporal): Calculado mediante el cociente peso / (altura en metros)².
- ICC (Índice cintura-cadera): Cociente resultante del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera de cada sujeto.

- Medicación basal:

Se recogieron los tratamientos pertenecientes a alguno de los siguientes grupos y seguidos por los pacientes en el momento de inclusión:

- Inhibidores de enzima convertidor de angiotensina (IECAs), calcio-antagonistas, β -bloqueantes, diuréticos, antiagregantes, anticoagulantes e hipolipemiantes.

- Historia previa de enfermedad vascular:

- **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:** La cardiopatía isquémica previa se valoró mediante anamnesis dirigida, realización de ECG en todos los casos, informes hospitalarios previos y revisión en el historial de cada paciente de las exploraciones cardiológicas previas o informes del cardiólogo. Para definir el infarto de miocardio como fatal o no-fatal se adoptaron los criterios propuestos por la *American Heart Association* [123].
- **ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR:** Se procedió del mismo modo (anamnesis dirigida, informes previos y revisión del historial) para valorar la presencia de antecedentes cerebro-vasculares.
- **ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA:** La arteriopatía periférica se evaluó mediante el cuestionario de Edimburgo [124] y la determinación del índice tobillo/brazo realizado por los 4 médicos de familia ya mencionados. Éstos fueron previamente entrenados para la práctica del IT/B de manera meticulosa y sus primeros casos verificados para descartar la presencia de falsos negativos. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio calibrado y un dispositivo doppler portátil de 5MHz para las mediciones. Tras 5 minutos de reposo y en decúbito supino, se obtuvieron lecturas de presión sistólica de las arterias humerales en ambas fosas antecubitales. Posteriormente se colocó el manguito a nivel maleolar y se tomaron las presiones sistólicas en ambas arterias tibiales posteriores y pedias. El IT/B se calculó mediante el cociente entre las lecturas de cada arteria distal (tibial posterior y pedia) dividida por la media de las dos lecturas humerales, obteniendo así cuatro valores para cada sujeto. En caso de existir una

diferencia de $>10\text{mmHg}$ entre las dos medidas humerales se utilizó tan solo la más alta en lugar de la media de ambas.

Todos los pacientes con valores anormales en el IT/B (<0.9) o bien con síntomas de claudicación, fueron derivados al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital del Mar para confirmar el diagnóstico. En todos estos casos, se repitió la exploración y la anamnesis por un cirujano vascular y se realizó una nueva determinación del IT/B en el Laboratorio Vascular. El diagnóstico definitivo de arteriopatía periférica se estableció en todos los sujetos con al menos un IT/B <0.9 verificado, independientemente de las manifestaciones clínicas.

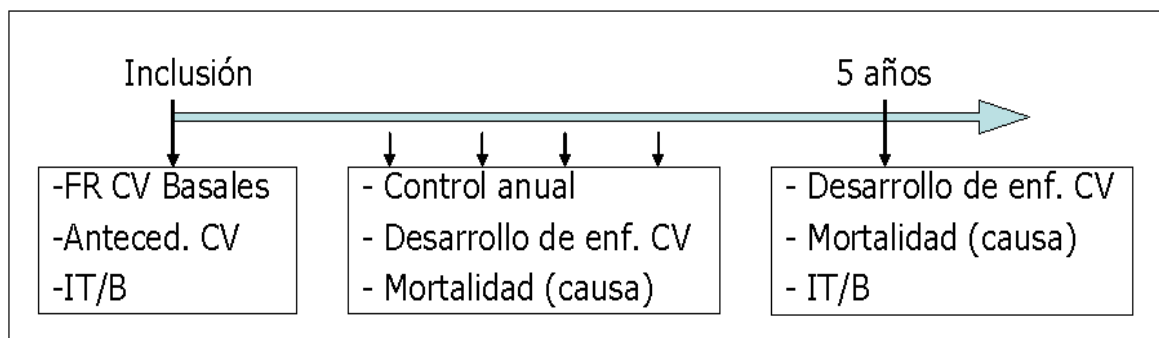
Los casos de IT/B anormalmente elevado (>1.35) se consideraron incompresibles, sugestivos de calcificación arterial, y fueron excluidos del estudio en aquellos casos que no permitían una correcta valoración de la enfermedad arterial periférica en los sujetos explorados.

6.6. SEGUIMIENTO:

Los cuatro médicos de familia participantes en el estudio realizaron el seguimiento de estos sujetos en el centro de atención primaria. En todos los casos se llevó a cabo el control de los factores de riesgo (incluido el consejo para el cese del hábito tabáquico) y se realizó un interrogatorio dirigido acerca de posibles eventos cardiovasculares de manera anual y a los 5 años. En los sujetos que refirieron algún evento cardiovascular durante el seguimiento, se anotó dicho episodio y la fecha, y se confirmó mediante informes clínicos hospitalarios o valoración por el especialista (cardiólogo/neurólogo). En cuanto a los eventos coronarios, se clasificaron como evento coronario mayor los infartos de miocardio (fatal o no-fatal) y la muerte súbita de origen coronario.

A los 5 años de la inclusión se volvió a realizar el IT/B en todos los casos, salvo en los que fallecieron o se perdieron en el seguimiento, siguiendo los mismos criterios que en la medida basal (Figura 9).

Figura 9. Seguimiento de la cohorte y valoraciones realizadas.



Todos los casos de éxitus y sus causas fueron registrados previa confirmación mediante informes hospitalarios y/o certificados de defunción. La muerte súbita se consideró de causa coronaria en los sujetos con antecedentes con enfermedad cardiovascular previa y sin otra causa plausible.

Se investigaron las causas de los casos perdidos en el seguimiento mediante contacto telefónico, siendo en la mayoría de los casos debido a cambio de domicilio.

6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los análisis fueron realizados mediante el software estadístico SPSS 14.0. En función de cada objetivo, se realizaron los siguientes análisis:

6.7.1. Prevalencia de la EAP y factores de riesgo clásico:

Se calculó la prevalencia de la EAP en porcentaje bruto (ratio) sobre el total de la población estudiada, así como la prevalencia de cada factor de riesgo en el momento de inicio del estudio. Se realizó un análisis bivariable de cada factor de riesgo clásico entre los sujetos con y sin EAP basal. Los factores asociados en este análisis a EAP con una significación <0.10 se incluyeron posteriormente en el análisis multivariable (regresión logística múltiple).

6.7.2. Asociación de la EAP al desarrollo de evento coronario:

Todos los participantes fueron clasificados en función de la presencia o ausencia de EAP en el momento de inclusión. La asociación de futuros eventos

coronarios con la EAP al inicio del estudio, los factores de riesgo basales y la historia previa de coronariopatía fueron evaluados mediante el aumento absoluto de riesgo, curvas de Kaplan-Meier y modelo de regresión multivariable de Cox.

Como se ha comentado previamente, todas las variables que en el modelo bivariado se asociaban a EAP o bien a evento coronario con un valor de $p < 0.10$, fueron incluidas en el modelo multivariable para discernir su efecto como variables confusoras, siendo retiradas posteriormente del modelo si no eran significativas y no modificaban los coeficientes β .

6.7.3. Incidencia y su asociación a factores de riesgo:

La incidencia de EAP se calculó a los 5 años mediante el riesgo absoluto, y su asociación con los factores de riesgo basales se valoró mediante la diferencia de riesgos absolutos, riesgo relativo y regresión logística. En el modelo de regresión se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$. Para controlar los posibles factores confusores, todas las variables que se asociaron a la EAP (basal o a los 5 años) en el análisis bivariado con un valor de $p < 0.10$, se incluyeron en la regresión logística múltiple. De estas variables, las que no eran significativas y no modificaban los coeficientes β , fueron retiradas del modelo para aumentar el poder estadístico.

6.7.4. Predicción de riesgo de EAP:

Para estimar el riesgo de desarrollar EAP a los 5 años, se realizó una función predictiva basada en la probabilidad de evento según el modelo de regresión logística. La ecuación aplicada fue la siguiente:

$$\text{Riesgo} = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 \cdot \text{FR}_1 + \beta_2 \cdot \text{FR}_2 + \beta_3 \cdot \text{FR}_3 \dots)}}$$

Donde α es la constante del modelo de regresión logística y β es el coeficiente de regresión logística para cada factor de riesgo, que se aplicará al sumatorio en caso de estar presente el factor de riesgo concreto.

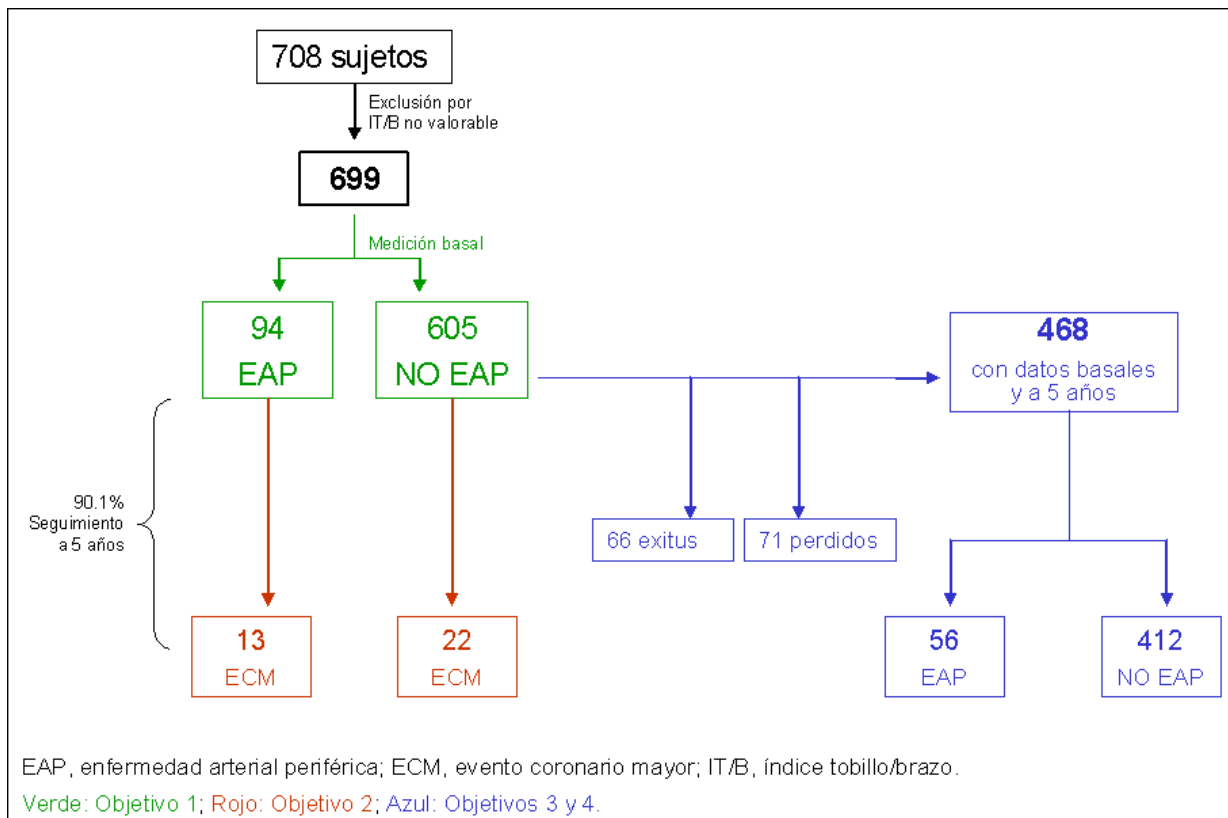
Para estudiar la validez del modelo de regresión logística aplicado, se analizó su capacidad de calibración y discriminación. La calibración del modelo se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow [125-

127], y la capacidad de discriminación mediante el cálculo del área bajo la curva ROC [126].

7. RESULTADOS

El total de los pacientes varones entre 55 y 74 años asignados a los 4 de los 14 médicos generales del CAP Pubilla Casas pertenecientes a nuestro estudio, junto con las cuatro catorceavas partes de los varones en el mismo rango de edad y no censados en el mismo CAP, sumaron un total de 888 sujetos susceptibles de entrar en el estudio. Un 79.7% (708) aceptaron participar. Nueve de estos sujetos fueron excluidos por calcificación arterial (IT/B >1.35), resultando el tamaño muestral de 699 sujetos.

Figura 10. Esquema de seguimiento de los pacientes.



7.1. Prevalencia y asociación a factores de riesgo clásicos de la enfermedad arterial periférica:

Las características basales de los 699 sujetos finalmente incluidos fueron: edad media de 64.7 años, prevalencia de tabaquismo activo de 33.3%, tabaquismo previo en el 47.9% de los casos, hipertensión en el 55.5% y diabetes en el 20.9%. Los valores séricos de colesterol-LDL eran >160mg/dL en un 33.8% de ellos, los de colesterol-HDL <35mg/dL en un 8% y los de triglicéridos >200mg/dL en un 12.6%. La enfermedad cerebro-vascular y la cardiopatía isquémica sintomática se habían manifestado previamente en 37 (5.3%) y 62 (8.9%) sujetos, respectivamente.

En el momento de inclusión, 94 (13.4%) sujetos presentaban enfermedad arterial periférica, lo que significó una prevalencia del 13.4% en varones adultos de nuestro medio. De estos, 33 (4.7%) eran asintomáticos y 61 (8.7%) presentaban o habían presentado síntomas. Los IT/B detectados en estos sujetos se encontraban entre 0.61 y 0.90 en sesenta casos (63.8%), y resultaron ≤ 0.60 en los 34 restantes (36.2%).

Los sujetos afectados de EAP al inicio del estudio presentaban edad más avanzada y mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, índice cintura/cadera elevado y niveles plasmáticos bajos de colesterol-HDL y altos de triglicéridos) (tabla 2).

Por otro lado, en los sujetos con arteriopatía periférica en el momento de inclusión, se había prescrito tratamiento con IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), diuréticos y/o antiagregantes con mayor frecuencia (tabla 3).

Tabla 2. Características basales de la población a estudio

	EAP basal (n=94) n (%)	Sin EAP basal (n=605) n (%)	p
Edad*	67.13 ± 5.1	64.39 ± 5.13	<0.001
No fumador	1 (1.1)	130 (21.6)	<0.01
Exfumador	39 (49.5)	296 (48.9)	ns
Fumador activo	54 (57.4)	179 (29.6)	<0.01
Consumo alcohol (gr/día)*	22.78 ± 29.01	22.8 ± 33.1	ns
Hipertensión	66 (70.2)	322 (53.3)	0.002
Diabetes Mellitus	35 (37.2)	111 (18.4)	<0.001
Colesterol >200mg/dL	71 (75.5)	430 (40.2)	ns
HDL-Col <35mg/dL	14 (14.9)	42 (7)	0.009
LDL-Col >160mg/dL	18 (19.1)	200 (33.2)	ns
Triglicéridos >200mg/dL	36 (38.3)	70 (11.6)	0.041
Cardiopatía isquém. sintomática	14 (14.9)	48 (7.9)	0.027
Evento cerebrovascular previo	8 (8.5)	29 (4.8)	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	27.32 ± 3.86	27.2 ± 3.5	ns
Índice cintura/cadera*	0.99 ± 0.71	0.97 ± 0.53	0.034

*Media ± SD

Tabla 3. Porcentaje de sujetos adscritos a cada medicación en el momento de inclusión, en función de si presentaban EAP o no.

Medicación	EAP n (%)	Sin EAP n (%)	p
IECAs	23 (24.4)	97 (16)	0.03
Calcio-antagonistas	14 (14.2)	71 (11.7)	NS
β-bloqueantes	1 (1)	20 (3.3)	NS
Diuréticos	15 (15.9)	50 (8.2)	0.01
Antiagregantes	31 (32.9)	56 (9.2)	<0.01
Anticoagulantes	2 (2.1)	8 (1.3)	ns
Hipolipemiantes	7 (7.4)	56 (9.2)	ns

7.2. Asociación entre enfermedad arterial periférica (EAP) y cardiopatía isquémica: La EAP como predictor de evento coronario

Los resultados de este análisis han sido publicados en:

Merino J, Planas A, DeMoner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a Mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J vasc Endovasc Surg* 2008;36:71-76 (Anexo 1).

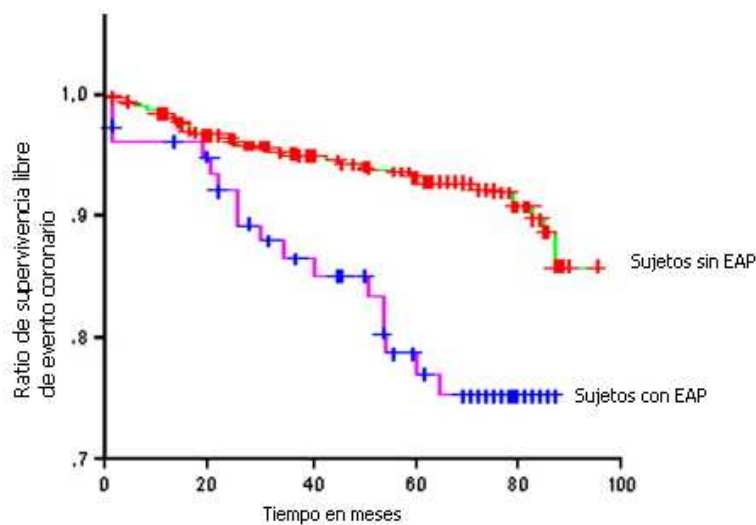
Para valorar el grado de asociación entre la EAP y el posterior desarrollo de cardiopatía isquémica se valoraron los eventos coronarios durante el seguimiento de los 699 varones incluidos al inicio del estudio, distribuyéndose desde un principio en dos grupos en función de la presencia o no de EAP en el momento de inclusión.

El seguimiento medio de la cohorte fue de 69.3 meses. Durante este periodo, 91 sujetos murieron (22 de ellos de causa cardiovascular). De los restantes 608 sujetos, se realizó seguimiento de al menos 5 años en el 90.1% de ellos. Durante este tiempo, 35 (5%) sufrieron un evento coronario mayor, de los cuales 21 (60%) fueron infartos agudos de miocardio no fatales, 10 (28.6%) infartos fatales y 4 (11.4%) muertes súbitas de etiología coronaria. De estos individuos, 12 (34.3%) presentaban EAP basal, 9 (25.7%) habían presentado previamente a la inclusión síntomas de cardiopatía isquémica y 1 de ellos presentaba ambas condiciones al inicio del estudio.

La supervivencia libre de evento coronario resultó menor para los sujetos con arteriopatía periférica basal al compararlos con los que no presentaban arteriopatía (78.7% vs 93.3%; $p < 0.001$) (Figura 11). Del mismo modo, la mortalidad de etiología coronaria fue mayor en los pacientes con enfermedad arterial periférica basal (8.6% vs 1.4%; $p < 0.001$) (Figura 12).

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento coronario en los sujetos con y sin EAP basal.

(Nótese que la escala del eje de ordenadas no empieza en cero).

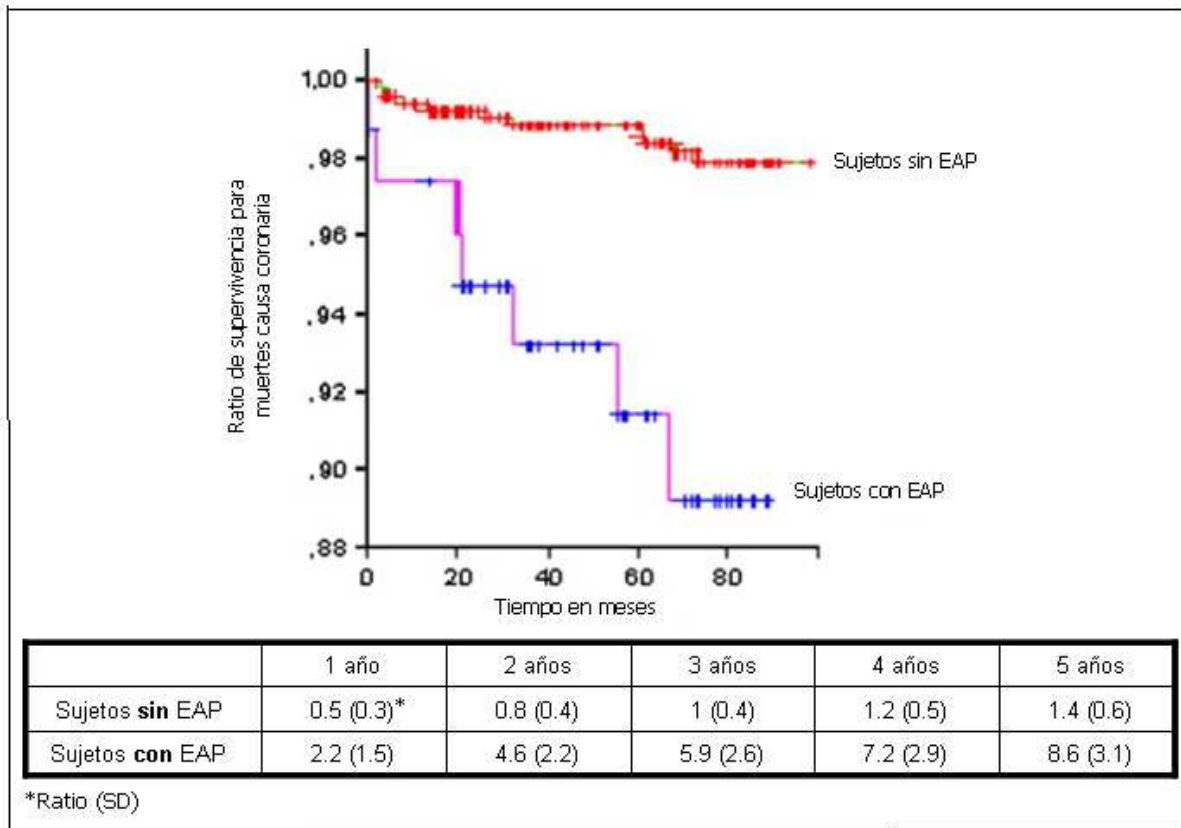


	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sujetos sin EAP	98.8 (0.5)*	97.8 (0.6)	96.8 (0.8)	95.7 (0.9)	93.3 (1.1)
Sujetos con EAP	96.6 (1.9)	91.6 (3.1)	85.7 (4.3)	82.2 (4.3)	78.7 (4.6)

*Ratio (SD)

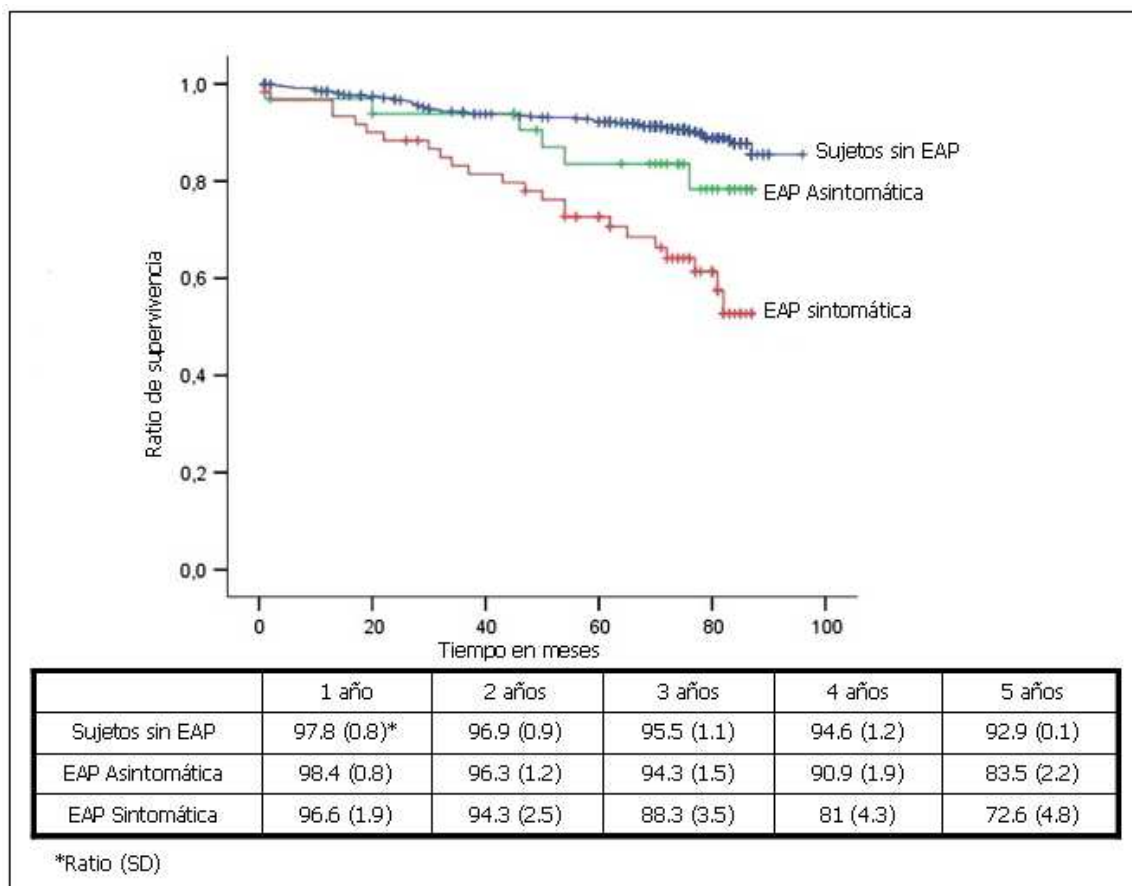
Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de mortalidad coronaria en los sujetos con y sin EAP basal.

(Nótese que la escala del eje de ordenadas no empieza en cero).



A los 5 años, la mortalidad total fue del 15.3% en los sujetos sin arteriopatía periférica, 27.2% en los pacientes con arteriopatía asintomática y 37.7% en el grupo con arteriopatía sintomática. Las curvas de supervivencia calculadas mediante el método de Kaplan-Meier, mostraron un ratio de supervivencia a los 5 años de 92.9% para los sujetos sin EAP, 83.5% para los sujetos con EAP asintomática y 72.6% para los casos sintomáticos. Las diferencias entre las curvas de supervivencia resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.01$) (Figura 13).

Figura 13. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global en sujetos con y sin EAP.



Para una valoración más precisa de la asociación entre la arteriopatía periférica y el posterior desarrollo de eventos coronarios, se realizó un modelo de regresión de Cox. En el modelo final, tan solo la EAP al inicio del estudio

(RR = 3; p = 0.003) y la cardiopatía isquémica sintomática previa (RR = 4.1; p <0.001) se mostraron asociadas de manera independiente al desarrollo de nuevos eventos coronarios tras ajustar por factores confusores (diabetes mellitus, niveles plasmáticos de colesterol y sus fracciones, triglicéridos, tabaquismo y edad) (tabla 4). El riesgo relativo de evento coronario en los siguientes 5 años resultó de 2.83 (p = 0.03) para el grupo con valores de IT/B 0.61-0.90 y de 7.83 (p < 0.01) para el grupo con IT/B ≤ 0.60.

Tabla 4. Riesgo relativo de sufrir un evento coronario mayor durante el seguimiento en función de los factores de riesgo.

	RR	p
EAP	3	<0.01
Coronariopatía previa	4.1	<0.01
Dabetes Mellitus	1.9	0.06
Col-LDL >160mg/dL	1.8	0.09
Edad >70 años	1.8	0.06

7.3. Incidencia y factores de riesgo asociados al desarrollo de EAP:

Los resultados de este análisis han sido publicados en:

Merino J, Planas A, Elosúa R, DeMoner A, Gasol A, Contreras C, et al. Incidence and risk factors of peripheral arterial disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World Journal of Surgery* 2010;34:1975-79 (Anexo 2).

Comentado en: Henke P. *World J Surg* 2010;34:1980-1 (Anexo 3)

De los 699 sujetos que se incluyeron en el estudio, noventa y cuatro (13.4%) tenían enfermedad arterial periférica en el momento de inclusión. Durante el seguimiento, sesenta y seis (9.4%) murieron y en setenta y un (10.1%) casos se perdió el contacto. Por lo tanto, se obtuvieron datos basales y a los 5 años, de 468 participantes sin EAP basal.

La edad media de estos sujetos fue de 64.2 años, 48.9% eran ex-fumadores y 27.8% fumadores activos. Otros factores de riesgo cardiovascular incluyeron la hipertensión en el 53.6% de los casos, la diabetes mellitus en el 20.1%, niveles de colesterol-LDL sérico >160mg/dL en el 33.5% y niveles de colesterol total sérico >200mg/dL en el 70.7% de ellos. La historia previa de eventos cerebro-vasculares y coronarios resultó positiva en 17 (3.6%) y 32 (6.8%) sujetos, respectivamente. Estas y otras características basales (enol, IMC, TG) de los participantes se muestran en la tabla 5.

La prevalencia de estos factores de riesgo en los sujetos que murieron durante el seguimiento, no fue significativamente diferente en comparación con los sujetos que finalizaron el seguimiento. Sin embargo, en el caso de los sujetos perdidos durante este periodo, se observó una mayor edad basal, un porcentaje mayor de fumadores activos y una prevalencia más elevada de eventos coronarios y/o cerebro-vasculares previos.

Tabla 5. Características basales de los sujetos a estudio

Factores de riesgo	Porcentaje de afectados* ó media \pm SD**
Edad**	64.2 \pm 5.1
Índice de masa corporal**	27.7 \pm 3.5
Índice cintura/cadera**	0.97 \pm 0.05
Enolismo (gr/día)**	19.6 \pm 21.5
Hipertensión*	53.6 %
Diabetes Mellitus*	20.1 %
HDL-col<35mg/dL*	6.9 %
LDL-col>160mg/dL*	33.5 %
Trigliceridos>200mg/dL*	11.5 %
Fumador>40paq-año*	28.8 %
Cardiopatía isquém.previa*	6.8 %
Enf. cerebro-vasc. previa*	3.6 %

Tras el seguimiento de 5 años, cincuenta y seis (11.9%) sujetos desarrollaron EAP, de los cuales el 21.4% presentaban algún IT/B <0.6. Entre los pacientes que desarrollaron EAP, cuarenta de ellos eran asintomáticos, once presentaban síntomas en forma de claudicación intermitente y tan sólo 1 presentaba signos de isquemia crítica. De este modo, la incidencia de EAP en nuestra cohorte resultó de 23.8/1000 personas-año.

Si comparamos los sujetos que desarrollaron EAP con los que no lo hicieron, los primeros fueron de mayor edad (media de 66.4 años vs 63.9 años, $p = 0.01$) y presentaban mayor prevalencia de algunos factores de riesgo: diabetes mellitus (30.4% vs 18.7%, $p = 0.04$), historia de tabaquismo importante (>40 paq-año) (41.1% vs 26%, $p = 0.01$), episodio previo de cardiopatía isquémica (14% vs 5.8%, $p = 0.01$) y evento cerebro-vascular previo (9.8% vs 2.9%, $p = 0.04$) (Tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia de los distintos factores de riesgo basales en los sujetos en función de si desarrollaron o no EAP.

	Sujetos con EAP incidente	Sujetos sin desarrollo de EAP	p
Edad*	63.9 ± 4.9	66.4 ± 5.3	0.01
No fumadores	17.9 %	24 %	ns
Fumadores >40paq-año	41 %	26 %	0.01
Hipertensión	62.5 %	52.5 %	ns
Diabetes Mellitus	30.4 %	18.7 %	0.05
Colesterol Total>200mg/dL	69.9 %	70.8 %	ns
HDL-Col<35mg/dL	9.1 %	7.1 %	ns
LDL-Col>160mg/dL	38.1 %	33.1 %	ns
Triglicéridos>2.3mmol/L	16.3 %	11.4 %	ns
Cardiopatía isquem. sintomática	14 %	5.8 %	0.01
Antecedentes cerebro-vasc	9.8 %	2.9 %	0.04
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	28.48 ± 4.4	27.68 ± 3.2	ns

* Media ± Desviación estándar (SD)

En relación a la medicación basal, los sujetos diagnosticados de EAP durante el seguimiento, tomaban con mayor frecuencia antiagregantes (17.3% vs 7.7%, p = 0.03) y anticoagulantes (5.3% vs 0.2%, p < 0.01) (Tabla 7).

En el análisis multivariable se mostraron como factores de riesgo independientes para desarrollar EAP en 5 años: la edad > 70 años (odds ratio [OR] = 2.5 ± 0.31; p =0.04), el tabaquismo severo (> 40 paq-año) (OR = 2.2 ± 0.3; p < 0.01), el antecedente de evento cerebro-vascular (OR = 3.4 ± 0.5; p = 0.02) y la historia previa de enfermedad coronaria (OR = 3.3 ± 0.45; p < 0.01) en el momento de inclusión (Tabla 8).

Tabla 7. Porcentaje de sujetos adscritos a cada medicación de manera basal en función de si desarrollaron o no EAP.

Medicación	Sujetos con EAP incidente	Sujetos sin desarrollo de EAP	p
IECAs	21.4 %	14.5 %	ns
Antagonistas del calcio	14.2 %	10.1 %	ns
β -bloqueantes	3.5 %	3.6 %	ns
Diureticos	10.7 %	6.3 %	ns
Antiagregantes	17.3 %	7.7 %	0.03
Anticoagulantes	5.3 %	0.2 %	<0.01
Hipolipemiantes	5.3 %	10.6 %	ns

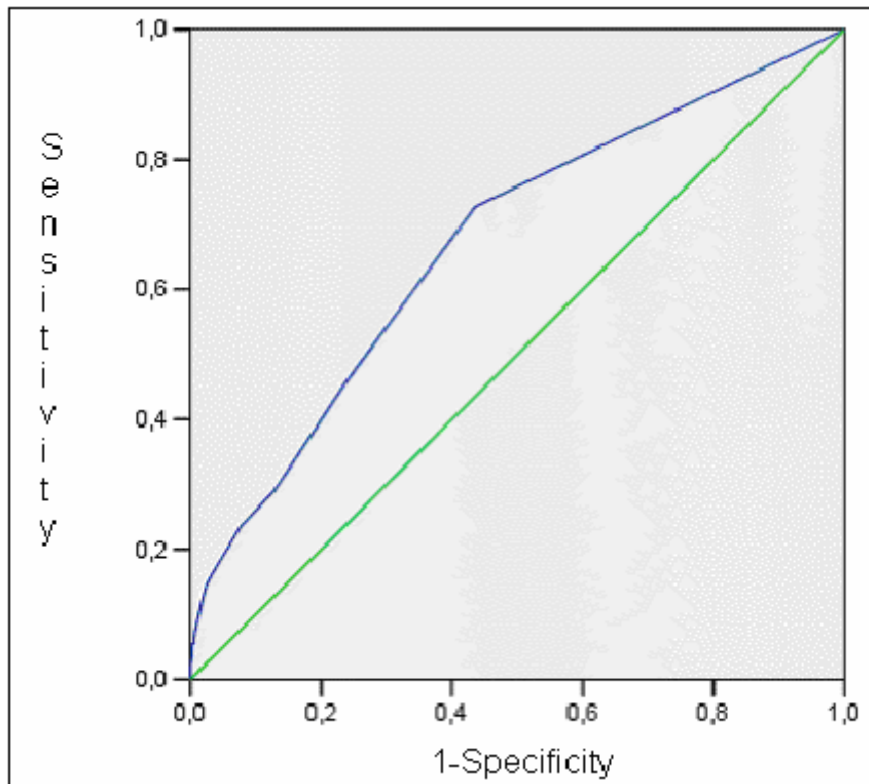
Tabla 8. Riesgo de desarrollar EAP durante el seguimiento según los factores de riesgo asociados.

	Odds Ratio \pm IC	p
Edad >70 años	2.5 \pm 0.31	0.04
Fumador >40 paq-año	2.2 \pm 0.30	<0.01
Eventos cerebro-vasc previos	3.4 \pm 0.50	0.02
Cardiopatía isquémica sintomática previa	3.3 \pm 0.45	<0.01

IC: Intervalo de confianza

La calibración de este modelo de regresión logística se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. El resultado no fue significativo ($p = 0.59$) indicando una adecuada bondad de ajuste y calibración del modelo. Para valorar la capacidad de discriminación del modelo se realizó la curva ROC (*receiver operating characteristic curve*), que resultó significativa ($p < 0.001$; intervalo de confianza del 95% de área bajo la curva: 0.593 - 0.749), indicando suficiente capacidad para predecir la probabilidad de desarrollar EAP (Figura 14).

Figura 14. *Receiving Operating Characteristic* (Curva ROC). Significativa para la predicción de desarrollo de EAP.



7.4. Predicción de riesgo de enfermedad arterial periférica:

Los resultados de este análisis han sido publicados en:

Merino J, Planas A, Elosúa R, DeMoner A, Gasol A, Contreras C, et al. Incidence and risk factors of peripheral arterial disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World Journal of Surgery* 2010;34:1975-79 (Anexo 2)

Comentado en: Henke P. *World J Surg* 2010;34:1980-1 (Anexo 3)

La incidencia global de EAP a los 5 años en nuestra cohorte fue del 11.9%. Se calculó también la tasa bruta de incidencia de EAP a los 5 años para los subgrupos de riesgo, es decir, para los sujetos que presentaban alguno de los factores que habían resultado de riesgo de manera independiente en el modelo de regresión logística. La incidencia resultó de 22.4% para los sujetos mayores de 70 años, 21.5% para los fumadores severos, 29.4% para los habían presentado algún evento cerebro-vascular y 25% para los que presentaban antecedentes de enfermedad coronaria. En cambio, para los sujetos que no presentaban ninguna de éstas características, la incidencia fue tan sólo del 6%.

Tabla 9. Coeficientes β de los factores de riesgo independientes para el desarrollo de EAP a 5 años según el modelo de regresión logística.

Factor de riesgo	Coeficiente β
Edad ≥ 70 años	-1.703
Tabaquismo ≥ 40 paq·año	-1.891
Evento coronario previo	-1.699
Evento cerebrovascular previo	-1.600

Los coeficientes β obtenidos del modelo de regresión de logística para cada factor de riesgo (tabla 9) fueron utilizados para realizar una función lineal (1). Ésta es corregida en función de los valores medios de las variables en el estudio (α , constante del modelo de regresión de Cox) y exponenciada (2) para calcular la probabilidad a 5 años de desarrollar EAP mediante su inserción en una función de probabilidad (3). La ecuación resultante es la siguiente:

$$Z = \beta_1 \cdot FR_1 + \beta_2 \cdot FR_2 + \beta_3 \cdot FR_3 + \dots + \beta_n \cdot FR_n \quad (1)$$

$$A = -\alpha + Z$$

$$B = e^A \quad (2)$$

$$P = (1/[1+B]) \quad (3)$$

Donde P es la probabilidad de evento en 5 años, α es la constante del modelo de regresión y Z es la función lineal obtenida mediante los coeficientes β de cada factor de riesgo (FR).

En el presente estudio, el valor de Z es el resultante de la siguiente ecuación:

$$A = -(-\alpha + Z)$$

$$\begin{aligned} A = & -(-(-2.68) + [-1.703 \text{ (si edad } \geq 70 \text{ años)}] + [0.0 \text{ (si edad } < 70 \text{ años)}] \\ & + [-1.891 \text{ (si tabaco } \geq 40 \text{ paq. año)}] + [0.0 \text{ (tabaco } < 40 \text{ paq. año)}] \\ & + [-1.699 \text{ (si evento coronario previo)}] + [0.0 \text{ (si no evento coronario previo)}] \\ & + [-1.6 \text{ (si evento cerebrovasc. previo)}] + [0.0 \text{ (si no evento cerebrovasc. previo)}]) \end{aligned}$$

Así, si se considera por ejemplo, a un varón de 75 años, fumador (tasa acumulada de tabaquismo de 33 paquetes-año), que no haya presentado antecedente alguno de cardiopatía isquémica pero que sufrió un accidente vascular cerebral (AVC) isquémico hace 5 años, podemos decir que su probabilidad de desarrollar EAP en los próximos 5 años es en nuestro medio de 34.9% según la ecuación de probabilidad previamente descrita y desarrollada a continuación:

$$\begin{aligned} A = & -((2.68) + [-1.703(\text{edad})] + [0.0(\text{tabaco})] + \\ & [0.0 \text{ (cardiopatía isquémica)}] + [-1.6 \text{ (evento cerebrovasc. previo)}]) = \\ & = - (2.68 - 1.703 - 1.6) = 0.623 \\ B = & e^{0.623} = 1.864 \end{aligned}$$

$$P = 1/2.864 = 0.349$$



$$\text{Riesgo} = 34.9\%$$

La tabla 10 muestra el riesgo de desarrollo de EAP a 5 años para cada uno de los posibles sujetos en función de la presencia o no de estos cuatro factores de riesgo.

Tabla 10. Riesgo de desarrollar EAP en 5 años, basado en la ecuación predictiva de riesgo (* = $1/1+e^{-(\alpha+z)}$; $Z = \sum \beta_n \cdot FR_n$)

Constante (α)	Evento cerebrovascular previo	Edad >70años	Fumador >40paq-año	Evento coronario previo	Z	Probabilidad (% de riesgo en los próx. 5 años)*
-2.68	No	No	No	Sí	-1.699	15.4
-2.68	No	No	Sí	No	-1.891	13.1
-2.68	No	Sí	No	No	-1.703	15.3
-2.68	Sí	No	No	No	-1.600	16.7
-2.68	No	No	Sí	Sí	-0.904	28.8
-2.68	No	Sí	No	Sí	-0.716	32.8
-2.68	Sí	No	No	Sí	-0.613	35.1
-2.68	No	Sí	Sí	No	-0.909	28.7
-2.68	Sí	No	Sí	No	-0.806	30.8
-2.68	Sí	Sí	No	No	-0.618	34.9
-2.68	No	Sí	Sí	Sí	0.077	51.9
-2.68	Sí	Sí	No	Sí	0.368	59.1
-2.68	Sí	No	Sí	Sí	0.180	54.5
-2.68	Sí	Sí	Sí	No	0.176	54.3
-2.68	Sí	Sí	Sí	Sí	1.163	76.1
-2.68	No	No	No	No	-2.686	6.3

8. DISCUSIÓN

8.1. Prevalencia de enfermedad arterial periférica y factores de riesgo asociados:

La prevalencia de enfermedad arterial periférica hallada en nuestro medio resultó del 13.4%. Los estudios epidemiológicos previos muestran resultados similares a pesar de haber sido realizados en ámbitos diferentes. Así, el *Edimburg Artery Study* mostró una prevalencia del 16.6% para sujetos asintomáticos y 4.5% para sintomáticos en el mismo grupo de edad que nuestro análisis [82]. En el estudio de Diehm C et al. realizado en Alemania (*getABI Study*) [128] en el que los sujetos también fueron evaluados mediante IT/B por médicos de atención primaria, un 15.6% presentaban EAP en la inclusión. En el *Rotterdam Study* la prevalencia fue similar, del 16.1% en mayores de 55 años [87]. Otros estudios, como el *PARTNERS* [81], muestran prevalencias mucho mayores (29%), debido probablemente a la inclusión de sujetos de mayor edad (>70 años en este caso) o bien con algún factor de riesgo vascular (diabetes o tabaquismo).

Todos los resultados publicados muestran asociación con la edad avanzada y el sexo masculino [9,10]. Sin embargo, no queda clara la asociación con la hipertensión, la diabetes o la dislipemia en estos estudios transversales [9,129], puesto que sólo ha encontrado asociación significativa en algunos de ellos, sin ponerse de manifiesto en otros, como por ejemplo en la presente cohorte. Registros como el FRENA, AIRVAG o REACH-E, que han abordado la aterosclerosis en su conjunto recogiendo datos clínicos, epidemiológicos y de seguimiento de al menos 1 año de los tres territorios vasculares (EAP, enfermedad coronaria y cerebro-vascular), hablan de una asociación más débil de la hipertensión y la dislipemia con la arteriopatía de miembros inferiores que con la arteriopatía coronaria [130-132].

Los estudios poblacionales previos hablan de una relación entre arteriopatía periférica asintomática vs sintomática en rangos de 3:1 a 4:1 [11,82,91]. En la

cohorte que nos ocupa, la prevalencia de EAP asintomática fue del 76% del total, mostrando un ratio de 3:1. Este hecho confirma la baja sensibilidad de los cuestionarios de claudicación para diagnosticar la EAP [133,134]. Por ello, la enfermedad asintomática podría estar siendo infra-diagnosticada [81,135] si no se realizan pruebas de cribado, como el IT/B, en los sujetos susceptibles. Además, como se ha comentado previamente, la EAP se asocia a futuros eventos cardiovasculares independientemente de que sea o no sintomática, por lo que cobra importancia identificar a este grupo de riesgo desde los centros de atención primaria para adoptar medidas preventivas.

8.2. Asociación entre enfermedad arterial periférica y cardiopatía isquémica: La EAP como predictor de evento coronario

El interés de los estudios epidemiológicos realizados en el terreno de la arteriopatía periférica, recae en la posibilidad de identificar a las poblaciones con alto riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular. En la década de los noventa surgieron diversas fórmulas y *scores* basados en estudios epidemiológicos para predecir el riesgo individual cardiovascular [133]. En consecuencia, se han llevado a cabo diferentes estrategias de prevención primaria y secundaria. Sin embargo, estas estrategias pueden conllevar un gasto no justificado si se aplican a poblaciones con una baja incidencia de enfermedad cardiovascular, como es, por ejemplo, la población mediterránea. En este sentido, Marrugat et al. adaptaron el *score* de riesgo coronario de Framingham a la población de Gerona como ejemplo de población con baja incidencia de eventos coronarios [134,135].

La detección de nuevos factores de riesgo y el conocimiento de la magnitud de su asociación, puede mejorar las tablas de predicción de riesgo. Esta posibilidad es particularmente atractiva en las áreas con una baja incidencia de cardiopatía isquémica, donde es importante aplicar las medidas preventivas con mayor precisión para mejorar la eficiencia.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad arterial periférica es un potente predictor de morbi-mortalidad coronaria [110,136-140], por esta razón se ha sugerido que la EAP, la cual es fácilmente objetivable de manera no invasiva mediante el IT/B, podría ser utilizada junto con los factores de riesgo clásicos para estratificar el riesgo individual e identificar a los sujetos cuyo control de factores de riesgo debería ser más estricto. Sin embargo, la asociación entre EAP y enfermedad coronaria sólo ha sido demostrada en poblaciones con elevada prevalencia de eventos cardiovasculares.

Nuestro estudio ha sido realizado en una población masculina mediterránea del noreste de España. Estudios previos han mostrado una incidencia de eventos coronarios en estas áreas entre 2 y 4 veces menor que en el norte de Europa o Estados Unidos [102,141-144] y nuestros resultados

confirman esa baja incidencia en la población española. Los resultados obtenidos muestran también una incidencia de evento coronario mayor, durante los 5 años de seguimiento, 3 veces mayor para los sujetos con EAP al inicio del estudio. La magnitud de este aumento de riesgo coronario es similar al publicado en estudios realizados previamente en el norte de Europa [110,141] y Estados Unidos [102,144].

Por otro lado, el grupo de Criqui ya publicó en 1992 la asociación de la EAP con la mortalidad, ya sea de causa cardiovascular o global [4]. Recientemente, el *get-ABI Study* mostró también asociación entre la arteriopatía periférica y la mortalidad global [145]. Aunque la mortalidad en este estudio fue menor, probablemente debido a la inclusión de mujeres, nuestros resultados van en la misma dirección, sugiriendo que el cribado de enfermedad arterial periférica podría estar indicado en paciente varones adultos y ancianos.

Nuestros hallazgos respecto a la asociación de EAP con el desarrollo de evento coronario y con mortalidad cardiovascular o global, no pueden haber sido debidos a que los que desarrollaron evento coronario han sido infratratados, ya que como se ha visto la medicación dedicada al control de factores de riesgo cardiovascular era incluso más prevalente en estos sujetos.

Existen en España tres estudios ya comentados, basados en registros epidemiológicos y llevados a cabo para evaluar la asociación de la arteriopatía en los diferentes territorios: REACH-E (*Reduction of artherothrombosis for continued health* – España) [129], FRENA (Factores de riesgo y enfermedad arterial) [127] y AIRVAG (Atención integral al riesgo vascular global) [128]. A pesar de sus diferencias en la recopilación de datos (FRENA es un registro activo y AIRVAG es el único unicéntrico por lo que tiene menos pacientes incluidos aunque un mayor seguimiento) y de su posible sesgo de selección (se trata de estudios que no son de base poblacional), los tres coinciden en sus conclusiones: la distribución de la enfermedad coronaria es más amplia que la cerebro-vascular y periférica, y sin embargo esta última es la que presenta un peor grado de control global en la prevención secundaria (presentan menor tasa de antiagregación y control de otros factores de riesgo). En la arteriopatía periférica predominan el sexo varón, la diabetes y el tabaco como factores de riesgo, siendo menos evidente la asociación con la hipertensión y la dislipemia. Además, los pacientes con EAP tienden a presentar nuevos episodios

isquémicos en otros territorios, a diferencia de los que presentan isquemia coronaria o cerebral que suelen recaer en el mismo. Al presentar los pacientes con EAP un riesgo de nuevos episodios 2.5 veces mayor que los pacientes coronarios o cerebro-vasculares [64, 102, 146,147], su valor como factor predictivo cobra mayor importancia y aporta, por lo tanto, la posibilidad de control y mejoría del pronóstico de la arteriopatía global mediante su detección precoz y tratamiento.

Los resultados de este estudio están en concordancia con este aumento de riesgo de evento coronario en los pacientes con EAP, aunque tiene dos importantes limitaciones en cuanto a la población estudiada: las características de edad y sexo, y el tamaño muestral. A pesar de que los hallazgos presentados muestran una fuerte asociación entre EAP y enfermedad coronaria y la magnitud de esta es similar a la encontrada en estudios previos de otros países, nuestros resultados son únicamente aplicables a varones adultos y ancianos, siendo necesario realizar nuevos estudios que incluyan mujeres y varones jóvenes, pues estas poblaciones tienen una incidencia de coronariopatía aun menor. Por otro lado, no podemos afirmar que alguna de las características basales que no mostraron asociación al desarrollo de evento coronario, se hubieran encontrado asociadas con un mayor tamaño muestral. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes fue muy elevado (se obtuvieron datos a los 5 años del 90.1% de los participantes) y la recopilación de datos cardiovasculares muy cuidadosa, aportando una buena representatividad de la muestra a la hora de evaluar el desarrollo de eventos.

8.3. Incidencia y asociación a factores de riesgo de la enfermedad arterial periférica:

En la cohorte presentada en este estudio, el 11.9% de los sujetos desarrollaron EAP a los 5 años. Podemos pensar que la incidencia real podría haber sido incluso más elevada puesto que los sujetos que se perdieron durante el seguimiento mostraron en la medición basal una prevalencia mayor de los factores de riesgo que se asociaron al desarrollo de arteriopatía de miembros inferiores.

Los datos presentados indican que los varones de edad superior a 70 años, los que tienen una historia de tabaquismo importante (con una dosis acumulada de >40paq-año) y los que ya tienen un antecedente de evento cardio-vascular (ya sea coronario o cerebral), constituyen subgrupos con elevado riesgo de desarrollar enfermedad arterial también a nivel de miembros inferiores. Por lo tanto, el principal objetivo de la prevención primaria deberían ser los varones con alguna de estas características.

En nuestra población de estudio, la incidencia de EAP resultó de 23.8 por 1000 personas/año. Este valor obtenido es discretamente mayor que el ratio de incidencia de 17.8 por 1000 personas/año publicado por el *Limburg Study* [78] o el de Edimburgo 15.5/1000 personas-año [64], posiblemente por haber incluido estos a mujeres en su cohorte. Para poder comparar nuestros resultados con otros importantes estudios previos que aportan datos únicamente de enfermedad sintomática, podemos tener en cuenta que la proporción de pacientes sintomáticos en nuestro estudio fue del 21.4%, que aplicado a una incidencia general del 11.9%, implica una incidencia de claudicación intermitente del 2.5%. Este resultado es consistente con los datos del *Framingham Study* y el *Edimburg Artery Study* [63,64,77], que mostraron una incidencia a los 5 años de 2.5% y 3.2% respectivamente para los varones entre 55 y 74 años.

En estas publicaciones, la edad, el sexo, el tabaquismo y el antecedente de evento cardiovascular fueron los factores de riesgo más frecuentemente asociados al desarrollo de arteriopatía periférica sintomática y/o asintomática, concordando así nuestros resultados con los obtenidos por otros grupos

[74,88,148]. Sin embargo, el *Framingham*, el *Limburg* y el *Quebec Cardiovascular Studies* [63,64,149] hallaron también asociación de la EAP con la hipertensión y la diabetes. La ausencia de este hallazgo en nuestro estudio pudo ser obtenido debido al tamaño o bien a las características de la muestra.

A pesar de que nuestra cohorte sólo representa a varones adultos y ancianos de una población mediterránea, los resultados obtenidos sugieren que nuestra incidencia de EAP es similar a la observada en otras poblaciones cuya incidencia de enfermedad coronaria se ha demostrado mayor, como es el caso por ejemplo de los países del norte de Europa.

Los ratios de incidencia de nuestra cohorte no pueden aplicarse a la medicación prescrita a los sujetos, puesto que no se encontraron diferencias significativas en el consumo de hipolipemiantes y fármacos anti-hipertensivos entre los grupos que desarrollaron EAP y los que no lo hicieron. En el caso de los anti-agregrantes y anti-coagulantes, el consumo fue incluso mayor en los sujetos que desarrollaron EAP.

La tasa de incidencia de un evento depende del momento en el que este sucede. En nuestro estudio, se desconoce el tiempo exacto en el que la arteriopatía periférica se desarrolla debido al lapso entre las dos mediciones del índice tobillo/brazo (basal y a los 5 años). De esta manera, se está considerando la cohorte como constante a lo largo de todo el seguimiento, siendo posible una infra-estimación del ratio de incidencia.

8.4. Predicción de riesgo de la enfermedad arterial periférica:

La Odds Ratio para cada uno de los factores que demostraron asociación significativa de manera independiente a la aparición de EAP valora la magnitud de este aumento de riesgo, ello permite desarrollar una función matemática para calcular el riesgo individual en función de la presencia o ausencia de estos factores de riesgo. Puede decirse que la mejor manera de tomar decisiones en cuanto a medidas de prevención de EAP se refiere, son las basadas en la utilización de ecuaciones de riesgo [150]. De hecho, hace ya algunas décadas que se realizaron ecuaciones para el cálculo individual de riesgo coronario a partir de los datos obtenidos en el estudio de Framingham, [134,151] y que todavía hoy siguen siendo utilizadas y recomendadas por las sociedades de cardiología.

Sin embargo, no han sido realizados hasta el momento modelos predictivos de riesgo de enfermedad arterial periférica con los que comparar la ecuación obtenida en el presente estudio, por lo que fue valorada su validez a partir de su capacidad de calibración y discriminación.

Para estudiar la calibración del modelo fue utilizado el test de Hosmer-Lemeshow, que valora el grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada. Puesto que no hubo diferencias significativas entre ambas, puede decirse que la bondad de ajuste obtenida fue adecuada [122-124].

La capacidad de discriminación, grado en que la ecuación distingue entre los sujetos que presentarán el evento y los que no, se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC [123]. Los resultados fueron aceptables puesto que el área fue significativamente mayor de 0.50, si bien hubiera sido preferible obtener valores más próximos a 1.

A pesar de los resultados positivos de ambas pruebas, sería necesario realizar nuevos estudios prospectivos que verificaran la aplicabilidad del modelo predictivo propuesto y su calibración.

9. CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de la enfermedad arterial periférica en la población estudiada fue del 13.4%, siendo sintomática en 64.8% de los casos, y se asoció a tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, índice cintura/cadera elevado y niveles plasmáticos bajos de colesterol-HDL y altos de triglicéridos.

2.- Los sujetos afectados de enfermedad arterial periférica mostraron un riesgo 3 veces mayor de presentar un evento coronario mayor en los 5 años siguientes. La magnitud de ésta asociación fue similar a la observada en poblaciones con mayor incidencia de cardiopatía isquémica. Además, los sujetos con enfermedad arterial periférica presentaron mayor mortalidad cardiovascular y global.

3.- Un 11.9% de los varones entre 55 y 74 años desarrollaron enfermedad arterial periférica al cabo de 5 años de seguimiento. Su aparición se asoció a edad mayor de 70 años, tabaquismo severo (>40paq/año) e historia previa de enfermedad cardio- y/o cerebro-vascular. La incidencia de enfermedad arterial periférica en la población estudiada fue similar a la descrita en otros estudios nor-europeos o estadounidenses, lugares en los que, sin embargo, la incidencia de enfermedad coronaria es significativamente mayor.

4.- La ecuación predictiva de riesgo de enfermedad arterial periférica a 5 años resultante de este estudio prospectivo fue:

$$\text{Riesgo} = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$Z = -2.68 + (-1.703 \cdot \text{Edad}) + (-1.891 \cdot \text{Tabaco}) + (-1.699 \cdot \text{ECM}) + (-1.60 \cdot \text{ECeV})$$

La calibración de este modelo y su capacidad de discriminación fueron adecuadas según las pruebas de Hosmer-Lemeshow y la curva ROC respectivamente.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
- 2.- Albers M, Fratezi AC, De Luccia N. Assessment of quality of life of patients with severe ischemia as a result of infrainguinal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 1992;16(1):54-9.
- 3.- Klevsgård R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. Quality of life associated with varying degrees of chronic lower limb ischaemia: comparison with a healthy sample. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17(4):319-25.
- 4.- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6.
- 5.- Smolderen KG, Pelle AJ, Kupper N, Mols F, Denollet J. Impact of peripheral arterial disease on health status: a comparison with chronic heart failure. *J Vasc Surg*. 2009;50(6):1391-8.
- 6.- Vlayen J, De Backer G, Peers J, Moldenaers I, Debruyne H, Simoens S. Atherosclerotic cardiovascular diseases in Belgium: a cost-of-illness analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(6):487-94
- 7.- Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. *Vasc Med*. 2008;13(3):209-15.

- 8.- 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.
- 9.- Leng GC, Lee AJ, 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*. 1996;25(6):1172-81.
- 10.- Widmer LK, Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol*. 1985;4(3):289-94.
- 11.- Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2001;153(7):666-72.
- 12.- Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med*. 1991;14(2):93-100.
- 13.- Dillavou E, Kahn MB. Peripheral vascular disease. Diagnosing and treating the 3 most common peripheral vasculopathies. *Geriatrics*. 2003;58(2):37-42; quiz 43.
- 14.- Weiner SD, Reis ED, Kerstein MD. Peripheral arterial disease. Medical management in primary care practice. *Geriatrics* 2001;56(4):20-2, 25-6, 29-30.
- 15.- Encisa JM, Torrón B, Rosendo A. Isquemia crónica de miembros inferiores: epidemiología e historia natural. En: Vaquero F, Clarà A, editores. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol. 1. Barcelona: Viguera; 2006. p. 511-17.

16.- Viles JF, Fuster V, Badimón JJ. Enfermedad aterotrombótica. Bases generales. En: Vaquero F, Clarà A, editores. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol. 1. Barcelona: Viguera; 2006. p. 355-65.

17.- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.

18.- Arbustini E, Morbini P, Bello BD, Prati F, Specchia G. From plaque biology to clinical setting. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 2):S55-60.

19.- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S419-20.

20.- Moore WS, Malone JM. Effect of flow rate and vessel calibre on critical arterial stenosis. *J Surg Res.* 1979;26(1):1-9.

21.- Sumner D, Zierler RE. Fisiología vascular: principios hemodinámicos básicos. En: Rutherford RB, editor. Cirugía vascular. Vol 1. 6ª edición. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 75-123

22.- Perera M, Luján S, Puras E. Isquemia crónica de los miembros inferiores: Diagnóstico clínico e instrumental. En: Vaquero F, Clarà A, editores. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol. 1. Barcelona: Viguera; 2006. p. 519-25.

23.- Lozano-Vilardell, Riambau EM, Torreguitart N, Vera A, Riera-Vazquez R. Enfermedad arterial oclusiva de las extremidades: Fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Anales de Cirugía Vascul* 2009;23(extra 1):6-11.

24.- Lozano P, Corominas C, Gómez FT, Riambau E, Julià J. Evolución natural de la isquemia crítica de los miembros inferiores. *Angiología* 2003; 55(supl1):S38-S46.

25.- McDermott MM, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Pearce WH, et al. Leg strength in peripheral arterial disease: associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vasc Surg.* 2004;39(3):523-30.

26.- Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, van RJ, Knottnerus JA. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms, and the ankle-brachial pressure index. *Med Decis Making.* 2002;22(2):99-107.

27.- Pousti TJ, Wilson SE, Williams RA. Clinical examination of the vascular system. En: Veith FJ, Hobson RW, Williams RA. *Vascular surgery. Principles and practice.* McGraw Hill. 1994:77

28.- Bloor K. Natural History of Arteriosclerosis of the Lower Extremities: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 22nd April 1960. *Ann R Coll Surg Engl.* 1961;28(1):36-52.

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.- Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation.* 1970;41(5):875-83.

31.- Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant--a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5(2):131-3.

32.- Dormandy J, Belcher G, Broos P, Eikelboom B, Laszlo G, Konrad P, Moggi L, Mueller U. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg.* 1994;81(1):33-7.

33.- Carter SA. Clinical problems in peripheral arterial disease: is the clinical diagnosis adequate? In: Berstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. St Louis: Mosby; 1993. p. 471-80.

34.- Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med*. 1968;278(5):264-5.

35.- Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. *Am J Surg*. 1979;138(2):211-8.

36.- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al.; 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; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. 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(11):e463-654.

37.- Gale SS, Scissons RP, Salles-Cunha SX, Dosick SM, Whalen RC, Pigott JP, Beebe HG. Lower extremity arterial evaluation: are segmental arterial blood pressures worthwhile? *J Vasc Surg.* 1998;27(5):831-8; discussion 838-9.

38.- Johnston KW, Taraschuk I. Validation of the role of pulsatility index in quantitation of the severity of peripheral arterial occlusive disease. *Am J Surg.* 1976;131(3):295-7.

39.- Thiele BL, Bandyk DF, Zierler RE, Strandness DE Jr. A systematic approach to the assessment of aortoiliac disease. *Arch Surg.* 1983;118(4):477-81.

40.- Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg.* 1969;56(9):676-9.

41.- Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery.* 1982;91(6):686-93.

42.- Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation.* 1968;37(4):624-37.

43.- Zierler RE, Sumner DS. Physiologic assessment of peripheral arterial occlusive disease. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 200. p. 197-222.

44.- Yao ST. Haemodynamic studies in peripheral arterial disease. *Br J Surg.* 1970;57(10):761-6.

45.- Cancer-Pérez S, Luján Huertas S, Puras Mallagray E. Diagnóstico instrumental. En: Vaquero-Morillo F, editor. Tratado de las enfermedades vasculares. Barcelona: Viguera Editores;2006. p. 527-39.

46.- Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al; Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):884-92.

47.- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1608-21.

48.- McLafferty RB, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Ability of ankle-brachial index to detect lower-extremity atherosclerotic disease progression. *Arch Surg.* 1997;132(8):836-40; discussion 840-1.

49.- Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements of the peripheral circulation. *J Vasc Surg.* 1987;6(2):147-51.

50.- Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):61-9.

51.- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9.

52.- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.

53.- Resnick HE, Foster GL. Prevalence of elevated ankle-brachial index in the United States 1999 to 2002. *Am J Med*. 2005;118(6):676-9.

54.- Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1197-203.

55.- Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):459-64.

56.- Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):709-14.

57.- Sumner DS, Strandness DE Jr. The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery*. 1969;65(5):763-71.

58.- Sacks D, Robinson ML, Marinelli DL, Perlmutter GS. Peripheral arterial Doppler ultrasonography: diagnostic criteria. *J Ultrasound Med*. 1992;11(3):95-103.

59.- De Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol*. 1996;3(4):361-9.

60.- Pinto F, Lencioni R, Napoli V, Petrucci R, Vignali C, Armillotta N, Bartolozzi C. Peripheral ischemic occlusive arterial disease: comparison of color Doppler sonography and angiography. *J Ultrasound Med*. 1996;15(10):697-704; quiz 705-6.

61.- Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217(1):105-14.

62.- Gosling O, Loader R, Venables P, Roobottom C, Rowles N, Bellenger N, et al. A comparison of radiation doses between state-of-the-art multislice CT coronary angiography with iterative reconstruction, multislice CT coronary angiography with standard filtered back-projection and invasive diagnostic coronary angiography. *Heart*. 2010;96(12):922-6.

63.- Willmann JK, Mayer D, Banyai M, Desbiolles LM, Verdun FR, Seifert B, Marincek B, Weishaupt D. Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. *Radiology*. 2003;229(2):465-74.

64.- Rieker O, Düber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(2):269-76.

65.- Beregi JP, Djabbari M, Desmoucelle F, Willoteaux S, Wattinne L, Louvegny S. Popliteal vascular disease: evaluation with spiral CT angiography. *Radiology.* 1997;203(2):477-83.

66.- Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, Strada L, Righi C, Politi LS, Kirchin MA, Chiesa R, Scotti G. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D time-of-flight MR angiography, contrast-enhanced MR angiography, conventional DSA, and rotational angiography for detection and grading. *Radiology.* 2005;236(1):204-13.

67.- Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology.* 1997;203(3):611-20.

68.- Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology.* 1992;182(1):243-6.

69.- Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(5):553-8.

70.- ROSE GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962;27:645-58.

71.- Bashir R, Cooper CJ. Evaluation and medical treatment of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(6):436-43.

72.- Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med*. 2002;251(3):193-206.

73.- Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Sep;38(3):305-11.

74.- Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2(3):221-6.

75.- 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):1472-9

76.- 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.

77.- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.

78.- Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38(6):547-56.

79.- 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):510-5.

80.- Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med.* 1996;1(1):60-4.

81.- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-24.

82.- 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):384-92.

83.- 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.

84.- Fowkes FG. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg.* 1988;2(5):283-91.

85.- Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1999;20(5):344-53.

86.- Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135(4):331-40.

87.- 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.

88.- Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery.* 1993;114(4):753-6.

89.- Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis.* 1997;129(1):41-8.

90.- Planas A, Clará A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):506-9.

91.- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88(3):837-45.

92.- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-31.

93.- McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg.* 1989;3(3):273-7.

94.- 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(3):243-6.

95.- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Dec;26(12):3333-41.

96.- Novo S, Avellone G, Di Garbo V, Abrignani MG, Liquori M, Panno AV, et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol.* 1992;11(3):218-29.

97.- Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics.* 1973 Feb;28(2):61-8.

98.- Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143(6):961-5.

99.- Oliver MF. Prevention of coronary heart disease--propaganda, promises, problems, and prospects. *Circulation.* 1986;73(1):1-9.

100.- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274(13):1049-57.

101.- Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation.* 1998;97(5):437-43.

102.- Ogren M, Hedblad B, Isacsson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet.* 1993;342(8880):1138-41.

103.- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.

104.- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.

105.- Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):538-45.

106.- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026-49.

107.- Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1091-5.

108.- Whittemore AD. Presidential address: a team for the 21st century: the vascular center. *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 1):1-8.

109.- Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):973-8.

110.- Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke,

coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1939-42.

111.- Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2003;34(10):2367-72.

112.- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180-9.

113.- Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ.* 1996;313(7070):1440-4.

114.- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997;28(2):348-53.

115.- Klop RB, Eikelboom BC, Taks AC. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5(1):41-5.

116.- Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg.* 1999;7(3):303-9.

117.- Wilms G, Marchal G, Peene P, Baert AL. The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. *Eur J Radiol.* 1990;10(3):195-7.

118.- Swartbol P, Thorvinger BO, Pärsson H, Norgren L. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension. A retrospective study. *Int Angiol.* 1992;11(3):195-9.

119.- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.

120.- Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):693-702.

121.- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153(2):154-83.

122.- Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113

123.- Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J.* 1984;108(1):150-8.

124.- Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1101-9.

125.- Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982;115(1):92-106.

126.- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2^aed. NY:Jonh Wiley & Sons, 2000.

127.- Rué M. Apunts metodològics sobre els models probabilistics. *Annals de Medicina.* 2004;87:10-1.

128.- Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1743-9.

129.- Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M; Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis.* 2004;175(1):131-8.

130.- Monreal M, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, Sanclemente C; FRENA Investigators. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med.* 2008;19(3):192-7.

131.- Guijarro C, Mesa N, Jiménez J, Puras E, Sánchez C, Fernández-Sánchez FJ, et al. Similitudes y diferencias entre los pacientes con aterosclerosis

sintomática de distintos territorios. Cohorte AIRVAG (Atención Integral al Riesgo VAscular Global). *Med Clin (Barc)*. 2006;127:605-11.

132.- Suárez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X et al. Control de factores de riesgo y tratamiento de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:446-50.

133.- Dieter RS, Biring T, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, et al. Classic intermittent claudication is an uncommon manifestation of lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Angiology*. 2004;55(6):625-8.

134.- McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286(13):1599-606.

135.- McDermott MM, Mehta S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med*. 1997;12(4):209-15.

136.- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.

137.- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-8.

138.- Ramos R, Solanas P, Cordón F, Rohlfs I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003;121: 521-6.

139.- Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(3):294-300.

140.- Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(7):1463-9.

141.- Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):529-35.

142.- Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Löwel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2580-7.

143.- Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1743-9.

144.- Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2004;110(19):3075-80.

145.- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84(3):238-44.

146.- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol*. 1998;27(4):599-604.

147.- Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;7:3.

148.- Kindermann M, Adam O, Werner N, Böhm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007: (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, ExTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol*. 2007;96(11):767-86

149.- Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):615-8.

150.- Lopez-Bescos L, Herreros B, Huelmos A, Puras E, Sanchez C, Gonzalez-Anglada I, et al. Ankle Brachial Index (ABI) Is The Single Most Relevant Independent Prognostic Marker For Recurrent Vascular Events. 5 Years Of Follow Up Of The AIRVAG Cohort. (Abstract 3318 for scientific sessions 2007) *Circulation* 2007; 116 (16 suppl): II_747 - II_748.

151.- Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg.* 1999;12(2):138-41.

152.- Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(1):13-8.

153.- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19(10):1434-503.

154.- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253-61.

Pueden encontrarse en el medline los anexos que se adjuntaron en el texto de la tesis.

ANEXO 1

Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, Vidal-Barraquer F, Clara A.
The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a Mediterranean population with low coronary heart disease incidence.
Eur J vasc Endovasc Surg 2008;36:71-76

ANEXO 2

Merino J, Planas A, Elosúa R, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Vidal-Barraquer F, Clara A.
Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult-old men followed 5 years.
World Journal of Surgery 2010;34:1975-9

ANEXO 3

Henke P. INVITED COMMENTARY to:
Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult-old men followed 5 years.
World Journal of Surgery 2010;34:1980-1