



Universitat Autònoma  
de Barcelona

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Tesi Doctoral

**“VALOR PRONÒSTIC DEL FIBRINOGEN EN EL PACIENT  
AMB MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA”**

*Pere Altés Mas*

Directors de tesi:

Manel Monreal Bosch

Secundino Llagostera i Pujol

Vicenç Artigas Raventós

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015

Departament de Cirurgia

Facultat de Medicina



**“VALOR PRONÒSTIC DEL FIBRINOGEN EN EL PACIENT  
AMB MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA”**

***Pere Altés Mas***



*“Dedico els fruits de la meva feina a la Begoña, la meva companya, amb qui comparteixo cada dia d’aquest camí. Al meus pares i al meu germà Victor, sense ells no seria aquí. I als meus amics”*



## INDEX

|   |    |
|---|----|
| ÍNDEX.....  | 7  |
| FINANCIACIÓ.....  | 11 |
| CONFLICTES DE INTERÉS.....  | 11 |
| AGRAÏMENTS.....   | 13 |
| RESUM.....  | 15 |
| RELACIÓ D’ABREVIATURES.....   | 17 |
| INTRODUCCIÓ.....  | 21 |
| 1. MALALTIA ARTERIAL PERIFÉRICA.....  | 21 |
| 1.1 DEFINICIONS.....  | 21 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIA.....  | 22 |
| 1.3 FACTORS DE RISC.....  | 23 |
| 1.4 HISTÒRIA NATURAL.....   | 29 |
| 1.4.1 PROGRESSIÓ DE LA MALALTIA.....  | 29 |
| 1.4.2 COPREVALENÇA DE LA MAP AMB ALTRES MALALTIES<br>ARTERIOSCLEROSSES..... | 31 |
| 1.4.3 MAP COM A PREDICTOR DE MORTALITAT I MORBILITAT.....                   | 33 |
| 1.5 FRENA.....  | 34 |
| 1.6 PREDICTORS DE RISC CARDIOVASCULAR.....                                  | 34 |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.6.1 MARCADORS FÍSICS.....                        | 35        |
| 1.6.1.1 ECO-DOPPLER DE TRONCS SUPRAÒRTICS.....     | 35        |
| 1.6.1.2 ÍNDEX TURMELL-BRAÇ.....                    | 36        |
| 1.6.1.3 RIGIDESA ARTERIAL.....                     | 37        |
| 1.6.1.4 HEMODINÀMICA CENTRAL/ONES REFLECTIDES..... | 38        |
| 1.6.1.5 FUNCIO ENDOTELIAL.....                     | 38        |
| 1.6.2 BIOMARCADORS CIRCULANTS.....                 | 40        |
| 1.6.2.1 ÀCID ÚRIC.....                             | 40        |
| 1.6.2.2 PROTEÏNA C REACTIVA.....                   | 41        |
| 1.6.2.3 HIPERHOMOCIESTEÏNEMIA.....                 | 41        |
| 1.6.2.4 MICROALBUMINURIA.....                      | 42        |
| 1.6.2.5 FIBRINÒGEN.....                            | 43        |
| <br>   |           |
| 2. MALALTIA ATEROMATOSA.....                       | 49        |
| 2.1 ANATOMÍA PATOLÒGICA.....                       | 49        |
| 2.2 TEORIES ATEROGENÈNIQUES.....                   | 55        |
| <br>   |           |
| <b>HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....</b>                  | <b>59</b> |
| <b>MATERIAL Y MÈTODES.....</b>                     | <b>61</b> |
| <b>RESULTATS.....</b>                              | <b>67</b> |
| <b>DISCUSSIÓ.....</b>                              | <b>83</b> |
| <b>CONCLUSIONS.....</b>                            | <b>91</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>                           | <b>93</b> |







## **FINANCIACIÓ**

L'autor d'aquesta tesi i els seus directors no han tingut cap tipus de finançament per la realització d'aquesta tesi.

## **CONFLICTES DE INTERÉS**

L'autor d'aquesta tesi i els seus directors expressen que no ha existit cap conflicte de interes directe o indirecte durant la seva realització.



## **AGRAÏMENTS**

Agraeixo al Dr. Monreal la confiança i dedicació per donar rigor científic a la meva curiositat. Al Dr. Llagostera per recolzar cada passa que dono en la meva carrera. Al Dr. Artigas per ajudar-me a completar i millorar constantment aquest treball.

Als meus companys del “Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau” que van fer tot el possible per ensenyar-me l’art de la Cirurgia Vasculat.

Als meus companys del “Hospital Universitari Germans Trias i Pujol” per ajudar-me a seguir aprenent.

I no vull deixar de banda a totes les persones, caps de servei, cirurgians, residents, infermeres, auxiliars i administratius que m’han ajudat durant la meva carrera com a metge.

I a tota la meva família, que m’han donat el millor exemple de treball en equip.



## RESUM

La malaltia arterial perifèrica (MAP) es l'afectació arteriosclerosa de les artèries, principalment del membres inferiors, però que forma part d'una afectació sistèmica amb una important morbiditat i mortalitat. El fibrinogen és una glicoproteïna de producció hepàtica cabdal en la coagulació.

Volem analitzar la influència dels nivells plasmàtics de fibrinogen amb les malalties cardiovasculars en una població amb MAP simptomàtica. Amb dades del registre *Factores de Riesgo i Enfermedad Arterial* (FRENA) hem analitzat la relació dels nivells plasmàtics de fibrinogen amb les complicacions cardiovasculars, mortalitat global i hemorràgies en els pacients amb MAP.

El Desembre de 2014 1363 pacients amb MAP foren inclosos al FRENA, dels quals 558 (40.9%) tenien nivells de fibrinogen >450 mg/100ml. En un seguiment mitjà de 18 mesos, 43 pacients van patir infart agut de miocardi, 37 accident isquèmic cerebrovascular (AVC), 51 pacients una amputació major, 19 una hemorràgia major i 90 morts. Els pacients amb nivells elevats de fibrinogen tingueren risc relatiu d'AVC isquèmic de 2.30 (IC 95% 1.19-4.59), d'amputació major de 2.58 (IC 95% 1.46-4.67), d'episodi isquèmic en conjunt de 2.08 (IC 95% 1.46-2.98), d'hemorràgia major de 3.9 (IC 95% 1.45-12.1) i de mortalitat global de 2.27 (IC 95% 1.49-3.51). En l'anàlisi multivariant, el fibrinogen plasmàtic elevat estava associat amb els episodis isquèmics (RR 1.61 IC 95% 1.11-2.32) i les hemorràgies majors (RR 3.42 IC 95% 1.22-9.61).

En conclusió, en els pacients amb MAP simptomàtica els nivells elevats de fibrinogen estan associats a un major nombre d'episodis isquèmics i hemorràgies majors, i hi ha una tendència a una major mortalitat. Per això recomanem la seva valoració en aquests malalts.





## **RELACIÓ D'ABREVIATURES**

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

AIT: accident isquèmic trasitori

AVC: accident vascular cerebral

DAF: dilatació arterial per flux

DM: diabetis mellitus

DLP: dislipèmia

EIM: engruiximent íntima-mitja

FEDG: funció endotelial basada en determinacions digitals

FvW: factor de von Willebran

FRENA: Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial

HDL: lipoproteïnes d'alta densitat

t-PA: activador tissular del plasminògen

PAI-1: inhibidor de l'activador del plasminògen-1

TFPI: inhibidor de la via del factor tissular

G6PD: glucosa-6-fosfat deshidrogenasa

ICE: isquèmia crítica de l'extremitat

ICC: insuficiència cardíaca congestiva

IC: intervals de confiança

IMC: índex de massa corporal

IL-interleucina-1

IL-6: interleucina-6

IL-10: interleucina-10

IL-1 $\beta$ : citocina pro-inflamatòria

IAM: infart agut de miocardi

ITB: index turmell-braç

ICE: isquèmia crítica de l'extremitat

MAP: malaltia arterial perifèrica

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica

M-CSF: factor estimulant de colònies de macrofags

MCP-1: proteïna quimiotàctica de monòcits

OMS: Organització Mundial de la Salut

PCR: proteïna C reactiva

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$

LDL: lipoproteïnes de baixa densitat

PDGF: factor de creixement d'origen plaquetari

TGF- $\beta$ : factor de creixement transformant  $\beta$

SCA: síndrome coronària aguda

FT: factor tissular

VCAM-1: mol·lecula d'adhesió cel·lular vascular

RR: riscos relatius

VLDL: lipoproteïnes de molt baixa densitat

VOP C-F: velocitat d'ona de pols carotídia-femoral

VOP T-B: velocitat d'ona de pols turmell-braç



## INTRODUCCIÓ

### 1 MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA (MAP)

#### 1.1 DEFINICIONS

També coneguda com isquèmia crònica de membres inferiors o arteriopatia obliterant, es defineix com l'afectació oclusiva de les artèries, principalment del membres inferiors, però que forma part d'una afectació sistèmica. És la causa més comuna de pèrdua de la capacitat de deambulació que es presenta en el àmbit del cirurgia vascular. La claudicació intermitent és un dolor ben localitzat a les extremitats inferiors que apareix amb la deambulació i que desapareix amb el repòs i correspon a la isquèmia dels diferents grups musculars segons l'artèria perifèrica que estigui afectada. A més l'afectació a les extremitats, la MAP està acompanyada d'una important morbiditat sistèmica i mortalitat. L'etiologia està basada en una constel·lació de lesions arterioscleroses que van des de estenosis a oclusions llargues del arbre arterial dels membres inferiors, provocant una reducció del flux sanguini a les extremitats inferiors. Les manifestacions clíniques de la malaltia arterial perifèrica varien segons el grau de isquèmia dels diferents grups musculars a les extremitats inferiors i van des del pacient asimptomàtic, a la claudicació intermitent i finalment al dolor en repòs o l'aparició de lesions tròfiques per isquèmia dels teixits. Aquests dos darrers estadis són coneguts com isquèmia crítica de l'extremitat (ICE). Les classificacions tant de Fontaine com de Rutherford(1) divideix els pacients en graus segons la clínica (taula 1).

| Fontaine |                           | Rutherford |           |                         |
|----------|---------------------------|------------|-----------|-------------------------|
| Estadi   | Clínica                   | Grau       | Categoria | Clínica                 |
| I        | Asimptomàtic              | 0          | 0         | Asimptomàtic            |
| IIa      | Claudicació lleu          | I          | 1         | Claudicació lleu        |
| IIb      | Claudicació moderada/greu | I          | 2         | Claudicació moderada    |
|          |                           | I          | 3         | Claudicació greu        |
| III      | Dolor isquèmic en repòs   | II         | 4         | Dolor isquèmic en repòs |
| IV       | Ulceració/gangrena        | III        | 5         | Pèrdua de teixit menor  |
|          |                           | III        | 6         | Pèrdua de teixit major  |

Taula 1. Classificacions de la malaltia arterial perifèrica: estadis de Fontaine i categories de Rutherford(1).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalença total de la malaltia, basada en proves objectives, és de l'ordre del 3-10% en la població general i augmenta fins al 15-20% en els individus de més de 70 anys(2-4). Són més de 200 milions de persones al món amb MAO, dintre els diferents espectres de la clínica, des de malalts asimptomàtics fins als que tenen una presentació severa de la malaltia(5). La prevalença de la MAP asimptomàtica de l'extremitat només pot estimar-se amb determinacions no invasives en una població general. La prova que té un ús més generalitzat és l'índex de pressió sistòlica turmell-braç (ITB). Un ITB  $\leq 0.9$  en repòs es causat per una estenosis arterial hemodinàmicament significativa i s'utilitza com a definició hemodinàmica de MAP. En individus simptomàtics, un ITB  $\leq 0.9$  té una sensibilitat aproximadament d'un 95% en la detecció de MAP amb arteriografia positiva i és específica en un 100% per identificar als individus sans. Amb aquest criteri, varis estudis ha examinat a pacients amb MAP simptomàtica i asimptomàtica de la mateixa població. El quocient entre ambdós és independent de l'edat i generalment és de l'ordre de 1:3 a 1:4. En el *Edinburg Artery Study* es va observar que, amb l'exploració dúplex, una tercera part dels pacients amb una MAP asimptomàtica presentaven una oclusió complerta d'una de les artèries principals de la cama(6). L'estudi PARTNERS (*Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival*)(7) va examinar a 6979 individus amb MAP utilitzant el ITB com a eina diagnòstica i definint MAP si aquest era  $\leq 0.9$  o si el pacient tenia antecedents de revascularització de l'extremitat. Es varen avaluar individus de  $\geq 70$  anys o entre 50-69 anys amb un factor de risc per la malaltia vascular (tabaquisme, diabetis) en 320 consultes d'atenció primària de EEUU(8). Es va detectar una MAP en 1865 pacients, el que correspon a una 29% de la població total. El 5.5% presentaven claudicació intermitent clàssica amb MAP de nou diagnòstic i el 12.6% amb diagnòstic previ també presentaven claudicació intermitent. El *National Health and Nutritional Examination Survey* presentà el 2004 resultats d'epidemiologia de la MAP sobre una població no seleccionada de 2174 individus de 40 anys d'edat de diferents poblacions nord-americanes(4). La prevalença de MAP, definida per un ITB  $\leq 0.9$ , va oscil·lar entre el 2.5% en el pacients entre 50-59 anys fins al 14.5% en els individus  $>$  de 70 anys. A les autòpsies d'individus no

seleccionats, el 15% dels homes i el 5% de les dones sense símptomes tenien una estenosis  $\geq$  50% en una artèria de la cama.

La claudicació intermitent és la principal manifestació clínica inicial a la MAP i sol diagnosticar-se per la presència de dolor en la part muscular de la cama amb l'exercici i que desapareix amb el repòs. S'han desenvolupat varis qüestionaris per l'ús epidemiològic. Cal recordar que la claudicació intermitent pot presentar-se en pacients sense MAP (per exemple la estenosis raquídia). A més, també hi ha pacient amb MAP que no arriben a claudicar perquè tenen l'exercici limitat per altres patologies.

La incidència anual de claudicació intermitent és difícil de determinar i menys important que la seva prevalença. Aquesta varia des d'un 3% en pacients al voltant de 40 anys fins al 6% en pacients de 60 anys. En els grups d'edat relativament joves la claudicació intermitent és més freqüent en els homes, però a edats més avançades les diferències s'igualen.

Pocs estudis han centrat la seva atenció en el nostre mitja, i menys encara en el que fa a la malaltia arterial perifèrica. *Baena et al(9)* en un estudi en la població urbana de Barcelona on inclouen de manera aleatòria a 2248 pacients, amb una edat mitja de 49.1 anys (DE 18.9 anys), troben una prevalença de MAP en 2.4% dels pacients, mentre que la prevalença de cardiopatia isquèmica fou de 5.5% i de malaltia cerebrovascular del 3.7%. En aquest treball es fa un detallat estudi tant dels factors de risc cardiovasculars com de la distribució de la malaltia ateromatosa en els diferents territoris, que mostren a les taules 2 i 3.

### **1.3 FACTORS DE RISC**

En la majoria dels casos tant sols existeix evidència d'associació. Els criteris necessaris per parlar de factors de risc requereixen un estudi prospectiu i controlat que demostrï que la modificació del factor e qüestió modifica també l'aparició o l'evolució de la MAP, com s'ha observat al deixar de fumar o amb el tractament de la dislipèmia.

Cal destacar que l'impacte dels factors de risc cardiovasculars en la MAP podria ésser diferent que el que tenen en altres geografies. És un exemple evident la inferior prevalença de

cardiopatia isquèmica a la conca mediterrània si en compara amb les poblacions més al Nord d'Europa(10).

#### SEXE

La prevalença de la MAP, simptomàtica o asimptomàtica, és lleugerament major en els homes, sobretot en els grups més joves, per l'efecte protector dels estrògens. Els factors de risc modificables tenen distribucions diferents segons les edats, encara que pareix que existeix una tendència a igualar-se. Segons *Baena et al(9)*, en el nostre medi, en els pacient de >74 anys un 15.9% dels homes tenen MAP, mentre que només un 3.3% de les dones.

#### EDAT

Hi ha un notable augment tant de la incidència com de la prevalença de la MAP amb l'edat. Segons *Baena et al(9)*, en el nostre medi, la prevalença de la MAP es del 3.7% en els pacients de 55-64 anys, del 4.5% entre els 65-74 anys i del 7.9% en els pacients de més de 74 anys.

#### TABAQUISME

La relació del tabaquisme amb la MAP es coneix des de 1911, quan *Erb* va descriure que la claudicació intermitent era 3 cops més freqüent en els fumadors que en els no fumadors. El tabaquisme es un dels factors de risc més forts per la MAP en tots els estudis. S'ha suggerit que la relació que hi ha entre el tabaquisme i la MAP pot ser més intensa que la que hi ha entre el tabaquisme i la malaltia isquèmica coronària. A més, el diagnòstic de MAP s'estableix fins a una dècada abans en els fumadors que en els no fumadors. La gravetat tendeix a augmentar amb el nombre de cigarretes que es consumeixen. Els fumadors intensos presenten un risc de patir una claudicació intermitent quatre cops superior a la dels no fumadors. Amb dades recents, el tabaquisme és el factor de risc que més contribueix a la incidència de la MAP, amb una població atribuïble del 44%(11). Deixar de fumar en pacients amb claudicació intermitent s'associa a una millora en mesures funcionals i fisiològiques relacionades amb la MAP, així com amb una



reducció de la mortalitat(11, 12). Els resultats del *Edinburg Artery Study*(6) varen indicar que el risc relatiu de claudicació intermitent era de 3.7 en els fumadors en comparació a 3.0 en els exfumadors (no fumaven des d'almenys 5 anys). El tabaquisme pareix tenir un paper més prominent en la MAP que en altres malalties ateroscleroses. En una comparació de factors de risc en la mateixa cohort, *Fowkes et al*(13) trobaren que el fumar estava associat significativament amb un risc relatiu més gran de patir MAP que altres malalties arterioscleroses; el tabaquisme és l'únic factor de risc tradicional per el que el risc relatiu difereix significativament amb les altres malalties cardiovasculars. En un dels treballs amb el registre FRENA(14), comparen la mortalitat dels pacients que han deixat de fumar amb els que segueixen amb l'hàbit. Són pacients estables que han patit almenys un episodi arterial (menys de 3 mesos abans del reclutament). El deixar de fumar estava associat a un descens significatiu de la mortalitat en els pacients amb història d'episodi coronari i a un descens no significatiu de la mortalitat en els pacients amb història d'episodi cerebrovascular. En canvi, en els pacients amb MAP que deixen de fumar presenten un augment no significatiu de la mortalitat. Una possible explicació que és que la MAP podria tractar-se d'un estadi final de la malaltia arterioesclerosa en el que aquesta mesura té menys efecte que en els pacients amb malaltia coronaria o cerebrovascular.

## DIABETES MELLITUS

Són molts estudis que han indicat la existència d'una relació entre diabetis mellitus i l'aparició d'una MAP. Existeix una forta associació entre diabetis mellitus i la MAP després d'ajustaments multivariables, amb riscos relatius que van des de 1.89 fins a 4.05(15-18). A pesar d'aquesta forta associació la fracció de la població amb MAP atribuïble a la DM és del 14% segons uns estudi longitudinal en professional dels EEUU(19). Això segurament és per la prevalença relativament baixa de la DM comparada amb altres factors de risc. L'evolució de la malaltia en els pacient diabètics és més agressiva. Per cada 1% d'augment de la hemoglobina A1c es produeix un augment del risc de MAP d'un 26%(20). En un estudi, pacients diabètics amb MAP tenen cinc cops més risc d'amputació major i un quocient de risc de més de 3 de mortalitat(21).

S'han anat acumulant evidències que indiquen que la resistència a la insulina desenvolupa un paper fonamental en l'agrupació de factors de risc cardiometabòlics com són la hiperglucèmia, la dislipèmia (DLP), la hipertensió arterial (HTA) i l'obesitat. La resistència a la insulina és un factor de risc per la MAP, inclús en els individus sense diabetis mellitus (DM) eleva el risc a aproximadament un 40 a 50%(22). També trobem evidència que suporta una distribució anatòmica de la malaltia en les artèries infrageniculars en els pacients diabètics(21, 23). A més de la isquèmia, la infecció té un paper important en aquests malalts, augmentant el risc d'amputació(24, 25). Amb les dades del registre FRENA es va comparar la incidència d'episodis isquèmics (IAM, AVC o isquèmia crítica de les extremitats inferiors) en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 que per una banda tenien nivells de HbA1c <7.0% i els que tenien nivells >7.0%. Sobre un total de 974 pacients estables amb antecedents d'episodis cardiovasculars (malaltia coronària, cerebrovascular o MAP), el grup de diabètics amb bon control (HbA1c <7.0%) van tenir una menor incidència de nous episodis cardiovasculars. Aquestes diferències persistiren després ajustament multivariant, però només en els pacients amb antecedents de malaltia coronària, no en aquells amb malaltia cerebrovascular ni amb MAP(14).

## HIPERTENSIÓ ARTERIAL

La hipertensió s'ha associat a totes les formes de la malaltia cardiovascular, inclosa la MAP, en quasi tots els estudis de factors de risc cardiovasculars. Però el risc relatiu de presentar MAP és inferior per la hipertensió en comparació al tabaquisme o la diabetis. Per exemple, en el *Rotterdam Study* el risc relatiu de presentar MAP en els pacients amb hipertensió era de 1.32, però la proporció de la malaltia atribuïble a la HTA era del 17%(17). Els riscos relatius dels altres estudis poblacionals de factors de risc cardiovascular van de 1.5-2.2, essent una associació significativa de manera independent de la hipertensió o la pressió sistòlica amb la MAP(13, 26-29).

## DISLIPÈMIA

El colesterol total ha estat la mesura lipídica més estudiada com a potencial factor de risc per la MAP, i ha resultat significativament associada amb aquesta en anàlisis multivariants(15-17). En canvi, en estudis recents es reconeix que el quocient de risc entre el colesterol total i el HDL-colesterol es la millor mesura lipídica de risc cardiovascular(17). La fracció de la població amb MAP atribuïble a la hipercolesterolèmia és del 17%(19). Alguns estudis han mostrat un efecte protector del HDL-colesterol(30, 31). *Bowlin et al* van trobar que el no-HDL-colesterol, es a dir la diferència entre el colesterol total i el HDL-colesterol, estava significativament associada amb la incidència de claudicació intermitent en els homes israelians(32). *Ridker et al* van trobar en la raó colesterol total entre HDL-colesterol la mesura lipídica més estretament associada amb la MAP, amb els pacients en el quart quartil més elevat amb un risc relatiu 3.9 més elevat que els pacients del darrer quartil de patir claudicació intermitent(33).

El triglicèrids són una altre mesura lipídica utilitzada en la predicció del risc cardiovascular. En molts dels articles analitzats estan relacionats amb el risc de patir MAP però la seva significança es limita als anàlisis univariants i cau en els models multivariants(16, 34).

## CONSUM D'ALCOHOL

L'evidència d'un efecte protector del consum lleu a moderat d'alcohol , com s'ha vist en la malaltia coronaria, és menys consistent en la MAP. Tant en el *Framingham Offspring Study* com en el *Rotterdam Study* van considerar la ingesta alcohòlica i en cap dels dos es va mostrar significativament relacionada amb la MAP en models multivariants ajustats per edat i sexe(17, 34). En un anàlisis posterior del *Rotterdam Study* si es va trobar un efecte protector en les dones(35). Per altre banda un efecte protector es va trobar en el *Edinburgh Artery Study* , però l'associació va desaparèixer després d'ajustar-se a la classe social(36). En una llarga sèrie de població a la Xina, un lleu consum d'alcohol associa a una disminució de la incidència de la MAP(37). En nadius nord-americans, s'aprecia un efecte protector després d'anàlisis multivariant(38). *Camargo et al.* després d'ajustar el consum d'alcohol amb el de cigarretes, donada la seva habitual coexistència, troben un efecte protector del alcohol(39). També ocorre

en el estudi FRENA al analitzar el consum d'alcohol en aquesta població, *García-Díaz et al.*(40) conclouen que un consum moderat d'alcohol en pacients amb MAP estava associat a una menor mortalitat cardiovascular i una menor mortalitat en general en comparació a l'abstinència.

## ÈTNIA I RAÇA

Les dades que associen raça amb MAP són limitades ja que la majoria d'estudis estan fets en blancs no hispànics. Són bastants els estudis que senyalen una major prevalença de la MAP en la raça negra. El *National Health and Nutritional Examination Survey* de EEUU va observar que un ITB  $\leq 0.9$  era més freqüent en individus negres no llatinoamericans (7.8%) que en blancs (4.4%). Aquesta diferència de prevalença fou confirmada per l'estudi GENOA (*Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy*)(41), que va demostrar també que la diferència no s'explicava per una diferència d'altres factors de risc. Un estudi en africans nadius d'edat avançada en dues ciutats de l'Àfrica central mostren prevalences elevades de la MAP del 15% i 32%(42). En el *Cardiovascular Health Study*, un estudi de 5084 beneficiaris del Medicare als EEUU, van trobar que els no-blancs (majoritàriament de raça negra) s'associaven a un quocient de risc del 2.12 de patir MAP després d'ajustar per factors de risc clàssics(15). En el estudi *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* *Zheng et al* van trobar una prevalença més elevada en els afroamericans respecte els blancs tant en homes (3.3% front 2.3%) com en les dones (4% front 3.3%)(43). Aquesta associació de raça i MAP s'explica en part per els factors de risc tant els més tradicionals com els més recents, però segurament hi hagi un component residual sense explicació. Hi ha un estudi que suggereix que la distribució anatòmica de la malaltia difereix entre les races, presentant els individus de raça negra amb MAP una distribució més distal de les lesions ateroscleroses, inclús després del ajustament per els factors de risc com la diabetis i altres(44). En altres races els estudis són més limitats, encara així trobem que els indis nadius americans tenen una prevalença similar de MAP en comparació als blancs no hispànics(38). Tant el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*(18) com el *San Diego Population*

Study(29) suggereixen menors prevalences en les comunitats asiàtiques o llatines en comparació amb els blancs.

## MALALTIA RENAL CRÒNICA

Bastants estudis han trobat una associació entre la malaltia renal crònica i la MAP(45), particularment en els seus estadis finals que requereixen d’hemodiàlisi(46). Amb malalts de la nostra població, en un estudi del registre FRENA, s’hi van analitzar dades de malalts amb malaltia coronària, cerebrovascular i MAP segons tres diferents estadis de filtrat glomerular ( $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$   $30\text{-}60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  i  $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ). Els malalts coronaris van mostrar un augment del risc significatiu del IAM amb l’empitjorament del estadi de la seva malaltia renal crònica. En canvi, entre els pacients amb MAP ni en els pacients amb malaltia cerebrovascular no va haver-hi cap augment significatiu dels subseqüents episodis isquèmics (IAM, AVC o amputació major) (47).

| Factor de risc       | Homes (%) | Dones (%) |
|----------------------|-----------|-----------|
| Tabaquisme           | 45.3      | 25.7      |
| Hipertensió arterial | 32.7      | 34.5      |
| Hipercolesterolemia  | 19.4      | 23.9      |
| Hipertriglicèrdemia  | 17.3      | 8.9       |
| Diabetes Mellitus    | 17.5      | 14.0      |

Taula 2. Distribució per sexe dels factors de risc segons Baena et al.(9) en una mostra aleatòria de 2248 de la població urbana de Barcelona.

## 1.4 HISTÒRIA NATURAL

### 1.4.1 PROGRESSIÓ DE LA MALALTIA

La progressió de la malaltia es idèntica presenti o no el pacient símptomes. El fet que apareguin aquests depèn en gran mesura del nivell de mobilitat del pacient i per aquesta raó la isquèmia crítica de l’extremitat (ICE) pot ésser la presentació inicial en molts pacients, és a dir, dolor en repòs o úlcera isquèmica. La mitja anual de canvi en el ITB ha estat estimada en  $-0.01$  fins a  $-0.02$  en diversos grups(48, 49).

Encara que la MAP es un trastorn progressiu en el sentit anatomo-patològic, el seu curs clínic, referent a l'extremitat, és estable en la majoria dels casos. Al voltant d'una quarta part d'aquests pacients arriben a presentar un deteriorament significatiu. Suposem que l'estabilització clínica ocorre per el desenvolupament de col·laterals, per l'adaptació metabòlica dels músculs a la isquèmia o per la modificació de la marxa per afavorir els grups musculars menys isquèmics. El 25% restant pateix un deteriorament clínic que sol ser més freqüent durant el primer any següent al diagnòstic (7-9%), en comparació al 2-3% per any que s'observa a partir de llavors. Quan es realitza una avaluació del estat funcional d'aquets pacients, determinant la distància recorreguda, aquesta mostra un deteriorament progressiu en el temps(50). Nicoloff et al van trobar que el 37% dels pacients experimentaven als 5 anys empitjorament  $\geq 0.15$  al ITB, i que el 22% presentaven un empitjorament clínic, basat en canvis en la simptomatologia o necessitat de revascularització(51).

Encara que l'amputació és la principal por d'aquests pacients quan se'ls diagnostica de MAP, aquesta evolució és improbable, excepte en els diabètics. En els estudis de *Basle*(52) i *Framingham*(53), dos estudis a gran escala en el que es varen incloure pacients no seleccionats, s'observà que menys del 2% dels pacient amb MAP varen requerir una amputació major.

La ICE comprèn els graus III-IV de Fontaine i la seva incidència es de 220 nous casos per milió d'habitants(54). Segons un altre estudi només un 2.5% dels pacients amb MAP progressen a la ICE anualment(55). Els factors de risc més importants per l'aparició de ICE són la diabetis, el tabaquisme, el ITB, la dislipèmia i l'edat. Aquest factors semblen ser independents entre ells i, llavors, segurament additius. Un altre estudi en fumadors anglesos amb MAP identifica a la hipertrigliceridèmia com el factor independent més important en la progressió de la MAP i el debut en ICE(56). El factors que augmenten la viscositat de la sang han mostrat relacionats amb una major necessitat de revascularització(57). En aquells pacients en els que no es possible aquest tractament o en els que ha fracassat el pronòstic es infaust , un 40% perden l'extremitat i un 20% moren en 6 mesos. Els pacients amb un debut precoç de la malaltia (inici dels símptomes abans dels 40 anys) també tenen un pitjor pronòstic(58). En quant a la distribució anatòmica, un estudi relaciona el tabaquisme, la fracció colesterol total amb colesterol-HDL, la

lipoproteïna(a) i la PCR amb la progressió de la MAP a les grans artèries; només la diabetis es va relacionar amb la progressió a artèries petites(59).

#### **1.4.2 COPREVALENÇA DE LA MAP AMB ALTRES MALALTIES ARTERIOSCLEROSSES**

Molts dels factors de risc es comparteixen en l'afectació de la malaltia arteriosclerosa als diferents territoris, però amb diferents graus de influència. Entre els 5084 pacients beneficiaris del *Medicare*, la prevalença de història de infart agut de miocardi (IAM) era 2.5 cops més freqüent en els pacients amb MAP (ITB<0.9) en comparació en aquells sense MAP. Els quocients de risc de l'angina de pit, insuficiència cardíaca congestiva (ICC), accident vascular cerebral (AVC) i accident isquèmic transitori (AIT) era de 1.9, 3.3, 3.1, i 2.3 major en pacients amb MAP. Des d'un altre punt de vista, la prevalença de MAP es 2.1 més freqüent entre els pacients amb història de infart de miocardi comparada amb els que no la tenen(15). Els pacients amb MAP també han mostrat tenir una prevalença més elevada d'estenosis carotídia(60).

En un estudi del registre "*Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial*" (FRENA) publicat per *Monreal et al.*(61) el 2008, es realitza un anàlisi de 1265 pacients del nostre medi que han tingut algun tipus d'episodi cardiovascular: 417 (33%) amb MAP, 474 (37%) amb malaltia coronària i 374 (30%) amb antecedents de malaltia cerebrovascular. En el seguiment a un any d'aquets pacients els que patien MAP tenien una incidència d'episodi cardiovascular per 100 pacients-anys de 17 (IC 13-22) comparada amb 7.9 (IC 5.5-11) dels pacients amb malaltia coronària o 8.9 (IC 6.1-13) dels pacients amb antecedents cerebrovasculars. Aquesta incidència era a expenses de la presentació de isquèmia crítica, amputació d'extremitat o mort.

Segons el TASC II(1), en els pacients amb MAP als que se'ls realitza anamnesis, exploració clínica i electrocardiograma, s'identifiquen un 40% de malalts amb isquèmia coronària i un 60% amb malaltia cerebrovascular. La prevalença de la MAP en pacients amb cardiopatia isquèmia varia entre el 10-30% segons les series. El vincle entre la MAP i la malaltia arterial cerebral pareix ser més feble. En el estudi REACH(62) (figura 1), dels pacients en que s'havia identificat una MAP simptomàtica, un 4.7% també presentaven malaltia coronària, un 1.2% també presentaven

malaltia arterial cerebral i en un 1.6% coexistien les tres malalties. La prevalença de una estenosis renal de un 50% o superior oscil·la entre el 23% i el 42%.

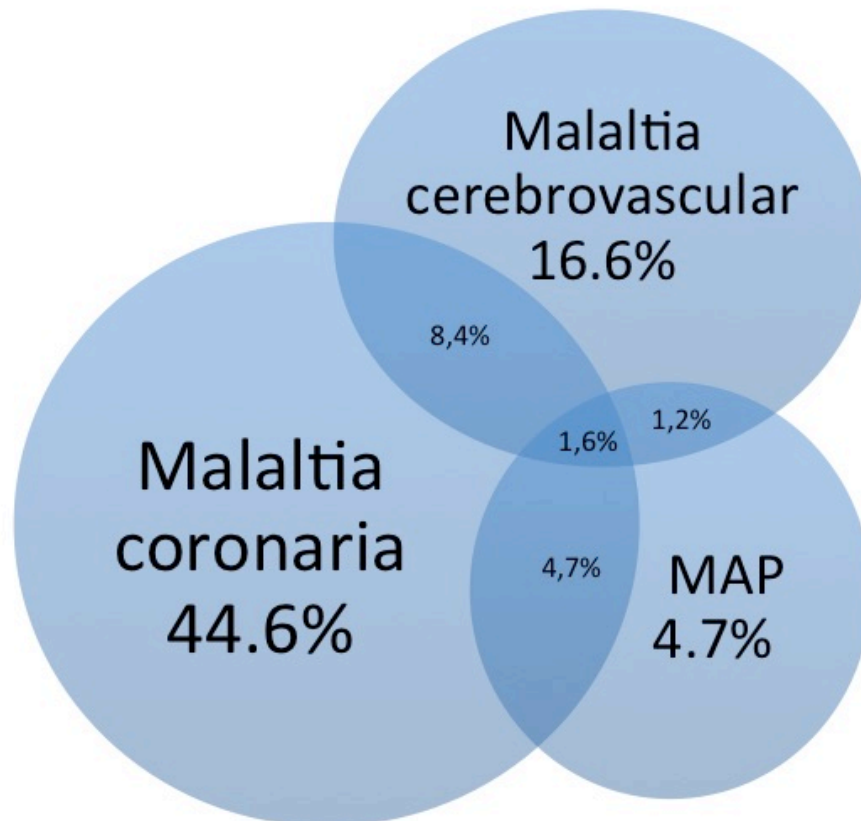


Figura 1. Solapament habitual en la malaltia vascular afectant a diversos territoris. 8.% presenten malaltia coronària + malaltia cerebrovascular; 1.2% presenten MAP + malaltia cerebrovascular; un 4.7% presenten MAP + malaltia coronària; i un 1.6% presenten afectació dels 3 territoris. Basat en dades del assaig REACH(62).

| Malaltia cardiovascular      | Homes (%) | Dones (%) |
|------------------------------|-----------|-----------|
| Alguna malaltia              | 12.2      | 8.0       |
| Cardiopatia isquèmica        | 7.0       | 4.2       |
| Malaltia cerebrovascular     | 4.0       | 3.5       |
| Malaltia arterial perifèrica | 3.6       | 1.4       |

Taula 3. Distribució per sexe de les malalties cardiovasculars segons Baena et al.(9) en una mostra aleatòria de 2248 de la població urbana de Barcelona.



### 1.4.3 MAP COM A PREDICTOR DE MORTALITAT I MORBILITAT

La MAP està clarament relacionada amb la mortalitat i morbiditat ocasionada per malalties arterioscleroses de diferents territoris. En un estudi amb 18403 homes i amb un alt rigor metodològic, es va mostrar que després del ajustament per altres factors de risc cardiovasculars, la claudicació intermitent es un predictor de mortalitat cardiovascular, inclús després d'excloure els individus sense malaltia prèvia coneguda(63).

Un metanàlisis de 16 treballs amb cohorts poblacionals va avaluar l'associació del ITB amb els episodis coronaris, mortalitat cardiovascular i mortalitat total. Un ITB  $\leq 0.9$  estava associat amb aproximadament el doble dels tres ítems als 10 anys(64). Evidència recent també indica que, independentment del ITB inicial, un deteriorament ràpid del ITB porta a un pitjor pronòstic. Un descens en el ITB de  $>0.15$  estava significativament associat a un augment de la mortalitat per totes les causes (RR 2.4) i de la mortalitat cardiovascular (RR 2.8) als 3 anys, independentment del ITB basal(65).

En el 2008, *Monreal et al. (61)*, publiquen un anàlisis dels pacients del registre FRENA en el que ressalten que els pacients amb MAP tenen una incidència similar de IAM o AVC comparada als pacients amb antecedents de malaltia coronària i cerebrovascular (5.7%, 5.3% i 5.3% respectivament) a més de tenir una major incidència d'episodi cardiovascular major, entès com el sumatori de la taxa de IAM, AVC, ICE o mort cardiovascular (17%, 7.9% i 8.9% respectivament). Segons aquestes estudi, l'amenaça de patir ICE en els pacients amb MAP en un estadi Fontaine IIa es menor que la de patir IAM o AVC. En un altre treball publicat al 2012, s'utilitzen les dades del FRENA per analitzar els predictors de l'evolució dels pacients amb MAP. És interessant confirmar que en els pacients amb estadi Fontaine II, la incidència de IAM és similar a la d'amputació major (2.09 IAM per pacients anys i 3.22 amputacions majors per pacient i any). Els riscos eren similars a l'estadi Fontaine III, mentre que era major el risc d'amputació front el d'AVC i IAM als pacients amb MAP Fontaine IV. En aquests pacients el tenir malaltia coronària prèvia, diabetis i fibril·lació auricular era predictor de IAM mentre que el gènere femení, antecedents de AVC i fibril·lació auricular d'AVC. El gènere femení, la diabetis i l'edat avançada foren els predictors d'amputació major.

## 1.5 FRENA

És el registre "*Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial*". S'inicia el Març del 2003 per el seguiment del maneig i l'evolució clínica dels pacients amb malaltia arterial al nostre mitjà. És un registre observacional en curs dels pacients consecutius, dissenyat per recopilar i analitzar dades sobre els patrons de tractament i els resultats en pacients ambulatoris estables amb malaltia simptomàtica isquèmica del cor, el cervell i les principals artèries perifèriques. És multicèntric i a dia d'avui són 25 els centres que hi participen. El pacient inclòs al registre han patit almenys un episodi recent (menys de 3 mesos abans del reclutament) malaltia coronària (tant angina com IAM), i/o cerebrovascular (AIT o AVC) i/o de MAP (pacients claudicants amb un ITB <0.9, pacients amb un intervenció vascular prèvia o amb una amputació de membres inferiors per arteriopatia obliterant). Vàries de les publicacions del grup FRENA es centren en algun factor concret, com les comentades del control de la glicèmia, del tabaquisme, del alcoholisme i la funció renal. També hi ha una publicació que estudia la relació entre l'índex de massa corporal i el pronòstic vascular dels pacients.

## 1.6 PREDICTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

Amb els factors de risc cardiovasculars sabem quins pacients tenen més risc de presentar una afectació arteriosclerosa, però probablement siguin diferents als factors que contribueixen a la vulnerabilitat de la placa. Aquesta distinció pareix crucial a l'hora de considerar estratègies per la identificació de pacients amb risc elevat de patir un episodi cardiovascular causat per la ruptura de la placa.

Les diferents escales de risc com *The Framingham Risk Score*(66), algoritme utilitzat per predir el risc cardiovascular als 10 anys d'un individu basat en el *Framingham Heart Study*(67); o com *REGICOR*(68), basat en la població de Girona, valoren el risc absolut d'episodis coronaris en pacients sense història prèvia; no prediuen el risc de la ruptura de placa i el procés aterotrombòtic posterior en els pacients amb malaltia arteriosclerosa establerta.

Analitzarem alguns dels principals marcadors que creiem poden ésser importants en la valoració del risc d'episodis cardiovasculars en pacients amb malaltia coneguda.

## **1.6.1 MARCADORS FÍSICS**

### **1.6.1.1 ECOGRAFIA DE TRONCS SUPRAÒRTICS**

L'ecografia de troncs supraòrtics és una eina relativament fàcil de utilitzar i aplicable a la pràctica clínica diària donada l'ample presència d'aparells d'ecografia a les consultes. Dintre aquestes exploracions destaquen dos mesures en la prevenció de la patologia cardiovascular. Per una banda hi ha l'engruiximent íntima-mitja (EIM) i per l'altre la detecció de plaques al eix carotídi en eco-doppler en 2 o 3 dimensions.

Per la mesura de l'EIM utilitzem ultrasons transcutanis en mode B a nivell de l'eix carotídi i calculem la distància entre la capa íntima i l'adventícia(69). Aquesta lectura s'ha de portar a terme de manera semiautomàtica en un segment de 1 cm de la caròtida comuna per tal de disminuir al màxim la variabilitat entre les diferents observacions i els diferents observadors(70). El valor de tall per considerar una exploració patològica es quan supera els 0.9 mm segons les guies de la *European Society of Cardiology*(71). Un metanàlisi de 16 estudis amb un total de 36984 participants mostrà un increment del risc per futurs episodis cardiovasculars d'un 16% per 0.1mm d'augment sobre l'EIM basal(72). Un altre metanàlisi encara més recent i amb 14 estudis de cohorts inclosos i amb un total de 45828 participants de la població general(73) mostrà que les mesures de EIM no afegeixen informació significativa al risc calculat amb *The Framingham Risk Score*(66) per el que fa a la predicció del primer IAM o AVC. Les guies més recents de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) per la valoració del risc cardiovascular en adults asimptomàtics donen a la mesura de l'EIM una recomanació classe III/B com a predictor del primer episodi cardiovascular per arteriosclerosi(74).

La mesura de la placa carotídi representaria una estadi més avançat de la malaltia arteriosclerosa(75). En les diferents mesures, el volum de la placa carotídi és el paràmetre més

freqüent utilitzat mostrant una bona reproductibilitat tant inter com intraobservador(76). Per el moment no hi ha cap d'aquestes mesures que estigui inclosa a les guies, en canvi hi ha un metanàlisis amb un total de 54336 participants que mostra una millor predicció de IAM futur amb la mesura de la placa carotídia que amb la de l'EIM(77).

### 1.6.1.2 ÍNDEX TURMELL-BRAÇ

En individus sans, la pressió arterial sistòlica és més elevada en els membres inferiors comparada amb els braços. Una disminució en la raó de les dues mesures es atribuïble a un compromís hemodinàmica, molt freqüentment per lesions obstructives degudes a la aterosclerosis. L'ITB fou descrit primerament per el diagnòstic de la MAP(78) i més tard s'ha utilitzat com a marcador del pronòstic de la malaltia cardiovascular, un cop es va evidenciar l'augment de la morbiditat i mortalitat en els pacients amb MAP(79).

Per a la mesura del ITB de manera estàndard es requereix un aparell doppler continu i un manegot de pressió arterial. Mentre que el ITB es calcula a cada extremitat utilitzant la major mesura inframal·leolar (artèria pèdia o tibial posterior), per el que fa al risc cardiovascular utilitzem la menor mesura de les dues extremitats(80).

El llindar del ITB que utilitzem per el diagnòstic de MAP és de 0.9. Valors >1.4 identifiquen calcificació de les parets arterials, una condició que pot ésser distinta de la aterosclerosis. Està demostrat que un ITB <0.9 està associat amb un risc augmentat de mortalitat, amb RR de 3.33 per els homes i de 2.71 per les dones, segons *Fowkes et al(64)*. Segons el mateix autor, aquest risc també s'augmenta en ITB>1.4, però és requeririen més exploracions per definir-ho bé.

L'ITB és l'únic biomarcador que té un paper vàlid tant en el diagnòstic (MAP) com en el pronòstic de les malalties cardiovasculars. A més, es tracta d'una exploració molt econòmica, fàcil de realitzar i de primera línia en l'atenció primària de la població.

### 1.6.1.3 RIGIDESA ARTERIAL

Els factors de risc cardiovasculars afecten la composició i la mecànica de la paret arterial disminuint la seva compliància. La rigidesa arterial és un robust predictor de la mortalitat per totes les causes, la mortalitat relacionada amb malalties cardiovasculars, i els episodis coronaris i cerebrovasculars(81). Molts diferents mètodes invasius i no invasius han estat utilitzats per mesurar la rigidesa arterial:

#### VELOCITAT DE L'ONA DE POLS CAROTIDI-FEMORAL (VOP C-F)

S'obté prenent la tonometria de les corbes carotídia i femoral dretes i el temps de retard (Dt) entre els peus de les ones obtingudes, que es defineix com el final de la diàstole. La distància D s'assumeix com la distància entre les dues zones de mesura, així  $VOP\ C-F = D/Dt$  (m/s) (82). A pesar de que la relació entre VOP C-F i els episodis cardiovasculars és continua, el llindar de 12m/s es considera per el maneig de la hipertensió en les guies de maneig de la ESH/ESC(83). Aquesta mesura està fortament influenciada per l'edat i els nivells de pressió de la sang, mentre que la influència d'altres factors de risc és més feble(84). Es una mesura no invasiva, amb una corba d'aprenentatge ràpida i de relatiu baix cost.

#### VELOCITAT DE L'ONA DE POLS TURMELL-BRAÇ (VOP T-B)

Només requereix la mesura de les pressions amb manegot a les quatre extremitats. Aquest connectats a pletismògrafs i a un oscil·lòmetre registren la ona de pressió de l'artèria braquial i de la tibial posterior. Les distàncies entre la fosseta esternal a les zones de mesura del braç (Lb) i mal·lèol (La) són preses. També es mesura el interval de temps entre les dues corbes (Ta-b) , així  $VOP\ T-B = La-Lb/Ta-b$ (85). Considerant diverses publicacions d'estudis prospectius, es pren 18m/s com a valor de tall en la mesura del risc cardiovascular(86, 87). És una tècnica molt fàcil d'utilitzar i relativament barata.

#### **1.6.1.4 HEMODINÀMICA CENTRAL/ONES REFLECTIDES**

La sobrecàrrega ventricular esquerra és depenent de la vàlvula aòrtica, de les propietats circulatòries perifèriques i de l'elasticitat de l'aorta i les grans artèries perifèriques. Hi ha diferents models que permeten la quantificació de la mecànica circulatòria sistèmica. En els més realistes, les ones de pressió i de flux es generen amb cada batec cardíac i es propaguen cap a la perifèria on es veuen reflectides cap el cor per diferents raons (bifurcacions, diferències abruptes de diàmetres i gradients de rigidesa) (88). Les mesures invasives donen mesures exactes de les pressions centrals i de les ones reflectides. Però als estudis clínics són mesures no invasives que es sotmeten a algorismes matemàtics per estimar els valors.

L'augment de l'ona reflectida està relacionada amb l'extensió de la isquèmia miocardiàca en pacients amb o sense història de malaltia coronària(89). A més, les mesures de les ones reflectides són predictors independents d'episodis cardiovasculars i mortalitat cardiovascular a població d'alt risc: pacients amb disfunció renal(90), trasplantats renals(90), pacients en diàlisi(91), pacients sotmesos a intervencions coronàries percutànies(92) i pacients hospitalitzats per insuficiència cardíaca(93).

#### **1.6.1.5 FUNCIO ENDOTELIAL**

Com passa amb altres determinacions, hi ha múltiples tècniques adreçades a estimar la funció endotelial. A més de les possibles complicacions, les tècniques invasives requereixen una major preparació tècnica. Per aquestes raons ens basarem en les mesures no invasives.

##### **DILATACIÓ ARTERIAL PER FLUX (DAF)**

L'òxid nítric (ON) derivat del endoteli és un dels principals responsables dels efectes vasoprotectors: és un potent vasodilatador, té efectes antiinflamatoris, antiproliferatius i propietats antitrombòtiques. La disfunció endotelial, ja present en fases precoces de la aterosclerosi(94), afecta a la seva producció promovent un estat inflamatori. Aquesta disfunció contribueix a la progressió de la malaltia(95).

La dilatació arterial per flux és un procés depenent del ON. Per la seva mesura utilitzem ultrasons d'alta resolució a l'artèria braquial amb un transductor linear d'alta freqüència per detectar canvis en el diàmetre arterial en resposta al augment de flux. Obtenim les imatges basals i després de desinflar un manegot de pressió que ha estat comprimint l'artèria braquial uns 4-5 minuts(96). El màxim percentatge d'augment de diàmetre és el valor relacionat amb els factors de risc cardiovasculars així com amb la presència de la malaltia(97). Encara que sense molt consistència, s'atribueix a la mesura un valor pronòstic en pacients amb aterosclerosi avançada(98).

#### FUNCIÓ ENDOTELIAL BASADA EN DETERMINACIONS DIGITALS (FEDG)

Hi ha diverses mesures de la funció endotelial com són: detecció tèrmica digital, volum digital fotopleiogràfic, i el més utilitzat, tonometria endotelial arterial perifèrica. Aquesta última es basa en mesures no invasives dels canvis a la tonometria de les artèries digitals amb un dispositiu patentat (*Itamar Medical, Caesarea, Israel*). Es calcula la raó abans i després de l'oclusió arterial amb manegot de pressió durant 5 minuts a l'artèria braquial. Aquest valor ha mostrat correlació amb els factors de risc cardiovascular convencionals i distingeix el pacients coronaris de moderat i de lleu risc(99). És una mesura fàcil d'utilitzar, ràpida i és independent tant d'operador i com de interpretador.

| Predictor de risc CV | Principi fisiològic                                    | Tècniques                             | Mesures  | Evidència | Facilitat | Presència a guies |
|----------------------|--|---------------------------------------|--|-----------|-----------|-------------------|
| Eco-TSA              | Ateromatosis en el territori CV                        | EIM                                   | Ecografia amb software especialitzat   | Ila/A     | ++        | Si                |
|                      |  | Placa carotídia                       | Ecografia  | Ila/A     |           | No                |
| Doppler EEII         | Ateromatosis en EEII                                   | ITB                                   | Pressions arterials amb doppler i quocients turmell-braç                                       | Ila/A     | ++++      | Si                |
| Rigidesa Arterial    | Ateromatosis disminueix la compliància de les artèries | Ona de pols C-F                       | Tonometria de les corbes carotídia i femoral i el temps de retard                              | Ila/A     | +++       | No                |
|                      |  | Ona de pols T-B                       | Pressions arterials amb manegots a les 4 extremitats connectats a pletismògraf i oscil·lometre | Iib/B     | ++++      |                   |
|                      |  | Hemodinàmica central/Ones reflectides | Hi ha mesures cruentes amb catèter i estimades amb sensors                                     | Iib/B     | +++       |                   |
| Funció endotelial    | Òxid nítric com vasodilatador                          | Dilatació arterial per flux           | Ultrasons d'alta resolució a l'artèria braquial amb un transductor lineal d'alta freqüència    | III/B     | +         | No                |
|                      | Tonometria arteries digitals                           | Determinacions digitals               | Canvis en la tonometria abans de després de l'oclusió braquial amb manegot                     | III/C     | +++       |                   |

Taula 4. Resum dels marcadors físics com a predictors de risc cardiovascular(88).

## 1.6.2 BIOMARCADORS CIRCULANTS

### 1.6.2.1 ÀCID ÚRIC

L'àcid úric ha estat considerat durant molt temps com un producte inert del final del catabolisme de les purines. Actualment alguns estudis suggereixen que l'àcid úric és una molècula biològicament activa i la hiperuricèmia crònica, a més del risc de dipòsits dels cristalls d'urats, podria tenir un paper en la aterogènesis, induint la proliferació de les cèl·lules del múscul llis(100). A més l'àcid úric elevat ha estat relacionat amb obesitat, dislipèmia, hipertensió i síndrome metabòlica(101). Hi ha estudis que apunten que podria predir el desenvolupament d'alguns dels anomenats factors de risc cardiovasculars, com la hipertensió o la síndrome metabòlica(102). En un estudi publicat el 2013 amb individus sans (6580 homes i 2559 dones), *Kivity et al.*, en un seguiment mig de 4.8 anys, troben una associació significativa entre la incidència dels efectes adversos coronaris i cerebrovasculars i els nivell plasmàtics d'àcid úric elevats, sobretot en les dones(102). *Verdechia et al.* en una mostra de 1720 pacients amb hipertensió sense tractar, l'àcid úric elevat era un predictor important de malaltia



cardiovascular i mortalitat total(103). Resultats ben diferents són els que s'obtenen en els anàlisis de la cohort de Framingham. En un d'ells, que inclou 117276 persones-anys de seguiment en població general, no troben associació entre els nivells elevats d'àcid úric i la mortalitat cardiovascular i total després d'ajust multivariant(104).

### **1.6.2.2 PROTEÏNA C REACTIVA**

La proteïna C reactiva (PCR) és un biomarcador relacionat amb la paret vascular amb un cos important de publicacions que la relacionen amb l'estratificació del risc cardiovascular(88). La PCR és un marcador de inflamació sistèmica que augmenta les seves concentracions plasmàtiques com a conseqüència de la malaltia vascular. És difícil distingir si la seva relació es causal o es tracta d'un epifenomen. Un metanàlisis amb un total de 160309 pacients va calcular un augment del risc coronari significatiu per l'augment de la PCR sèrica(105). Alguns estudis han demostrat que la PCR està elevada en individus asimptomàtics que en els 5 següents anys presenten una MAP, en comparació amb un grup control igualat en quan a edat que es manté asimptomàtic. El risc d'aparició de MAP en el quartil més alt de PCR basal fou de més del doble del existent en el quartil més baix(2). LA PCR també fou estudiada al *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*(18) sense trobar-hi una associació significativa en el anàlisis multivariable, cosa que sí es dona amb el fibrinogen.

El fibrinogen serà objecte d'un capítol a part, però cal remarcar que varis dels estudis poblacionals que hem anant citant van trobar una relació significativa en el anàlisis multivariable(16, 18, 34).

### **1.6.2.3 HIPERHOMOCISTEINÈMIA**

L'associació de homocisteïna amb MAP es ve estudiant des de fa anys amb resultats molt inconsistents. Un metanàlisis del 1995 d'estudis cas-control dels anys 80 i 90 va suggerir una forta associació entre les elevacions plasmàtiques de la homocisteïna i la prevalença de la MAP, comportant-se la hiperhomocisteïnèmia com a factor de risc(106). Estudis més recents han

demostrat una associació o bé no significativa o més feble de la MAP i la hiperhomocisteïnèmia(107). El *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*(18) reporten una associació estadísticament significativa de la homocisteïna després d'un ajustament multivariable per els factors de risc tradicionals, però l'associació per significança després d'ajustar-la per factors de risc més novells. Encara que és possible que la homocisteïna sigui un factor de risc independent per MAP, sembla que els resultats del metanàlisis van donar una importància excessiva a la seva relació. Un metanàlisis més recent descriu que la homocisteïna està més elevada en els pacient amb MAP en comparació amb els control(108).

La seva prevalença és elevada en la població amb malalties vasculars. S'ha descrit que la hiperhomocisteïnèmia es detecta en un 30% dels pacients joves amb MAP.

#### **1.6.2.4 MICROALBUMINÚRIA**

La microalbuminúria és un marcador de risc per el control dels pacients amb diabetis mellitus. També relacionat amb una major prevalença de malaltia arteriosclerosa, és un altre biomarcador utilitzat per l'estratificació dels pacients segons el seu risc cardiovascular. Es tracta d'un marcador de disfunció endotelial que porta a un augment de la fuita transcapilar d'albumina al ronyó, fet que és podria inferir a la resta d'arbre arterial, essent un possible inici d'arteriosclerosi. Hi ha estudis que relacionen també la microalbuminúria amb un estat inflamatori, associant-la a marcadors com PCR o interleucina-6(109). En un anàlisis post hoc del “*Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*” , fet per Luis Alfonso et al.(110), inclouen 5809 persones no diabètiques i sense història de malaltia cardiovascular. El grup que reuneix les condicions de patir síndrome metabòlica a més de microalbuminúria té més elevats els marcadors subclínic d'arteriosclerosi (calcificació d'artèries coronaries, EIM). En un anàlisis multivariant, el grup de síndrome metabòlica amb microalbuminúria va constituir el predictor més fort de malaltia cardiovascular (entesa com qualsevol episodi coronari, IAM, AVC i ICC). Així conclouen que la microalbuminúria pot ser un marcador útil de risc cardiovascular en persones no diabètiques i amb síndrome metabòlica.

### 1.6.2.5 FIBRINÒGEN

#### FISIOLOGIA I DEFINICIONS

El fibrinogen és una glicoproteïna d'elevat pes molecular, composta per tres cadenes polipeptídiques. Es sintetitza al fetge i té una vida mitja de unes 100 hores durant les quals es degrada lentament en dímers, perdent pes molecular. Està en sang de forma soluble i per acció de la trombina es transforma en fibrina insoluble, essent aquesta transformació el principal rol del fibrinogen en el procés de la coagulació. El nivell plasmàtic en la població general es situa entre 150 i 450 mg/dl.

#### FIBRINOGEN I HEMORRÀGIA

El fibrinogen és un protagonista de les diferents reaccions que ocorren en la coagulació. És converteix en fibrina per acció de la trombina i aquesta passa a una forma insoluble a la sang per l'acció del factor XIII activat (s'activa gràcies a la trombina) formant així els coàguls de fibrina insoluble. Finalment i per acció de la plasmina, aquest coàgul es desfarà en els productes de degradació de la fibrina(111). Les variacions de les concentracions plasmàtiques fisiològiques podrien estar implicades en mecanismes d'hemorràgia.

#### ANTECEDENTS DEL FIBRINÒGEN COM A FACTOR PRONÒSTIC

He fet una recerca al metabuscador ***Trip Database*** de la bibliografia existent que relacioni fibrinogen amb la malaltia coronària, cerebrovascular i arterial perifèrica. El següent capítol és un resum dels articles que hem considerat més rellevants amb la nostre recerca i metodològicament més correctes.

Per obtenir articles relacionats amb la malaltia obstructiva coronària hem utilitzat les paraules “*fibrinogen coronary heart disease*” i “*fibrinogen cardiovascular*” obtenint un total de 3015 cites. Hi ha 30 revisions sistemàtiques i 35 resums però no hem seleccionat cap d'elles perquè no contenen la paraula fibrinogen al títol. Seleccionem 40 articles que revisem.

Per obtenir articles relacionats amb la malaltia ateromatosa que afecta el territori cerebrovascular hem utilitzat les paraules "*fibrinogen stroke*" i "*fibrinogen cerebrovascular disease*" obtenint un total de 1259 resultats dels que seleccionem 20 articles que contenen la paraula fibrinogen al títol o estan íntimament relacionades amb el tema. Hi ha una revisió sistemàtica *Cochrane* que conté la paraula fibrinogen al títol però no té relació amb el tema.

Finalment, realitzem amb les paraules "*fibrinogen peripheral arterial disease*" obtenint un total de 413 resultats del que seleccionem 14 cites que contenen la paraula fibrinogen al títol o estan íntimament relacionades amb el tema. Cap d'aquestes cites és un resum.

Analitzarem els diferents treballs segons estiguin basats en individus sans o en pacient amb afectació arteriosclerosa dels diferents territoris.

#### A INDIVIDUS PRÈVIAMENT SANS

Destaca un estudi signat per la *Fibrinogen Studies Collaboration* i que es va publicar al *JAMA* l'octubre de 2005(112). Es tracta d'un metanàlisis de 154211 pacients sense història de malaltia cardiovascular. El seguiment fou de 1.38 milions de persones-anys. Van dividir la seva mostra en 3 grups d'edat: dels 40 als 59, dels 60 als 69 i a partir dels 70. En els 3 grups hi ha una relació lineal entre l'augment de la concentració del fibrinogen plasmàtic i els riscos relatius de patir qualsevol episodi coronari, cerebrovascular, perifèric i mort, tant d'origen cardiovascular com de qualsevol origen. Els riscos relatius per l'augment de la concentració plasmàtica de fibrinogen de 1 g/L de episodi coronari fou de 2.42 (IC 2.24-2.6), d'episodi cerebrovascular de 2.06 (IC 1.83-2.33), altre mortalitat vascular 2.76 (2.28-3.35) i de mortalitat no vascular de 2.03 (IC 1.9-2.18). Els riscos relatius per episodi coronari o cerebrovascular després de l'ajust pels diferents factors de risc foren de 1.93 (IC 1.79-2.08) per el primer i de 1.82 (IC 1.6-2.06) per el segon.

*Lane et al.*(113) cerquen diferents factors de risc que puguin predir una MAP prematura (amb debut abans dels 60 anys). Ho fan amb una mostra de 5083 pacients del *National Health and Nutritional Survey* 1999-2002 que són pacients sense diagnòstic de malaltia. Per diagnosticar

MAP utilitzaven el criteri hemodinàmic de tenir un ITB  $\leq 0.9$ . La prevalença de MAP en pacients joves fou de 2.1%  $\pm 0.2\%$  mentre que en pacients de  $\geq 60$  anys fou de 12.0%  $\pm 0.8\%$ . La presència de malaltia coronària (RR 2.9  $p=0.083$ ) i de fibrinogen plasmàtic elevat (RR 1.07  $p=0.006$ ) eren forts predictors de presentar MAP precoç.

*Tzoulaki et al.*(114) estudien en el registre *Edinburg Artery Study* la relació entre diferents factors hemostàtics, marcadors inflamatoris i la progressió de la MAP en 1592 malalts d'aquest registre. Es tracta d'una població amb edats entre 55-74 anys amb, pràcticament tot d'ètnia blanca seleccionats aleatòriament entre 11 centres d'atenció primària al voltant de la ciutat d'Edimburg. Aquests pacients es van seguir durant 12 anys, des de 1989 fins 2002 amb mesures basals de ITB i al finalitzar el període de seguiment. La mitja dels ITB al inici fou de 1.03 (DE 0.18) i als 12 anys era de 1.00 (DE 0.19). Els investigadors tracten de relacionar aquest empitjorament lleu però significatiu de -0.07 (DE 0.18). Aquest empitjorament és relacionat, de manera independent del ITB inicial i altres factors de risc cardiovasculars, amb el fibrinogen i el D-dímer basals. Aquestes associacions no foren significatives un cop ajustades per proteïna-C i per interleucina-6.

*Rudnicka et al.*(115) en un article de 2006 descriuen una cohort en el *Thrombosis and Prevention Trial* de 22715 pacients entre 45 i 69 anys sense història de infart de miocardi ni d'accident vascular cerebral. 10556 estaven classificats com a pacients d'alt risc per cardiopatia i 12159 de baix risc. Els pacients es seguiren durant 15.2 anys recollint els episodis de malaltia coronària (IAM fatal o no fatal) i els AVC (dèficit neurològic de duració de més de 24 hores). Els resultats mostren que un creixement proporcional del risc de IAM o AVC amb el increment dels nivells de fibrinogen. El risc relatiu d'episodi vascular de cada quintil es major respecte al quintil anterior en una relació lineal. A més el fibrinogen es va mantenir significativament associat al risc d'episodi vascular. El risc d'episodi coronari augmentà un 52% (95% IC 37-70) i risc relatiu d'episodi cerebrovascular era de 1.36 (95% IC 1.09-1.69) per un augment estandarditzat de log fibrinogen.

En un estudi més recent, publicat en *Atherosclerosis* l'any 2009, va valorar si nivells elevats de factors hemostàtics estaven en relació amb el desenvolupament de malaltia cardiovascular

subclínica(116). Varen analitzar la relació del Factor VII i VIII, el factor de von Willebrand (FvW) i el fibrinogen en 1396 pacients sans entre 25-37 anys. Com a predictor de malaltia cardiovascular mesuren 13 anys després la calcificació coronària i l'engruiximent íntima-mitja de l'artèria caròtida. La prevalença tant de la calcificació coronària com de l'engruiximent íntima-mitja carotidi augmenta significativament i progressivament segons els quartils creixents, de manera independent de l'edat, sexe, raça i després d'ajustament amb altres factors de risc cardiovasculars. Conclouen que un fibrinogen elevat en persones de 25-37 anys s'associa de manera independent a la malaltia cardiovascular subclínica (basada segons ells la calcificació coronària i engruiximent del grossor íntima-mitja carotidi).

En un estudi publicat al *New England* per *The Emerging Risk Factors Collaboration* el 2012(117), s'analitzen dades de 52 estudis prospectius amb 246669 participants sense història de malaltia cardiovascular. L'objectiu del estudi és valorar si al afegir tant la PCR com els nivells de fibrinogen als factors de risc convencionals millora la predicció del risc cardiovascular. La informació del fibrinogen estava disponible en 185892 participants. Així al afegir el fibrinogen a un a un model de pronòstic cardiovascular que ja inclou edat, sexe, tabaquisme, pressió arterial, història de diabetis i colesterol augmenta l'índex C, una mesura de discriminació de risc, 0.0027 ( $p < 0.001$ ) i rectifica el 0.83% dels pacients per la predicció del risc cardíac als 10 anys, entre les categories baixa (<10%), moderat (10%-20%) i alta( $\geq 20\%$ ). Si considerem una població de 100000 adults de 40 anys o més, la requalificació gràcies a la introducció del fibrinogen podria evitar uns 30 episodis cardiovasculars als 10 anys, ja que intensificaríem la prevenció en aquest grup de pacients.

| Estudi                                  | Data | Tipus mostra           | n      | Objectiu                              | Tipus estudi | Riscos relatius                                       | Conclusions   |
|---|------|------------------------|--------|---------------------------------------|--------------|---|---|
| <i>Fibrinogen Studies Collaboration</i> | 2005 | Individus sans         | 154211 | FR per episodis CV                    | Metanàlisi   | 1.93 episodi coronari<br>1.82 episodi cerebrovascular | Fibrinogen relacionat amb episodis CV després d'ajust per altres FR |
| <i>Tzoulakis et al.</i>                 | 2006 | Individus sans 55-74a  | 1592   | FR per MAP                            | Prospectiu   |   | Fibrinogen i D-dímer predictors de MAP                              |
| <i>Lane et al.</i>                      | 2006 | Individus sans         | 5083   | FR per MAP <60a                       | Prospectiu   | 1.07 fibrinogen per MAP <60a                          | Malaltia coronària i fibrinogen elevat són predictors de MAP <60 a  |
| <i>Rudnicka et al.</i>                  | 2006 | Individus sans 40-69 a | 22715  | FR per episodis CV                    | Prospectiu   | 1.52 episodi coronari<br>1.36 episodi cerebrovascular | Fibrinogen associat al risc d'episodi CV                            |
| <i>Atherosclerosis</i>                  | 2009 | Individus sans 25-37 a | 1396   | FR per malaltia aterosclerosa         | Prospectiu   |   | Fibrinogen elevat s'associa a calcificació coronària i augment EIM  |
| <i>New England</i>                      | 2015 | Individus sans         | 185892 | Fibrinogen i PCR en predicció risc CV | Metanàlisi   | Fibrinogen requalifica 0.83%                          | Fibrinogen pot evitar 1/400 episodis CV als 10a                     |

Taula 5. Resum dels principals articles que relacionen les diferents malalties arterioescleroses amb la concentració plasmàtica de fibrinogen en individus sans.

## INDIVIDUS AMB ANTECEDENTS DE MALALTIA CORONÀRIA

*Ndrepepa et al.(118)* estudien una població alemanya de 13195 individus amb malaltia obstructiva coronària objectivada amb angiografia des de Març del 2000 a Desembre del 2009. Varen calcular el valor de tall de fibrinogen plasmàtic que millor prediu la mortalitat a un any, 402 mg/dl, i varen dividir la mostra en 2, segons el individu estigués per sobre o sota aquest valor. L'objectiu principal del estudi, la mortalitat per qualsevol causa al any, va ser significativament més alta en el grup de fibrinogen elevat que en el grup de fibrinogen per sota 402 mg/dl (7.7% front 3.1%  $p < 0.001$  RR 2.52 IC 2.16-2.94). La mortalitat cardíaca fou del 5.4% en els pacients amb fibrinogen elevat i del 2.3% a l'altre grup ( $p < 0.001$  RR 2.41 IC 2.01-2.9). Els riscos relatius per el fibrinogen plasmàtic elevat al anàlisi multivariant foren de 1.07 (IC 1.04-1.1) per la mortalitat total i 1.05 (IC 1.01-1.09) per la mortalitat de causa coronària. Conclouen que en pacients amb malaltia obstructiva coronària, els nivells plasmàtics de fibrinogen prediuen la mortalitat cardíaca i per totes les causes independentment del altres factors de risc cardiovasculars més clàssics, la extensió angiogràfica de la malaltia coronària, la fracció

d'ejecció ventricular esquerra i la funció renal. Ara bé, per ells el fibrinogen plasmàtic no millora el poder discriminatori del risc de mortalitat total o cardíaca en models multivariants.

#### INDIVIDUS AMB ANTECEDENTS DE MALALTIA CEREBROVASCULAR

En un estudi publicat a la revista *Stroke* l'any 2004 *Rothwell* et al.(54) fan un anàlisi de combinat de 3 estudis amb pacients que havien tingut un AIT previ o AVC isquèmic *minor* buscant relacions entre la concentració plasmàtica basal de fibrinogen i els riscos de AVC isquèmic o hemorràgic, episodi coronari o altre episodis vasculars. Els estudis analitzats eren el *UK-TIA trial*, el *Dutch-TIA trial* i l'*Oxford TIA cohort*. La primera cohort correspon al *United Kingdom TIA Aspirin (UK-TIA) trial*, un estudi multicèntric aleatoritzat de 2435 pacients de tractament a llarg termini amb aspirina 600 mg dos cops al dia, aspirina 300 mg un cop al dia o placebo. L'*Oxford TIA cohort* és un estudi prospectiu de 293 pacients que havien estat sense episodis cerebrovasculars al menys 3 mesos. El *Dutch TIA trial* és un altre estudi multicèntric de 3150 pacients aleatoritzat a diferents tractaments (3131 a aspirina, 30 mg contra 283 mg i 1473 a atenolol, 50 mg contra placebo). El fibrinogen basal estava disponible en 1860 pacients del *UK-TIA trial*, 2960 del *Dutch TIA trial* i 293 pacients del *Oxford TIA cohort*. Valors del fibrinogen per sobre de la mitjana als tres estudis mostren riscos relatius elevats per AVC isquèmic (1.34 IC 95% 1.13-1.6) , episodi coronari agut (RR 1.42 IC 95% 1.18-1.7) i per qualsevol episodi vascular agut (RR 1.24 IC 95% 1.15-1.49). No va haver-hi associació entre els valors elevats del fibrinogen i el AVC hemorràgic o les mort per causa no vascular.

#### INDIVIDUS AMB ANTECEDENTS DE MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA

Al treball de *Bartlett* et al.(119) estudien el fibrinogen plasmàtic com a predictor de risc cardiovascular en pacients prèviament diagnosticats de MAP. Es tracta d'un article publicat al 2009. El treball recull 785 homes amb MAP que corresponen a la branca placebo d'un assaig clínic per l'estudi sobre el beneficis d'un fibrat sobre la reducció del risc vascular. Per ells el fibrinogen plasmàtic basal és un predictor independent de la mortalitat per qualsevol causa als 3 anys (RR 1.44; IC 95% 1.02-1.94) i als 6 mesos (RR 1.65; IC 95% 0.96-2.73).



| Estudi                 | Data | Tipus mostra      | n     | Objectiu                         | Tipus estudi                     | Riscos relatius  | Conclusions  |
|------------------------|------|-------------------|-------|----------------------------------|----------------------------------|--|--|
| <i>Ndrepepa</i>        | 2013 | Malalts coronaris | 13195 | FR i mortalitat 1 a              | Prospectiu                       | 1.07 (IC 1.04-1.1) per mortalitat total<br>1.05 (IC 1.01-1.09) per mortalitat coronaria                          | Fibrinogen elevat prediu mortalitat en malalts coronaris             |
| <i>Rothwell et al.</i> | 2004 | Malalts amb AVC   | 5113  | FR per episodis CV               | Combinació 3 estudis prospectius | AVC isquèmic 1.34 (IC 1.13-1.6)<br>Episodi coronari 1.42 (IC 1.18-1.7)<br>Altres episodis CV 1.24 (IC 1.15-1.49) | El fibrinogen elevat prediu episodis CV en malalts amb AVC menor/AIT |
| <i>Bartlett et al.</i> | 2009 | MAP               | 785   | Fibrinogen com predictor risc CV | Prospectiu                       | Mortalitat 3 anys 1.44 (IC 1.02-1.94)  | Fibrinogen elevat predictor de mortalitat                            |

Taula 6. Resum dels principals articles que relacionen les diferents malalties arterioescleroses amb la concentració plasmàtica de fibrinogen en individus amb malaltia arterial a diferents territoris.

## 2. MALALTIA ATEROMATOSA

### 2.1 ANATOMIA PATOLÒGICA

*Ateroma* prové de la paraula grega *athere* que significa papil·la. *Esclerosis* significa induració o enduriment. Les plaques arterials tenen generalment un color similar al d'una papil·la i una consistència tova, amb quantitats variables de induració o enduriment segons el pacient, les plaques i les fases de la malaltia. Al 1755, *Von Haller*(120) va utilitzar per primer cop el terme ateroma per referir-se a un tipus corrent de placa el nucli de la qual exsudava un contingut pultaci groc al tallar-la. La típica placa fibrosa amb nucli ateromatós central envoltada per una coberta fibrosa o fibromuscular, una acumulació de macròfags i un infiltrat adventicial de cèl·lules rodones caracteritza la malaltia durant la seva fase activa i pot ser més freqüent en els individus joves. A mesura que evolucionen en el temps les plaques es converteixen en més fibroses i calcificades. Encara que la definició clàssica de la placa arterioscleròtica es descrivia com una “combinació variable de canvis en la íntima de les artèries consistents en una acumulació focal de lípids, hidrats de carboni complexes, sang i productes hematològics, teixit fibrós i depòsits de calç” donada per la *Organització Mundial de la Salut* (OMS) el 1958, aquesta descripció obsoleta no abasta tot l'espectre de lesions de l'arteriosclerosi. El procés afecta a

tota la paret arterial, les plaques avançades envaeixen la mitja i en determinats estadis els ateromes tendeixen a produir una protrusió i inclús una dilatació arterial. Les lesions arterioscleròtiques avançades es caracteritzen per un infiltrat de cèl·lules rodones, canvis a la mitja i neovascularització.

Dintre de la etiologia de les complicacions de les plaques ateromatoses, es reconeix la importància de les nucli arterioscleròtic lipídic i la seva relació amb la coberta. És important destacar el fet que en les fases inicials de la aterosclerosis es forma un nucli que s'acumula en la part més profunda de les lesions inicials abans de que comenci a formar-se realment la placa fibrosa(121). També és important reconèixer la importància de la inflamació les reaccions immunitàries en l'aterogènia, tant en fases inicials(122) com en les tardanes(123). En aquestes condicions es produeix una cascada inflamatòria que inclou la interacció de citocines proinflamatòries, com la interleucina-6 (IL-6), i citocines antiinflamatòries com interleucina-10 (IL-10), en el teixit arterial. Aparentment, l'acumulació de lípids atreu a cèl·lules inflamatòries que produeixen citocines localment; aquestes citocines poden detectar-se en el plasma de pacient arterioscleròtics. Per exemple, les persones amb claudicació estable tenen unes concentracions plasmàtiques elevades d'algunes citocines inflamatòries com el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i IL-6, i concentracions reduïdes de la citocina antiinflamatòria IL-10(124). S'ha comprovat igualment que l'augment de les concentracions de citocines com TNF- $\alpha$  afecta a la paret arterial(125-127). La placa arterioscleròtica conté leucòcits; aproximadament el 80% són monòcits o macròfags derivats de monòcits. Els limfòcits predominantment cèl·lules T de memòria, representen el 5-20% d'aquesta població cel·lular. Es considera que la vulnerabilitat de la placa depèn de la inflamació, el tampany i la composició del nucli lipídic, al afavorir l'expansió sobtada, la ruptura, la alliberació d'embòlies distals i la oclusió vascular.

## ESTRIES GRASSES

Les estries grasses són lesions macroscòpiques, de color groc, amb escàs relleu i que s'observen habitualment a l'aorta i les artèries coronaries dels lactants i nens de tot el món. En les cultures

occidentals tendeixen a progressar fins formar lesions més avançades. Les lesions inicials contenen lípids dipositats en el interior dels macròfags i cèl·lules musculars llises. Es defineixen les estries grasses inicials i les lesions arterioscleròtiques interdites de la següent manera: les lesions de tipus I en nens són les lesions microscòpiques inicials i consisteixen en un augment del nombre de macròfags en la íntima, que adquireixen l'aspecte de cèl·lules escumoses(128). Les lesions de tipus II s'aprecien a simple vista; a diferència de les de tipus I, les lesions de tipus II capten les tincions de Sudan II o IV. Les estries grasses es caracteritzen per la presència de cèl·lules escumoses, gotetes heterogènies de lípids extracel·lulars. Es considera que les lesions tipus III són lesions intermèdies; generalment constitueixen el pont entre la estria grassa i la placa fibrosa ateromatosa arquetípica, o placa de tipus IV(129). Les lesions de tipus III apareixen en zones de l'arbre arterial propenses a l'expressió de la placa ateromatosa(130, 131), es a dir, zones exposades a forces com una tensió tangencial reduïda, que afavoreixen la entrada de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL)(132).

Els lípids de les estries de tipus II tenen una estructura química similar a la dels lípids del plasma(127). Els lípids plasmàtics poden penetrar en la paret arterial de diferents maneres. Les LDL poden acumular-se per diverses raons: alteracions en la permeabilitat de la íntima, augment del espai intersticial de la íntima, escassa metabolització de les LDL per cèl·lules vasculares, alteració del transport de les LDL de la íntima a la mitja, augment de les concentracions de LDL en el plasma i unió específica de les LDL a components del teixit conjuntiu, especialment als proteoglicans de la íntima arterial. Estudis experimentals han demostrat que el colesterol LDL s'acumula a la íntima abans inclús de que es desenvolupin les lesions i en presència del endoteli intacte. Aquestes observacions són bastant paregudes a les de la formació de la lesió inicial publicades per *Aschoff* a "*Lectures of Pathology*" a començaments del segle XX i per *Virchow* a "*Gesammelte zur Wissenschaftlichen Medicin*" en el segle XIX.

Com demostren els experiments en animals, en les fases inicials de la aterogenia els monòcits s'uneixen al revestiment endotelial, observant-se diapedesis posterior cap a la subíntima, on es converteixen en macròfags tissulars(133-135). Experimentalment les estries grasses son envaïdes fonamentalment per macròfags d'origen monocític. Aquestes cèl·lules inflades de

lípidis es converteixen en cèl·lules espumoses que caracteritzen a les estries grasses i altres lesions. D'acord amb la teoria de la hipòtesis lipídica, les LDL desenvolupen una funció crucial en l'aterogènia. És important senyalar que perquè els macròfags pugin convertir-se en cèl·lules escumoses deuen alterar les LDL mitjançant l'oxidació o acetilació(136). Les LDL oxidades (OxLDL) exerceixen un efecte quimiotàctic molt poderós sobre els monòcits. Aquesta teoria sosté a més que l'endoteli modifica de alguna manera les LDL per afavorir la formació de les cèl·lules escumoses.

Despertem un enorme interès les interaccions entre les concentracions plasmàtiques de LDL i la paret arterial. Les partícules LDL travessen l'endoteli per mitjà d'un transport que no depèn de cap receptor, però també a través de resquícies cel·lulars(137). Tant les cèl·lules endotelials(138) com les musculars llises(139) i els macròfags(140) són capaces d'oxidar les LDL i així aquestes atreuen monòcits cap a la íntima i afavoreixen la seva transformació en macròfags. Aquests, sintetitzen factor de creixement d'origen plaquetari (PDGF), factor de creixement transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) i citocines com IL-1 i altres interleucines. Les LDL oxidades indueixen alguns productes gènics que normalment no s'expressen al teixit vascular, com el factor tissular (FT), que és iniciador cel·lular de la cascada de la coagulació que s'expressa en els monòcits i les cèl·lules escumoses dels ateromes(141). Aquest gran nombre de macròfags i limfòcits T a la lesió pareix indicar una resposta immunitària cel·lular.

## ENDOTELI

Estudis en animals ens mostren que les cèl·lules endotelials tendeixen a orientar-se en el sentit contrari a la direcció del flux. Durant l'aterogènia, tant en homes com animals, aquestes cèl·lules adopten una forma més redona o polièdrica. Estudis animals mostren un recanvi més elevat en aquestes cèl·lules que poden arribar a deixar exposades cèl·lules escumoses subendotelials. També es torna més permeable a macromolècules, hi ha un augment de la formació de trombus murals i d'expressió de FT. Augmenta l'adherència dels leucòcits per l'expressió de molècules d'adhesió monocítica (VCAM-1) i altres. Cau la alliberació de factor relaxant d'origen endotelial i de prostaciclina, augmentant la vasoconstricció.

## CAPA MITJA

Hi ha una proliferació del múscul llis i les cèl·lules augmenten la síntesis de proteïnes de la matriu intracel·lular i extracel·lular. Aquestes proteïnes són els col·làgens de tipus I i III, el dermatà sulfat, els proteoglicans i les estromalisines. Les cèl·lules musculars llises sintetitzen també citocines, com el factor estimulant de les colònies de macròfags (M-CSF), TNF i la proteïna quimiotàctica de monòcits (MCP-1). Els miòcits, a més, concentren lipoproteïnes natives i modificades, i expressen una major activitat de la lipoproteïna lipasa.

## MACRÒFAGS

Prolifereixen i expressen MCP-1, M-CSF, TNF, IL-1 i altres interleucines; PSGF, antígens immunitaris CD i FT. Els macròfags concentren gran quantitat de colesterol lliure i esterificat, acetil coenzim A (CoA), colesterol aciltransferasa i dels èsters de colesterol hidrolasa àcida. Disminueix l'èster hidrolasa neutre. Les cèl·lules patològiques expressen a més el receptor 15-lipooxigenasa i mostren un augment de productes de l'oxidació de les lipoproteïnes.

## PLAQUES GELATINOSES

Descrita inicialment el 1856 per Virchow (REFERENCIA) i després per Haust(142), té importància a l'aterosclerosi avançada. Les proteïnes plasmàtiques i en especial els components hemostàtics penetren la íntima arterial i formen aquestes lesions. Són translúcides i de color neutre, amb zones centrals grises o opaques. Es desprenen fàcilment durant la cirurgia arterial. Es solen trobar en grans fumadors a nivell d'aorta abdominal. Tenen baix contingut en lípids i elevada proporció de líquids, a més de quantitats importants de fibrina.

## PLACA FIBROSA: L'ATEROMA ARQUETÍPIC

Contenen cèl·lules musculars llises i teixit conjuntiu formant una coberta fibrosa al voltant del nucli intern de color groc, format bàsicament d'èsters de colesterol de les cèl·lules escumoses destruïdes. Apareixen després de les estries grasses i molts cops ho fan en la mateixa localització. Altres lesions precursoras poden ésser les plaques gelatinoses, zones arterials danyades i trombus murals. Durant l'evolució inicial d'estria grassa a placa fibrosa, els èsters de colesterol formen en un primer moment estructures ordenades amb cristalls lipídics intracel·lulars. A les plaques fibroses de tipus II intermitjes, els lípids adopten formes isotròpiques i s'acumulen en el exterior de les cèl·lules. Els èsters de colesterol i els oxiesterols són substàncies irritants que provoquen reaccions inflamatòries intenses del teixit conjuntiu(143). És per això que trobem inflamació, fibrosis e infiltració limfocitària periarterial. Les plaques fibroses i fibroadiposes intermèdies es caracteritzen per la neovascularització que va avançant des de l'adventícia. Hi ha experiments que pareixen indicar que l'aterogènia està relacionada amb la inflamació crònica induïda per l'activació dels sistemes del complement i de monòcits-macròfags(144), essent la degradació enzimàtica clau en la progressió de la placa.

## PLAQUES COMPLICADES

Les plaques fibroses es poden complicar amb calcificació, ulceració, hemorràgies intraplaca o necrosis extensa. Les lesions tipus IV són les capaces de produir símptomes i es caracteritzen per la presència de lípids extracel·lulars. Les lesions tipus V estan recobertes per una placa gruixuda de teixit conjuntiu fibrós, mentre les tipus VI ja tenen fissures, hematomes i fenòmens trombòtics. Les de tipus V poden ésser calcificades o formades bàsicament per teixit conjuntiu.

## 2.2 TEORIES SOBRE L'ATEROGÈNESIS

### HIPÒTESIS LIPÍDICA

La influència aterogènica fonamental és l'augment del colesterol plasmàtic. La hiperlipèmia genètica és una prova de que l'augment del colesterol LDL és un factor etiològic essencial en l'aterogènia, a pesar del fet de que els ateromes lipídics molt cel·lulars en aquests pacients poden ésser lesions diferents o atípiques(145). Aquests trastorns metabòlics solen es deure a una absència o anomalia dels receptors LDL dels hepatòcits. En homozigosis moren prematurament abans de l'edat de 26 anys, mentre que en heterozigosis, relativament freqüent, 1 de cada 500 naixements(146), són individus amb concentracions sèriques de colesterol que poden estar per sobre els 350 mg/dl. Sense tractament desenvolupen una aterosclerosis prematura, generalment a una mitja edat. Aquest experiment genètic natural constitueix una prova molt clara que l'augment del colesterol LDL és un factor etiològic implacable en el començament de la formació de la placa i la ràpida progressió de la aterosclerosis fins a conseqüències letals.

### HIPÒTESIS TROMBOGÈNICA

*Rokitansky* va proposar en el seu "*A Manual of Pathological Anatomy*" del 1852, que substàncies fibrinoses ex dipositaven en la superfície de la íntima arterial ja que uns elements homeostàtics anormals presents a la sang es transformaven en masses ateromatoses que contenen glòbuls i cristalls de colesterol. Així les lesions ateromatoses típiques es deuen fonamentalment a la degeneració de les proteïnes de la sang (és a dir, essencialment a l'acúmul de fibrina en la íntima arterial). *Duguid*(147) va popularitzar aquesta teoria de nou al 1946 . En models experimentals, habitualment en conills, la inserció de catèters arterials o la inducció d'una lesió arterial(148) inicia un cúmul de colesterol sense necessitat d'afegir-ho a la dieta, formant-se plaques gelatinoses. En aquestes lesions al desenvolupament inicial predomina el cúmul de proteïnes de la sang, com la fibrina(142).

## HIPÒTESIS MESENQUIMÀTICA: EFECTES HEMODINÀMICS

Alguns autors consideren que la proliferació de cèl·lules musculars llises en la íntima i la producció posterior d'elements del teixit conjuntiu constitueixen dos passos primàries i crucials en la formació de la placa(149, 150). Els proteoglicans són un element important de la paret arterial que podria atrapar les LDL infiltrades, inclús quan la seva concentració plasmàtica no és elevada. El col·lagen és un altre component que emplena els espais en les lesions arterioscleròtiques avançades. La migració de cèl·lules musculars llises de la mitja cap a la íntima , amb la proliferació i síntesis de teixit conjuntiu, constitueix una reacció inespecífica de l'artèria a qualsevol agressió, el que implica que la aterosclerosi reflexa simplement una resposta arterial genèrica. Chisolm(151) la van batejar com a hipòtesis mesenquimàtica "inespecífica". Aquestes circumstàncies són anàlogues a qualsevol seqüència de cicatrització d'una ferida en resposta a qualsevol lesió. En part, aquesta teoria intenta explicar com alguns factors físics, com la tensió de cisallament, les substàncies vasoactives i diferents tipus de lesions, induïxen seqüències similars d'esdeveniments en la paret vascular. Stehbens(152), molt escèptic en relació de la hipòtesis lipídica, afirmava que "la aterosclerosi constitueix un fenomen de degeneració i reparació com a conseqüència de la fatiga mecànica induïda per les condicions hemodinàmiques que suporta la paret dels vasos sanguinis". Aquest autor postulava que "les vibracions de les pulsacions produïdes per les contraccions cardíaques i les turbulències de les ramificacions, unions, curvatures i dilatacions fusiformes (sinus carotidi) són les responsables de la fallida per fatiga després d'un nombre de vibracions determinades, però que varia entre els individus". Segons aquesta teoria l'aterosclerosi és un procés inexorable de degradació. La hipertensió i la taquicàrdia induïda en experiments animals mitjançant una alimentació aterogènica acceleren el desenvolupament de la placa, mentre que la bradicàrdia induïda amb l'ablació del nòdul sinoauricular redueix la aterosclerosi coronària i carotídia(153-155).



## HIPÒTESIS MONOCLONAL: PROLIFERACIÓ DEL MÚSCUL LLIS

*Benditt i Benditt*(149) van proposar que les lesions arterioscleroses deriven d'una cèl·lula o d'unes poques cèl·lules musculars llises mutades. Com en els tumors, aquestes cèl·lules mutades proliferen sense cap control. Aquesta teoria es basa en la troballa d'un únic al·lel per la glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD) en les lesions dels heterozigots. Existeix una homologia entre la cadena B del PDGF humana i les proteïnes sintetitzades per l'oncogen v-sis, un gen oncogènic que deriva del virus del sarcoma en els micos. En els cultius, les cèl·lules formadores de tumors expressen els gens per una o ambdues de les cadenes del PDGF i secreten aquest factor al mitjà extern. En aquesta hipòtesis es considera igualment que la proliferació de les cèl·lules musculars llises constitueixen un factor crucial en l'aterogènia. En la aterosclerosis humana representa una prova d'una resistència adquirida a l'apoptosi. Els factors de creixement estimulen o inhibeixen la proliferació cel·lular, depenent de l'activitat de les citocines macròfagues i altres circumstàncies. La presència de receptors per el TGF- $\beta$  La resistència a l'apoptosi pot donar lloc a la proliferació dels subgrups de cèl·lules resistents associades a la progressió de la lesió. Són molts els factors que influeixen en la proliferació, transformació i secreció del col·lagen del múscul llis. Donat que les cèl·lules arterials sintetitzen factors quimiotàctics i de creixement, aquesta hipòtesis es refereix més als mecanismes de reacció o de resposta que a la causa original de les lesions.

## HIPÒTESIS DE LA RESPOSTA A UNA LESIÓ

*Ross i Glomset*(156) proposaren inicialment l'existència de dos vies que afavoreixen la formació de plaques d'ateroma. En la primera via factors extrínsecs com la hipercolesterolèmia indueixen una lesió arterial, migrant monòcits i macròfags sense que hi hagi despreniment del endoteli. En una segona via, l'endoteli allibera factors de creixement en resposta a una lesió i estimulant la proliferació del múscul llis. Es considerava que la segona via tenia rellevància en les plaques induïdes per la diabetis, possiblement en relació als factors de creixement tipus insulina, així com per el tabaquisme i la hipertensió arterial. Encara que la hipertensió arterial danya l'endoteli, es poden observar diferències entre el comportament de les cèl·lules

musculars llises en l'aterosclerosi i en la hipertensió arterial, que indueix un engruiximent de la paret arterial per l'augment de la síntesis proteica però sense augment de la cel·lularitat. També és evident la a relació entre aterosclerosi i la lesió de la paret arterial per els cirurgians vasculars. La lesió física afavoreix l'adhesió de plaquetes, la secreció de PDGF(157) i la proliferació posterior del múscul llis(158). Aquestes lesions van des de la hiperplàsia miointimal fins a les plaques d'ateroma típiques(159-161). Lesions profundes o greus i la presència de hiperlipèmia accentuen aquestes respostes desfavorables(159, 162, 163).

## **HIPÒTESI I OBJECTIUS**

### HIPÒTESI

El fibrinogen plasmàtic elevat en els pacients amb MAP s’associa a un major nombre de complicacions cardiovasculars.

### OBJECTIU PRINCIPAL

Valorar la correlació dels nivells plasmàtics de fibrinogen amb les malalties cardiovasculars en els malalts amb MAP.

### OBJECTIU SECUNDARI

Valorar la influència dels nivells plasmàtics de fibrinogen en la incidència de sagnats majors i en la mortalitat total dels pacients amb MAP.



## **MATERIAL I MÈTODES**

### **CRITERIS DE INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ**

Es tracta d'un reclutament prospectiu seqüencial de pacients consecutius amb malaltia arterial simptomàtica amb almenys un episodi recent de (menys de 3 mesos abans del reclutament) d'episodi coronari, manifestat com angina de pit o síndrome coronària aguda (SCA); cerebrovascular, manifestat com AIT o AVC d'origen isquèmic; o MAP, manifestada tant com claudicació intermitent i índex turmell-braç inferior a 0.9 o amb revascularització perifèrica prèvia o amputació de membres.

S'exclouen pacient que no podran estar disponibles per el seguiment o si estan participant en un assaig clínic terapèutic amb algun tractament cec.

Tots els pacients donaren el consentiment informat escrit o oral abans de la seva inclusió al registre, d'acord amb els requeriments del comitè d'ètica de cada hospital.

El registre s'inicià el 2003 i dura fins l'actualitat. Per el nostre estudi hem assolit el període des de 2003-2014

### **DISENY DE L'ESTUDI**

Es tracta d'un estudi prospectiu descriptiu i comparatiu. Per aquest estudi només s'han considerat els pacients amb MAP. Hem utilitzat la classificació de Fontaine(1). Des de Març 2003 fins Desembre 2014 s'ha recollit la incidència d'episodis isquèmics (IAM, AVC o amputació de membres), sagnat major o mort. Tots els episodis ha estat diagnosticats per els metges corresponent. En cas de dubte, l'episodi ha estat diagnosticat per el Comitè d'Adjudicació del FRENA.

### **DEFINICIONS**

El terme SCA fa referència al grup de símptomes atribuïts a la isquèmia coronària, generalment dolor precordial irradiat al braç esquerre o angle de la mandíbula i de tipus opressiu, normalment associat amb nàusees i sudoració. Generalment ocorre com a resultat de IAM o angina inestable.

Definim IAM com la presència del dolor precordial en combinació amb un aixecament transitori de la creatina-cinasa o troponines o el típics signes electrocardiogràfics (desenvolupament de ona Q patològica o aixecament o depressió del segment ST).

Definim AIT com la focalitat neurològica de causa isquèmica desapareguts en menys de 24 hores, generalment en la primera hora.

Diagnostiquem AVC isquèmic si el pacient ha presentat una focalitat neurològica clínica no resolta en 24 hores, i a més presenta una lesió cerebrovascular aguda a la tomografia computeritzada o ressonància magnètica cerebral.

Parlem de MAP en els pacients que tenen una afectació obstructiva completa o parcial de les artèries perifèriques. En aquest treball hem considerat l'afectació dels membres inferiors diagnosticant MAP amb un ITB < 0.9. Poden ser pacients asimptomàtics, presentar una claudicació intermitent (dolor ben localitzat a les extremitats inferiors que apareix amb la deambulació i que desapareix amb el repòs i correspon a la isquèmia dels diferents grups musculars segons l'artèria perifèrica que estigui afectada). L'evolució final de la MAP és la isquèmia crítica que correspon als estadis III i IV de Fontaine, quan els malalts present dolor en repòs i úlceres isquèmiques respectivament(1).

Les complicacions hemorràgiques ha estat classificades com a "majors" si han requerit la transfusió de dos unitats de sang o més, o si han estat al espai retroperitoneal, intracraneals o medul·lars o si han estat fatals.

Un pacient ha estat classificat com a diabètic si hi consta a la història clínica o quan està en tractament amb insulina o antidiabètics orals. Classifiquem com a hipertens al pacient que en té història clínica o quan està prenent medicació hipotensora. El filtrat de creatinina es calcula segons la fórmula de *Cockcroft i Gault*(164).

## SEGUIMENT

A cada pacient se li realitza una història clínica detallada a la seva entrada al registre (menys de 3 mesos posteriors al episodi isquèmic agut). Es recullen les seves comorbiditats, incloent història de malaltia coronària, cerebrovascular o arterial perifèrica a més de diabetis, hipertensió arterial, dislipèmia, malaltia pulmonar crònica, insuficiència cardíaca, càncer, tabaquisme i alcoholisme.

La distància de claudicació intermitent en pacient amb estadi II de la classificació de Fontaine s'avalua preguntant al pacient en cada visita.

Es realitza exploració física registrant el pes, l'altura, la freqüència cardíaca i la pressió arterial en cada visita en condicions estàndard després de 5 minuts de repòs. A més es registre un electrocardiograma.

Després de la visita inicial, els pacients es segueixen en intervals de 4 mesos a les consultes externes. En aquestes visites, qualsevol canvi en la medicació o dades de l'exploració física es registren, amb especial atenció als hàbits d'estil de vida; pressió arterial; dades de laboratori; el tipus, dosis i duració dels tractaments rebuts i l'evolució clínica.

La majoria dels episodis (incloent les causes de mort) foren classificats segons els diferents centres. Si el personal del centre coordinador presentava dubtes per la classificació, l'episodi era revisat per la coordinació del FRENA (menys del 10% dels casos).

## RECOLLECCIÓ DE DADES

Les dades foren recollides en una base de dades informàtica. Les identitats dels pacients es mantenen confidencials al ser identificats amb un número d'assignació en el registre. La qualitat de les dades es revisa regularment i es documenta electrònicament per tal de detectar possibles inconsistències i errades. La qualitat de les dades es valora a més amb revisions periòdiques, comparant les dades mèdiques amb les dades de la web. Una auditoria de dades es realitza a intervals periòdics de temps.

## LLISTAT DE DADES RECOLLIDES

Característiques clíniques del malalt: edat, gènere, índex de massa corporal.

Malalties concomitants: càncer, hipertensió arterial, diabetis mellitus, tabaquisme, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Exploració física: fibril·lació auricular, pressió arterial (mmHg).

Valors plasmàtics: aclariment de creatinina (mL/min), colesterol total (mg/100mL), colesterol-HDL (mg/100mL), i colesterol-LDL(mg/100mL), , triglicèrids (mg/100mL), , glucosa (mg/100mL).

Fàrmacs: diürètics, betabloquejants, inhibidors de la ECA, antagonistes del calç, antiagregants plaquetaris, anticoagulants, estatines, insulina, antidiabètics orals.

Incidència d'episodis adversos: IAM, AVC, amputació major, sagnat major i mort.

## VALORS NORMALS DE FIBRINOGEN

El fibrinogen plasmàtic deu oscil·lar entre 150-450 mg/dl.

## ANÀLISIS ESTADÍSTIC

Les variables categòriques es comparen utilitzant el test de Chi-quadrat i el test exacte de Fisher. Es calculen riscos relatius (RR) i els corresponent intervals de confiança (IC) del 95%, i es considera una  $p < 0,05$  per a ser estadísticament significativa. Les incidències es calculen amb la incidència acumulada (episodis/100 pacient-anys) i es comparen utilitzant les raons. L'associació entre la presència de nivells elevats de fibrinogen i la presència d'episodis adversos es va avaluar utilitzant el model de regressió de riscos proporcionals Cox. Totes les variables que aconseguen un nivell de significació de  $\leq 0.1$  en un anàlisi univariant es consideraven



per la seva inclusió al model de regressió logística. Els anàlisis estadístics es realitzaren amb SPSS per Windows versió 17.0 (SPSS; Inc).



## RESULTATS

El Desembre de 2014 1363 pacients amb MAP foren inclosos al FRENA, dels quals 558 (40.9%) tenien nivells de fibrinogen >450 mg/100ml. Aquests pacients eren tres anys majors i amb més càncer, diabetis, malaltia pulmonar obstructiva crònica o insuficiència cardíaca comparats amb els de nivells normals de fibrinogen. A més, tenien una major incidència de fibril·lació auricular (taula 7). No hi havia diferència en els nivells plasmàtics de lípids ni de glucosa, i l'aclariment de la creatinina era superior >60 mL/min en ambdós grups, encara que menor en el grup de amb nivells elevats de fibrinogen (69±31 i 79±28) tal com mostra la taula 8. En quan a la medicació, els malalts amb nivells de fibrinogen més elevats estaven prenent més diürètics, més anticoagulants, i més insulina però menys antiagregants plaquetaris (taula 9).

|  | Fibrinogen<br>>450<br>(mg/100 mL) | Fibrinogen<br>≤450<br>(mg/100 mL) | Risc relatiu<br>(95% IC) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Pacients, N                                    | 558                               | 805                               |                          |
| Característiques clíniques                     |                                   |                                   |                          |
| Edat mitja (anys±DS)                           | 67±10                             | 64±11‡                            | p=<0.001                 |
| Gènere (homes)                                 | 478 (85.7%)                       | 697 (86.6%)                       | 0.93 (0.68-1.26)         |
| Índex de massa corporal (mitja±DS)<br>(N=1348) | 28±4                              | 28±4                              | p=0.677                  |
| Exàmen físic                                   |                                   |                                   |                          |
| Fibril·lació auricular                         | 75 (13.4%)                        | 69 (8.57%)†                       | 1.66 (1.17-2.34)         |
| Pressió sistòlica mitja (mm Hg)                | 142±16                            | 141±16                            | p=0.065                  |
| Malalties concomitants                         |                                   |                                   |                          |
| Càncer   | 70 (12.5%)                        | 61 (7.58%)†                       | 1.75 (1.22-2.51)         |
| Hipertensió arterial                           | 385 (69.0%)                       | 534 (66.3%)                       | 1.13 (0.90-1.42)         |
| Diabetis                                       | 254 (45.5%)                       | 322 (40.0%)*                      | 1.25 (1.01-1.56)         |
| Tabaquisme actual                              | 173 (31.0%)                       | 265 (33.0%)                       | 0.91 (0.72-1.15)         |
| Malaltia pulmonar obstructiva<br>crònica       | 112 (20.1%)                       | 122 (15.2%)*                      | 1.41 (1.06-1.87)         |
| Insuficiència cardíaca                         | 53 (9.50%)                        | 46 (5.71%)*                       | 1.73 (1.15-2.61)         |

Taula 7. Característiques clíniques dels 1363 pacients amb MAP segons els nivells de fibrinogen. Abreviatures: DS desviacions estàndard. Comparativa: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

| Nivells plasmàtics mitjos              | Fibrinogen<br>>450<br>(mg/100 mL) | Fibrinogen<br>≤450<br>(mg/100 mL) | Risc relatiu<br>(95% IC) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Aclariment de creatinina (mL/min)      | 69±31                             | 79±28‡                            | p=<0.001                 |
| Colesterol total (mg/100 mL) (N=1,354) | 177±36                            | 180±36                            | p=0.134                  |
| Colesterol-HDL (mg/100 mL) (N=1,319)   | 46±12                             | 47±13*                            | p=0.039                  |
| Coelsterol-LDL (mg/100 mL) (N=1,314)   | 105±30                            | 105±30                            | p=0.920                  |
| Triglicèrids (mg/100 mL) (N=1,352)     | 138±92                            | 145±92                            | p=0.195                  |
| Glucosa (mg/100 mL) (N=1,361)          | 123±41                            | 121±37                            | p=0.260                  |

Taula 8. Nivells plasmàtics mitjos dels 1363 pacients amb MAP segons els nivells de fibrinogen. Abreviatures: DS desviacions estàndard. Comparativa: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

| Fàrmacs                      | Fibrinogen<br>>450<br>(mg/100 mL) | Fibrinogen<br>≤450<br>(mg/100 mL) | Risc relatiu<br>(95% IC) |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Diurètics                    | 276 (49.5%)                       | 309 (38.4%)‡                      | 1.57 (1.26-1.95)         |
| Beta-bloquejadors            | 126 (22.6%)                       | 172 (21.4%)                       | 1.07 (0.83-1.39)         |
| Inhibidors del ECA           | 244 (43.7%)                       | 337 (41.9%)                       | 1.08 (0.87-1.34)         |
| Antagonistes angiotensina-II | 163 (29.2%)                       | 234 (29.1%)                       | 1.01 (0.79-1.28)         |
| Calci-antagonistes           | 164 (29.4%)                       | 208 (25.8%)                       | 1.19 (0.94-1.52)         |
| Antiagregants plaquetaris    | 487 (87.3%)                       | 752 (93.4%)‡                      | 0.48 (0.33-0.70)         |
| Anticoagulants               | 92 (16.5%)                        | 84 (10.4%)†                       | 1.69 (1.23-2.33)         |
| Estatines                    | 454 (81.4%)                       | 648 (80.5%)                       | 1.06 (0.80-1.39)         |
| Insulina                     | 117 (21.0%)                       | 113 (14.0%)‡                      | 1.62 (1.22-2.16)         |
| Antidiabètics orals          | 191 (34.2%)                       | 272 (33.8%)                       | 1.02 (0.81-1.28)         |

Taula 9. Medicació dels pacients amb MAP segons els nivells de fibrinogen. Abreviatures: DS desviacions estàndard. Comparativa: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Entre els malalts amb MAP Fontaine II, 703 (87.3%) tenien nivells de fibrinogen ≤450 mg/100ml front a 455 (81.5%) amb valors >450 mg/100ml essent les diferències estadísticament significatives (P<0.01). Els malalts Fontaine III tenien una distribució equilibrada, 59 (7.33%) amb fibrinogen ≤450 mg/100ml i 45(8.06%) fibrinogen >450 mg/100ml. Dels malalts Fontaine IV, 43 (5.40%) tenien nivells plasmàtics de fibrinogen ≤450 mg/100ml mentre que 58 (10.6%) els tenien >450 mg/100ml, essent significativament més nombrosos aquest últims (p <0.001) (taula 10).

| Presentació clínica de la MAP | Fibrinogen >450 (mg/100 mL) | Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) | Risc Relatiu (95% IC) |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Fontaine II                   | 455 (81.5%)                 | 703 (87.3%) <sup>†</sup>    | 0.64 (0.48-0.86)      |
| Fontaine III                  | 45 (8.06%)                  | 59 (7.33%)                  | 1.11 (0.74-1.66)      |
| Fontaine IV                   | 58 (10.6%)                  | 43 (5.40%) <sup>‡</sup>     | 2.07 (1.37-3.12)      |

Taula 10. Presentació clínica o estadis de la MAP dels 1363 pacients segons els nivells de fibrinogen. Abreviatures: DS desviacions estàndard. Comparativa: <sup>†</sup>p <0.05; <sup>††</sup>p <0.01; <sup>‡</sup>p <0.001.

Durant un seguiment mitjà de 18 mesos, 43 pacients posteriorment van presentar un IAM, 37 AVC isquèmics, 51 amputacions majors, 19 sagnats majors i 90 moriren. Entre tots els pacients amb MAP que tenien nivells de fibrinogen >450 mg/100ml la incidència (episodis per cada 100 pacients-anys) de IAM era de 2.59 (IC 95% 1.68-3.83), d'AVC era de 2.61 (IC 95% 1.69-3.85), d'amputacions majors era de 3.77 (IC 95% 2.64-5.23), d'episodi isquèmic en conjunt era de 8.75 (IC 95% 6.92-10.9), de sagnats majors era de 1.57 (IC 95% 0.90-2.58) i 6.23 (IC 95% 4.75-8.03) de mort. Menys els IAM, tots els episodis isquèmics per separat, els episodis isquèmics en conjunt, els sagnants majors i les morts es donaren amb una freqüència significativament més alta en els pacients amb fibrinogen plasmàtic elevat. El risc relatiu de AVC isquèmic en aquest grup era 2.30 (IC 95% 1.19-4.59), el d'amputació major 2.58 (IC 95% 1.46-4.67), el d'episodi isquèmic de 2.08 (IC 95% 1.46-2.98), el de sagnat major 3.9 (IC 95% 1.45-12.1) i el de mort 2.27 (IC 95% 1.49-3.51) (taula 11).

|                          | Fibrinogen >450<br>(mg/100 mL) |                  | Fibrinogen <450<br>(mg/100 mL) |                   | Risc relatiu<br>(95% CI) |
|--------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------|
|                          | Episodis                       | Rao (95% CI)     | Episodis                       | Rao (95% CI)      |                          |
| Tots els pacients MAP, N | 558                            |                  | 805                            |                   |                          |
| Seguiment (anys)         | 899.3                          |                  | 1,241.7                        |                   |                          |
| IAM                      | 23                             | 2.59 (1.68-3.83) | 20                             | 1.63 (1.02-2.47)  | 1.59 (0.87-2.94)         |
| AVC                      | 23                             | 2.61 (1.69-3.85) | 14                             | 1.13 (0.64-1.86)* | 2.30 (1.19-4.59)         |
| Amputació major          | 33                             | 3.77 (2.64-5.23) | 18                             | 1.46 (0.89-2.26)‡ | 2.58 (1.46-4.67)         |
| Episodi isquèmic         | 74                             | 8.75 (6.92-10.9) | 51                             | 4.21 (3.17-5.49)‡ | 2.08 (1.46-2.98)         |
| Sagnat major             | 14                             | 1.57 (0.90-2.58) | 5                              | 0.40 (0.15-0.89)† | 3.90 (1.45-12.1)         |
| Mort                     | 56                             | 6.23 (4.75-8.03) | 34                             | 2.74 (1.93-3.78)‡ | 2.27 (1.49-3.51)         |

Taula 11. Incidència dels posteriors episodis isquèemics i sagnats majors en tots els pacients amb MAP segons els nivells de fibrinogen. Incidències expressades com a nombre d'episodis per 100 pacient-anys. Comparativa: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Entre els pacients amb estadi Fontaine II (n=1158), 35 pacients van presentar un IAM, va haver-hi 23 AVC isquèemics, 17 amputacions majors, 17 sagnats majors i 75 dels pacients moriren. En els pacients que tenien nivells de fibrinogen >450 mg/100ml la incidència (episodis per cada 100 pacients-anys) de IAM era de 2.43 (IC 95% 1.48-3.76), d'AVC era de 1.89 (IC 95% 1.07-3.09), d'amputacions major era de 1.47 (IC 95% 0.78-2.56), d'episodi isquèemic en conjunt era de 5.82 (IC 95% 4.25-7.8), de sagnats majors era de 1.61 (IC 95% 0.87-2.74) i 3.98 (IC 95% 2.73-5.61) de mort. Menys els IAM, AVC i amputació major per separat, els episodis isquèemics en conjunt, els sagnants majors i les morts es donaren amb una freqüència significativament més alta en els pacients amb fibrinogen plasmàtic elevat. El risc relatiu d'episodi isquèemic de 1.94 (IC 95% 1.23-3.10), el de sagnat major 3.5 (IC 95% 1.26-11.1) i el de mort 1.74 (IC 95% 1.02-2.98) (taula 12).

Entre els pacients amb estadi Fontaine III (n= 104) van ocórrer 1 IAM, 6 AVC, 11 amputacions majors, 1 sagnat major i 14 morts. Les incidències relatives (episodis per cada 100 pacients-anys) en els pacients amb nivells plasmàtics de fibrinogen elevats foren de 6.08 (IC 95% 1.93-14.7) d'AVC, 14.8 (IC 95% 7.23-27.2) d'amputació major, 22.1 (IC 95% 12.3-36.8) d'episodi isquèmic en conjunt, 1.48 (IC 95% 0.07-7.31) de sagnant major i 16.3 (IC 95% 8.58-28.3) de mort. En aquests pacients tingueren un risc relatiu significativament més elevat d'amputació major (RR 7.01; IC 95% 1.49-12.8), episodi isquèmic en conjunt (RR 4.09, IC 95% 1.49-12.8) i una més elevada mortalitat (RR 5.14; IC 95% 1.52-22.9) (taula 12).

En els pacients amb estadi Fontaine IV (n=101) es varen comptabilitzar 7 IAM, 8 AVC, 23 amputacions majors, 1 sagnant major i 21 morts. Les incidències relatives (episodis per cada 100 pacients-anys) en els pacients amb nivells plasmàtics de fibrinogen elevat foren: 6.45 (IC 95% 2.36-14.3) de IAM, 6.67 (IC 95% 2.44-14.8) d'AVC, 18.9 (IC 95% 10.5-31.5) d'amputació major, 28.8 (IC 95% 17.9-44.2) d'episodi isquèmic en conjunt, 1.30 (IC 95% 0.06-6.39) de sagnat major i de 19.2 (IC 95% 11.2-30.9) de mort. En els pacients amb úlceres isquèmiques de les extremitats inferiors no hi havia diferències significatives en quan els episodis isquèmics tant per separat com en conjunt, en els sagnats majors ni en la mortalitat segons tinguin el fibrinogen plasmàtic per sobre o sota de 450 mg/100 mL (taula 12). Vam realitzar un anàlisi univariant de les variables analitzades a la nostra mostra per analitzar el risc de episodi isquèmic, mort i sagnat major. Vam analitzar les característiques clíniques i malalties concomitants (taula 13), els estadis Fontaine de la MAP, la medicació dels pacients i alguns valors analítics que ja hem utilitza per descriure la mostra. Entre aquestes variables vam incloure el fibrinogen >450 mg/100ml. L'edat >65 anys augmenta el risc de mort i episodi isquèmic, el gènere masculí augmentaven de manera significativa el risc d'episodi isquèmic. L'IMC i el tabaquisme actius ho augmentava el risc de mort. En canvi, el consum d'alcohol resultava protector de futurs episodis isquèmics i mort. El càncer augmentava significativament el risc de mort i sagnat major, la diabetis d'episodi isquèmic. El MPOC i la ICC augmenta el risc de mort ambdós i també d'episodi isquèmic la última. Menys de sagnat major, l'augment del grau de Fontaine augmentava el risc de mort i d'episodi isquèmic. La fibril·lació auricular augmentava significativament el risc de d'episodi isquèmic, mort i de sagnat major. En quan als

valors de laboratori, únicament un aclariment de creatinina per  $<60$  mL/min es relacionava significativament amb futur episodi isquèmic, mort i sagnat major; uns triglicèrids plasmàtics  $<140$  mg/dL ho feien amb la mort. En quan als fàrmacs, els pacients sota tractament amb beta-bloquejants presentaven un risc significativament elevat de patir un episodi isquèmic futur o sagnat major. El tractament amb antagonistes de l'angiotensina-II es mostrava com a protector de mort mentre que les estatines ho feien a més amb els sagnats majors. El risc d'episodi isquèmic futur, mort o sagnat major eren significativament elevats en els pacients sota tractament anticoagulant. Els pacients que prenién insulina tenien un risc més elevat de patir un episodi isquèmic futur. El tenir nivells plasmàtics de fibrinogen per sobre  $450$  mg/100 mL es mostrà com a predictor d'episodi isquèmic en conjunt (RR 2.06 IC 95% 1.44-2.95), de sagnat major (RR 3.85 IC 95% 1.38-10.7) i de mort (RR IC 95% 1.48-3.47) en un model univariant. En el model multivariant, és varen mantenir dintre de la significació una elevada incidència d'episodis isquèmics (RR 1.61 IC 95% 1.11-2.32 ) i de sagnants majors (RR 3.42 IC 95% 1.22-9.61) en els pacient amb un fibrinogen plasmàtic superior a  $450$  mg/100 mL. La MPOC es va mantenir dintre de la significació per mort i el càncer per mort i sagnat major. El consum d'alcohol va mantenir dintre de la significació com a element protector. Els estadis de la isquèmia crítica de les extremitats foren predictors per episodi isquèmic futur i mort. En quan al fàrmacs prescrits al malalts, les estatines segueixen essent protectores de mort i sagnat major i els antagonistes de la angiotensina II només de mort. Els antiagregants plaquetaris són protectors d'episodis isquèmics futurs i de mort. Els malalts sota tractament amb beta-bloquejants i insulina tenien significativament un risc elevat d'episodi isquèmic futurs. A més, els beta-bloquejants tenien risc elevat de sagnat.



|                       | Fibrinogen >450<br>(mg/100 mL) |                  | Fibrinogen <450<br>(mg/100 mL) |                               | Risc relatiu<br>(95% IC) |
|-----------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|                       | Events                         | Rate (95% CI)    | Events                         | Rate (95% CI)                 |                          |
| Fontaine stage II, N  | 455                            |                  | 703                            |                               |                          |
| Seguiment (anys)      | 753.7                          |                  | 1,090.0                        |                               |                          |
| IAM                   | 18                             | 2.43 (1.48-3.76) | 17                             | 1.58 (0.95-2.48)              | 1.54 (0.78-3.02)         |
| AVC                   | 14                             | 1.89 (1.07-3.09) | 9                              | 0.83 (0.40-1.52)              | 2.28 (0.99-5.49)         |
| Amputació major       | 11                             | 1.47 (0.78-2.56) | 6                              | 0.55 (0.22-1.15)              | 2.67 (0.99-7.81)         |
| Episodi isquèmic      | 42                             | 5.82 (4.25-7.80) | 32                             | 2.99 (2.08-4.18) <sup>†</sup> | 1.94 (1.23-3.10)         |
| Sagnat major          | 12                             | 1.61 (0.87-2.74) | 5                              | 0.46 (0.17-1.02)*             | 3.50 (1.26-11.1)         |
| Mort                  | 30                             | 3.98 (2.73-5.61) | 25                             | 2.29 (1.52-3.34)*             | 1.74 (1.02-2.98)         |
| Fontaine stage III, N | 45                             |                  | 59                             |                               |                          |
| Seguiment (anys)      | 67.5                           |                  | 94.5                           |                               |                          |
| IAM                   | 0                              | -                | 1                              | 1.07 (0.05-5.26)              | -                        |
| AVC                   | 4                              | 6.08 (1.93-14.7) | 2                              | 2.14 (0.36-7.08)              | 2.84 (0.50-22.2)         |
| Amputació major       | 9                              | 14.8 (7.23-27.2) | 2                              | 2.12 (0.35-6.99) <sup>†</sup> | 7.01 (1.67-47.6)         |
| Episodi isquèmic      | 13                             | 22.1 (12.3-36.8) | 5                              | 5.40 (1.98-12.0) <sup>†</sup> | 4.09 (1.49-12.8)         |
| Sagnat major          | 1                              | 1.48 (0.07-7.31) | 0                              | -                             | -                        |
| Mort                  | 11                             | 16.3 (8.58-28.3) | 3                              | 3.17 (0.81-8.64) <sup>†</sup> | 5.14 (1.52-22.9)         |
| Fontaine stage IV, N  | 58                             |                  | 43                             |                               |                          |
| Seguiment (anys)      | 78.2                           |                  | 57.2                           |                               |                          |
| IAM                   | 5                              | 6.45 (2.36-14.3) | 2                              | 3.44 (0.58-11.4)              | 1.87 (0.37-13.9)         |
| AVC                   | 5                              | 6.67 (2.44-14.8) | 3                              | 5.34 (1.36-14.5)              | 1.25 (0.29-6.35)         |
| Amputació major       | 13                             | 18.9 (10.5-31.5) | 10                             | 19.5 (9.89-34.7)              | 0.97 (0.42-2.29)         |
| Episodi isquèmic      | 19                             | 28.8 (17.9-44.2) | 14                             | 28.2 (16.1-46.3)              | 1.02 (0.51-2.08)         |
| Sagnat major          | 1                              | 1.30 (0.06-6.39) | 0                              | -                             | -                        |
| Mort                  | 15                             | 19.2 (11.2-30.9) | 6                              | 10.5 (4.26-21.8)              | 1.83 (0.72-5.13)         |

Taula 12. Incidència dels posteriors episodis isquèemics i sagnats majors en els malalts amb MAP separats per estadis Fontaine segons els nivells de fibrinogen. Incidències expressades com a nombre d'episodis per 100 pacient-anys. Comparativa: \* p <0.05; <sup>†</sup> p <0.01; <sup>‡</sup> p <0.001.

|                             | Episodis isquèmics | p      | Mort              | p      | Sagnat major      | p     |
|-----------------------------|--------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|-------|
| Episodis, N                 | 125                |        | 90                |        | 19                |       |
| Característiques clíniques, |                    |        |                   |        |                   |       |
| Edat >65 years              | 1.47 (1.03-2.10)*  | 0.034  | 2.93 (1.82-4.70)‡ | <0.001 | 2.23 (0.85-5.87)  | 0.105 |
| Gènere (home)               | 0.56 (0.36-0.86)†  | 0.008  | 0.97 (0.53-1.79)  | 0.931  | 0.78 (0.23-2.69)  | 0.697 |
| IMC >28                     | 0.74 (0.51-1.06)   | 0.101  | 0.51 (0.32-0.79)† | 0.003  | 1.06 (0.43-2.60)  | 0.903 |
| Tabaquisme actual           | 0.68 (0.45-1.03)   | 0.069  | 0.50 (0.30-0.85)* | 0.010  | 1.59 (0.64-3.95)  | 0.320 |
| Malalties concomitants,     |                    |        |                   |        |                   |       |
| Càncer                      | 1.42 (0.84-2.39)   | 0.194  | 3.43 (2.15-5.47)‡ | <0.001 | 4.46 (1.69-11.7)† | 0.002 |
| Hipertensió arterial        | 1.05 (0.72-1.53)   | 0.801  | 0.90 (0.58-1.39)  | 0.644  | 1.34 (0.48-3.71)  | 0.577 |
| Diabetes                    | 2.18 (1.52-3.12)‡  | <0.001 | 1.33 (0.88-2.02)  | 0.173  | 0.70 (0.26-1.84)  | 0.468 |
| MPOC                        | 1.15 (0.72-1.82)   | 0.562  | 2.11 (1.33-3.35)† | 0.002  | 0.31 (0.04-2.36)  | 0.261 |
| ICC                         | 2.17 (1.28-3.66)†  | 0.004  | 3.14 (1.83-5.39)‡ | <0.001 | 1.76 (0.41-7.61)  | 0.451 |
| Consum d'alcohol            | 0.56 (0.38-0.82)†  | 0.003  | 0.41 (0.25-0.66)‡ | 0.000  | 0.71 (0.28-1.80)  | 0.469 |
| Fibrinogen >450 (mg/100 mL) | 2.06 (1.44-2.95)‡  | <0.001 | 2.26 (1.48-3.47)‡ | <0.001 | 3.85 (1.38-10.7)† | 0.010 |
| Fibril·lació auricular      | 2.35 (1.52-3.62)‡  | <0.001 | 2.42 (1.47-3.98)‡ | <0.001 | 3.95 (1.50-10.4)† | 0.005 |

Taula 13. Característiques clíniques i malalties concomitants com a predictors d'episodis isquèmics, mort i sagnat major. Comparativa: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

|                              | Episodis isquèmics | p      | Mort              | p      | Sagnat major      | p     |
|------------------------------|--------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|-------|
| Episodis, N                  | 125                |        | 90                |        | 19                |       |
| Fàrmacs,                     |                    |        |                   |        |                   |       |
| Diuretics                    | 1.04 (0.73-1.48)   | 0.834  | 1.34 (0.88-2.02)  | 0.168  | 1.33 (0.54-3.28)  | 0.533 |
| Beta-bloquejants             | 1.78 (1.23-2.58)†  | 0.002  | 0.86 (0.51-1.44)  | 0.557  | 3.14 (1.27-7.72)* | 0.013 |
| Inhibidors de la ECA         | 1.16 (0.82-1.65)   | 0.398  | 0.75 (0.49-1.15)  | 0.192  | 1.69 (0.68-4.20)  | 0.260 |
| Antagonistes angiotensina-II | 0.85 (0.58-1.26)   | 0.419  | 0.51 (0.30-0.87)* | 0.013  | 1.26 (0.49-3.20)  | 0.629 |
| Calci-antagonistes           | 1.13 (0.77-1.66)   | 0.526  | 0.89 (0.56-1.43)  | 0.638  | 0.48 (0.14-1.65)  | 0.244 |
| Antiagregants plaquetaris    | 0.60 (0.35-1.01)   | 0.056  | 0.72 (0.37-1.38)  | 0.319  | 23 (0.02-32080)   | 0.397 |
| Anticoagulants               | 3.24 (2.21-4.74)‡  | <0.001 | 2.50 (1.57-3.99)‡ | <0.001 | 3.17 (1.20-8.33)* | 0.020 |
| Estatines                    | 0.72 (0.47-1.10)   | 0.128  | 0.32 (0.21-0.50)‡ | <0.001 | 0.31 (0.12-0.81)* | 0.016 |
| Insulina                     | 2.58 (1.77-3.76)‡  | <0.001 | 1.38 (0.83-2.30)  | 0.209  | 1.44 (0.48-4.36)  | 0.516 |
| Antidiabètics orals          | 1.37 (0.96-1.96)   | 0.079  | 0.77 (0.49-1.22)  | 0.264  | 0.68 (0.25-1.90)  | 0.467 |

Taula 14. Fàrmacs com a predictors d'episodis isquèmics, mort i sagnat major. Comparativa: \* p <0.05; † p <0.01; ‡ p <0.001.

|                     | Episodis isquèmics | p      | Mort              | p      | Sagnat major     | p     |
|---------------------|--------------------|--------|-------------------|--------|------------------|-------|
| Episodis, N         | 125                |        | 90                |        | 19               |       |
| Presentació clínica |                    |        |                   |        |                  |       |
| Fontaine II         | 0.22 (0.15-0.31)‡  | <0.001 | 0.25 (0.16-0.39)‡ | <0.001 | 1.33 (0.31-5.79) | 0.700 |
| Fontaine III        | 2.14 (1.30-3.52)†  | 0.003  | 2.31 (1.31-4.09)† | 0.004  | 0.69 (0.09-5.14) | 0.713 |
| Fontaine IV         | 6.08 (4.06-9.11)‡  | <0.001 | 4.55 (2.78-7.46)‡ | <0.001 | 0.85 (0.11-6.42) | 0.876 |

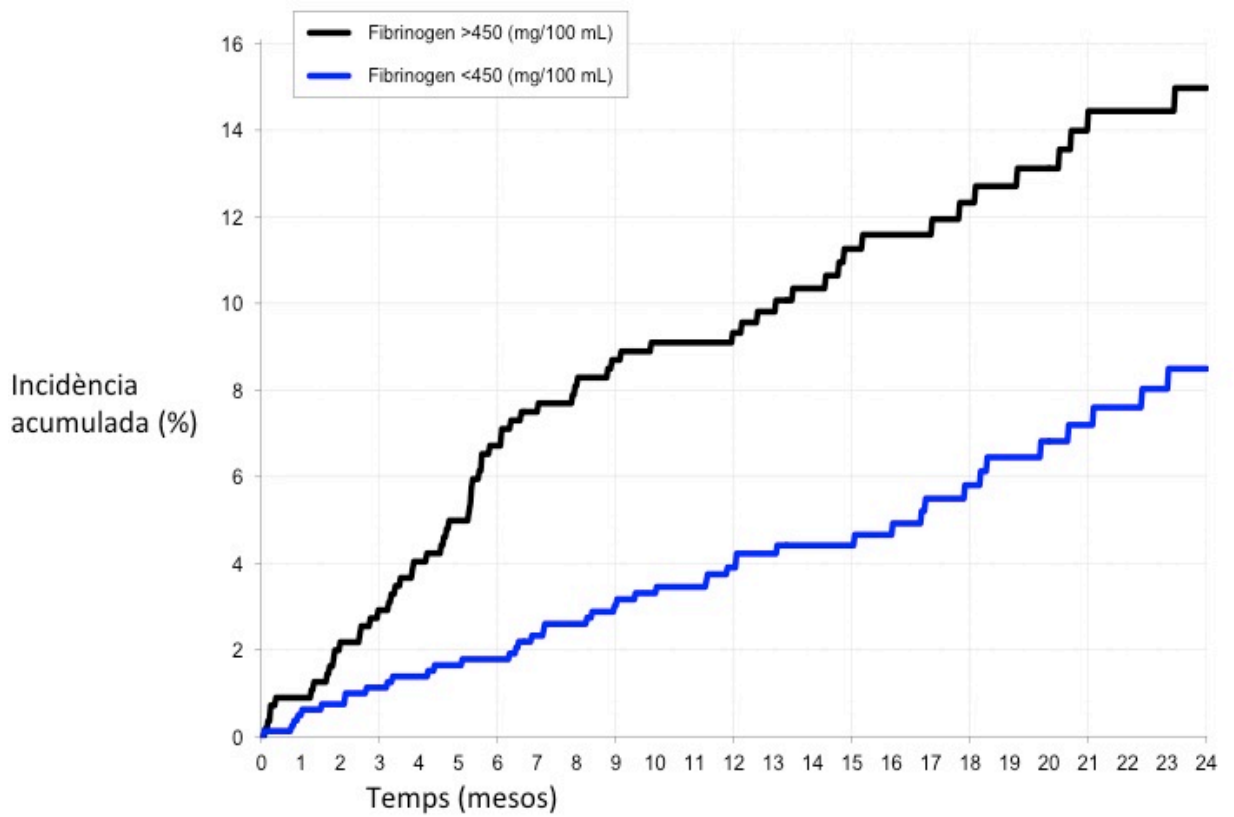
Taula 15. Presentació clínica de la MAP com a predictor d'episodis isquèmics, mort i sagnat major. Comparativa: \* p <0.05; † p <0.01; ‡ p <0.001.

| Events, N                          | Episodis isquèemics<br>125 | Mort<br>90        | Sagnat major<br>19 |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Malalties concomitants</b>      |                            |                   |                    |
| Càncer                             | -                          | 3.18 (1.97-5.12)‡ | 4.33 (1.61-11.6)†  |
| MPOC                               | -                          | 1.73 (1.08-2.76)* | -                  |
| Consum d'alcohol                   | -                          | 0.52 (0.31-0.85)† | -                  |
| Fibrinogen >450 (mg/100 mL)        | 1.61 (1.11-2.32)*          | 1.41 (0.91-2.21)  | 3.42 (1.22-9.61)*  |
| <b>Presentació clínica</b>         |                            |                   |                    |
| Fontaine II                        | Ref. ‡                     | Ref. ‡            | -                  |
| Fontaine III                       | 2.42 (1.43-4.12)†          | 1.96 (1.07-3.60)* | -                  |
| Fontaine IV                        | 5.24 (3.40-8.09)‡          | 2.92 (1.70-5.01)‡ | -                  |
| <b>Altres valors de laboratori</b> |                            |                   |                    |
| CrCl levels <60 mL/min             | -                          | 1.99 (1.27-3.12)† | -                  |
| <b>Fàrmacs</b>                     |                            |                   |                    |
| Beta-bloquejants                   | 1.57 (1.07-2.30)*          | -                 | 4.30 (1.70-10.9)†  |
| Antagonistes de l'angiotensina II  | -                          | 0.48 (0.28-0.83)† | -                  |
| Antiagregants plaquetaris          | 0.41 (0.28-0.61)‡          | 0.55 (0.34-0.89)* | -                  |
| Estatines                          | -                          | 0.52 (0.33-0.82)† | 0.26 (0.10-0.68)†  |
| Insulina                           | 1.79 (1.20-2.66)†          | -                 | -                  |

Taula 16. Anàlisi multivariant dels diferents predictors d'episodis isquèemics, mort i sagnat major. Comparativa: \* p <0.05; † p <0.01; ‡ p <0.001.

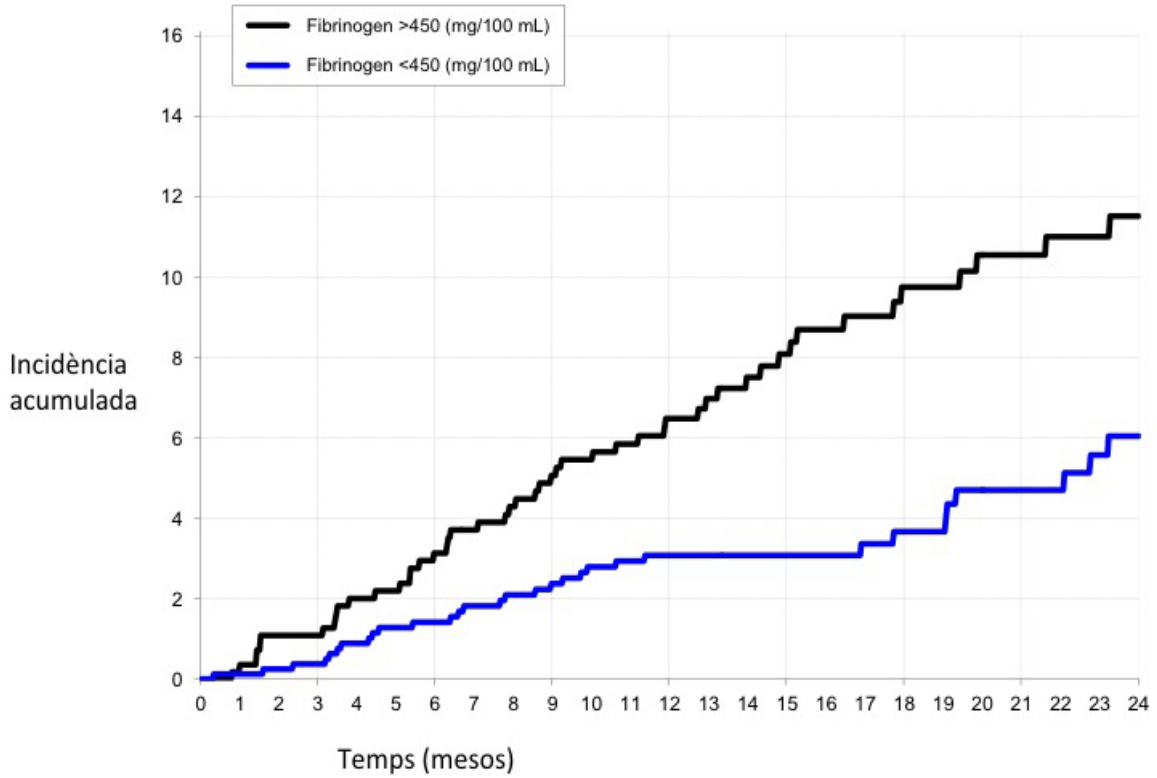
|                        | Fibrinogen >450<br>(mg/100 mL) | Fibrinogen <450<br>(mg/100 mL) | Risc relatiu<br>(95% IC) |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Tots els pacients, N   | 558                            | 805                            |                          |
| Mort cardiovascular,   | 22 (3.9%)                      | 16 (2.0%)*                     | 2.02 (1.05-3.89)         |
| IAM                    | 5 (0.90%)                      | 5 (0.62%)                      | 1.45 (0.42-5.02)         |
| Isquèmia crítica       | 6 (1.1%)                       | 2 (0.25%)                      | 4.36 (0.88-21.7)         |
| Fallida cardíaca       | 2 (0.36%)                      | 2 (0.25%)                      | 1.44 (0.20-10.3)         |
| Mort sobtada           | 4 (0.72%)                      | 1 (0.12%)                      | 5.81 (0.65-52.1)         |
| AVC isquèmic           | 2 (0.36%)                      | 2 (0.25%)                      | 1.44 (0.20-10.3)         |
| Aneurisma trencat      | 2 (0.36%)                      | 0                              | -                        |
| Arrítmia               | 0                              | 2 (0.25%)                      | -                        |
| Isquèmia mesentèrica   | 0                              | 2 (0.25%)                      | -                        |
| Embolisme pulmonar     | 1 (0.18%)                      | 0                              | -                        |
| Mort no-cardiovascular | 34 (6.1%)                      | 18 (2.2%)‡                     | 2.84 (1.59-5.08)         |
| Càncer disseminat      | 14 (2.5%)                      | 8 (0.99%)*                     | 2.56 (1.07-6.15)         |
| Infecció               | 3 (0.54%)                      | 1 (0.12%)                      | 4.35 (0.45-41.9)         |
| Sagnat                 | 2 (0.36%)                      | 2 (0.25%)                      | 1.44 (0.20-10.3)         |
| MPOC                   | 2 (0.36%)                      | 1 (0.12%)                      | 2.89 (0.26-32.0)         |
| Desconegut             | 7 (1.3%)                       | 4 (0.50%)                      | 2.54 (0.74-8.73)         |
| Altres                 | 6 (1.1%)                       | 2 (0.25%)                      | 4.36 (0.88-21.7)         |
| Mortalitat global      | 56 (10%)                       | 34 (4.2%)‡                     | 2.53 (1.63-3.93)         |

Taula 17. Causes de mort segons els nivells de fibrinogen. Comparativa: \* p <0.05; † p <0.01; ‡ p <0.001.



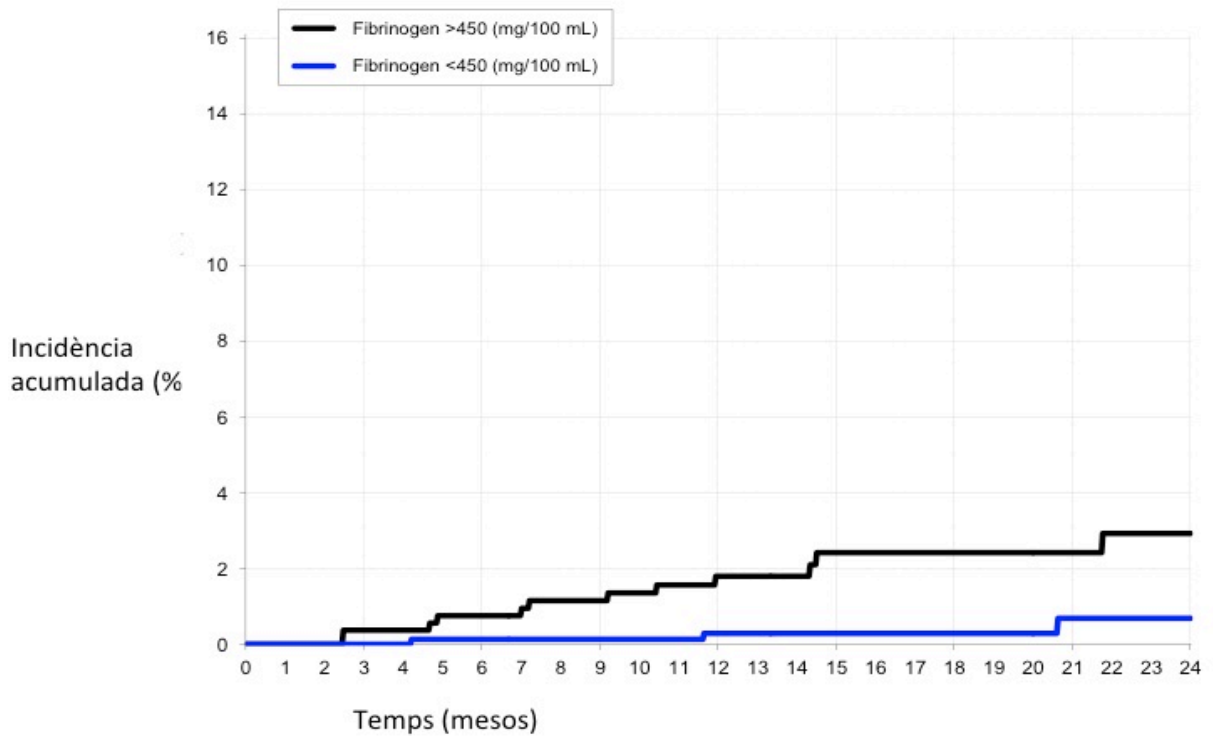
| Dies                        |                             | 30       | 90         | 180        | 360        | 540        | 720        |
|-----------------------------|-----------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| At risk                     | Fibrinogen >450 (mg/100 mL) | 543      | 513        | 447        | 319        | 194        | 319        |
|                             | Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) | 789      | 752        | 674        | 458        | 246        | 458        |
| Fibrinogen >450 (mg/100 mL) |                             | 5 (0.9%) | 16 (2.92%) | 36 (6.72%) | 49 (9.32%) | 59 (12.3%) | 65 (15.0%) |
| Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) |                             | 4 (0.5%) | 9 (1.13%)  | 14 (1.78%) | 29 (3.9%)  | 37 (5.8%)  | 44 (8.49%) |

Figura 2. Gràfic de incidències acumulades d'episodis isquèemics segons els nivells de fibrinogen (percentatge de incidència acumulada en el eix vertical i mesos al eix horitzontal).



| Days                        |                             | 30        | 90        | 180        | 360        | 540        | 720        |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| <b>At risk</b>              | Fibrinogen >450 (mg/100 mL) | 558       | 549       | 530        | 480        | 346        | 209        |
|                             | Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) | 805       | 793       | 763        | 687        | 468        | 253        |
| Fibrinogen >450 (mg/100 mL) |                             | 2 (0.36%) | 6 (1.08%) | 17 (3.13%) | 34 (6.48%) | 45 (9.74%) | 49 (11.5%) |
| Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) |                             | 1 (0.12%) | 3 (0.38%) | 11 (1.42%) | 23 (3.08%) | 25 (3.67%) | 31 (6.04%) |

Figura 3. Gràfic de incidències acumulades de mortalitat total segons els nivells de fibrinogen (percentatge de incidència acumulada en el eix vertical i mesos al eix horitzontal).



| Days                        |                             | 30  | 90        | 180       | 360       | 540        | 720        |
|-----------------------------|-----------------------------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| <b>At risk</b>              | Fibrinogen >450 (mg/100 mL) | 557 | 547       | 522       | 469       | 336        | 203        |
|                             | Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) | 804 | 792       | 759       | 680       | 465        | 249        |
| Fibrinogen >450 (mg/100 mL) |                             | 0   | 2 (0.37%) | 4 (0.75%) | 9 (1.8%)  | 11 (2.42%) | 12 (2.92%) |
| Fibrinogen ≤450 (mg/100 mL) |                             | 0   | 0         | 1 (0.13%) | 2 (0.29%) | 2 (0.29%)  | 3 (0.69%)  |

Figura 4. Gràfic de incidències acumulades de sagnats majors segons els nivells de fibrinogen (percentatge de incidència acumulada en el eix vertical i mesos al eix horitzontal).







## DISCUSSIÓ

Les dades del nostre anàlisi, obtingudes del registre prospectiu de pacients consecutius FRENA, revela que els pacients amb MAP simptomàtica i elevats nivells de fibrinogen plasmàtic tenen un risc elevat de patir algun episodi isquèmic o sagnat major comparats amb aquells que presenten nivells normals de fibrinogen plasmàtic durant el seguiment, independentment de la presència d'altres covariants com l'edat, el gènere, altres malalties concomitants o fàrmacs.

En el conjunt de malalts amb MAP el risc relatiu de patir un AVC (RR 2.3 IC 95% 1.19-4.59), una amputació major (RR 2.58 IC 95% 1.46-4.67), algun episodi isquèmic (RR 2.08 IC 95% 1.46-2.98), un sagnat major (RR 3.9 IC 95% 1.45-12.1) o mort (RR 2.27 IC 95% 1.49-3.51) foren significativament més elevats si el fibrinogen era de >450 mg/100 dL, no així el risc de IAM. Tal com hem analitzat a la introducció, existeixen publicacions anteriors al nostre treball que relacionen un elevat nivell de fibrinogen en plasma amb un augment d'episodis isquèmics. L'estudi més similar al nostre és l'anàlisi post hoc que realitzen al treball de *Bartlett et al.*(119), on observen un risc relatiu de 1.4 (IC 95% RR 1.02-1.94) per la mortalitat global als 3 anys en un anàlisi multivariant. A pesar dels resultats no consideren que el fibrinogen plasmàtic pugui millorar la predicció del risc individual de mortalitat global amb els models de predicció de risc actuals. Per altra banda, la literatura científica no conté antecedents importants de series de malalts en els que es relacioni una elevada concentració plasmàtica de fibrinogen i hemorràgies en el seguiment. A més, en el nostre cas, la relació es manté després de l'anàlisi multivariant, indicant una destacable consistència estadística. És lògic pensar que una glicoproteïna central en les reaccions de coagulació com el fibrinogen pugui tenir transcendència en fenòmens hemorràgics a més de trombòtics.

En els pacients claudicants, Fontaine II, encara que les incidències relatives de tots els episodis analitzats eren superiors en el grup del fibrinogen més elevat, els riscos relatius només foren estadísticament significatius per el que fa a episodi isquèmic en conjunt (RR 1.94 IC 95% 1.23-3.10), sagnat major (RR 3.50 IC 95% 1.26-11.1) i mort (RR 1.74 IC 95% 1.02-2.98). En aquest grup, tant la incidència relativa d'AVC com de IAM foren superiors a la incidència relativa d'amputació major. Aquests resultats són consistents amb els que es va observar en un altre

treball del grup FRENA(61). En els pacients amb MAP Fontaine II, encara que la claudicació intermitent pugui ser el símptoma més invalidant cal tenir molt en compte el risc coronari i cerebrovascular del malalt. Això implica la necessitat dels metges de focalitzar esforços en la prevenció secundària dels episodis isquèmics cardiovasculars i no tant en els símptomes de les extremitats inferiors d'aquests malalts.

En els malalts amb dolor en repòs, Fontaine III, el tenir un nivell elevat de fibrinogen plasmàtic suposava uns riscos relatius elevats de manera significativa d'amputació major (RR 7.01 IC 95% 1.67-47.6), episodi isquèmic en conjunt (RR 4.09 IC 95% 1.49-12.8) i mort (RR 5.14 IC 95% 1.52-22.9). Ja en aquest grup, en el que els malalts es consideren en isquèmia crítica de les extremitats, el riscs relatius d'amputació eren força elevats, així com els de mort.

En els malalts amb úlceres isquèmiques, Fontaine IV, no hem trobat cap associació significativa entre els nivells de fibrinogen i els esdeveniments cardiovasculars. Són un grup amb malaltia molt avançada i amb incidències molt elevades tant d'episodis cardiovasculars, com de mortalitat global.

Altres resultats a tenir en compte del nostre anàlisi multivariant són els referents al fàrmacs. Els pacients sota tractament amb beta-bloquejants tingueren significativament més esdeveniments cardiovasculars i hemorràgies majors. Els antagonistes de l'angiotensina-II mostraren un efecte protector de la mortalitat global. També els antiagregants plaquetaris van protegir aquests malalts dels episodis isquèmics futurs. Les estatines mostraren un efecte protector per el que fa a la mortalitat global i a les hemorràgies. En canvi els pacients sota tractament amb insulina tenien un RR elevat de manera significativa per els futurs esdeveniments cardiovasculars. Cal tenir en compte que els pacients en tractament amb insulina tenen una DM avançada. L'ús de beta-bloquejants en pacients amb MAP ha estat sota debat durant molt temps sense arribar a donar-se una recomanació en contra. Es considerava que podrien empitjorar els símptomes de claudicació intermitent. El TASC II(1) considera que són una opció bona per els pacients claudicants amb hipertensió arterial i malaltia coronària per el seu efecte cardioprotector. No valora concretament el seu ús en malalts amb isquèmia crítica de les extremitats, l'estadi més avançat de la MAP. Creiem que aquests resultats obren

una porta a tornar a revisar el tractament amb beta-bloquejants en malalts amb MAP. El resultat obtingut per el que fa als tractaments antiagregants i estatines reafirma la seva indicació en aquests malalts com es recomana a les guies vigents(1).

Són importants els resultats obtingut en el anàlisi multivariant en quan al consum d'alcohol en els pacients amb MAP i són consistents amb els publicats en un altre estudi realitzat amb el registre FRENA. En aquest estudi de *García-Díaz et al.*(40) es conclou que un consum moderat d'alcohol en els pacients amb MAP disminueix la mortalitat cardiovascular i global.

En quan a la funció renal, un aclariment de la creatinina <60 mL/min també s'ha relacionat de manera significativa amb la mortalitat global d'aquests pacients. *Bernaudo et al.*(47) van analitzar la relació de l'aclariment de la creatinina amb els esdeveniments isquèmics i la mortalitat en tota la sèrie del registre FRENA en una publicació del 2013. Les nostres dades són concordants amb les que exposen. En el nostre anàlisi multivariant, l'aclariment de la creatinina <60 mL/min era predictor de mortalitat global (RR 1.99 IC 95% 1.27-3.12). Però a més, *Bernaudo et al.* mencionen una relació significativa entre l'augment dels esdeveniments isquèmics i el deteriorament progressiu de la funció renal en la cohort de pacients amb malaltia coronària i no significativa en els malalts cerebrovasculars o als pacients amb MAP.

El nostre treball és una aproximació epidemiològica a una malaltia molt complexa i prevalent com l'arteriosclerosi. Ens hem fixat en una població, els malalts amb MAP que tenen una malaltia especialment avançada i amb afectació de molts territoris. Hem intentat analitzar un element, el fibrinogen plasmàtic, i la seva relació amb la incidència de complicacions, que creiem pot tenir cert protagonisme en els malalts arterials.

Una simplificació convenient encara que excessiva de l'arteriosclerosi consisteix en descriure una via comuna d'evolució cap una placa arquetípica. És probable que existeixin varies vies que condueixin a la formació de les lesions arterioscleròtiques però ens ajuda al tractament dels pacients amb arteriosclerosi la descripció com una única entitat mèdica. Com hem explicat, la seva anatomia patològica és complexa i variable i probablement l'arteriosclerosi sigui un procés polipatogènic que abasta un grup de trastorns estretament relacionats. Segons els nostres resultats podem dir que els trastorns del fibrinogen poden estar dintre d'aquest espectre.

Com hem vist hi ha múltiples factors de risc cardiovasculars en la MAP i en l'arteriosclerosi. La seva importància es diferent segons el territori afectat. La hipercolesterolèmia és el principal en el territori coronari, la HTA en el cerebrovascular i la DM i el tabaquisme en la MAP. Els diferents factors de risc de la arteriosclerosi actuen en diferent intensitat en les diferents localitzacions vasculars però ho podrien fer també en diferents etapes de la placa. No és el mateix actuar com a formador de placa, com inductor de complicacions, o com a factor de risc que empitjora el grau de les complicacions.

En la complicació de la placa hi ha molts factors implicats. Tant els fenòmens trombòtics(111) com els inflamatoris podrien estar entre aquests desencadenants dels episodis isquèmics i el fibrinogen és una glicoproteïna implicada en ambdós mecanismes. En la presència d'una placa complicada que deriva en una trombosis arterial, si el fibrinogen en plasma és elevat, la gravetat d'aquesta trombosis podria ésser molt més elevada, amb la consegüent repercussió clínica.

De la mateix mode en que l'elevada concentració de partícules LDL por induir l'aterogènesi per cúmul de lípids a la paret arterial, una elevada concentració de fibrinogen pot influenciar en la aterogènesi i sobretot amb els fenòmens trombòtics associats. Aquest processos es donarien en les plaques ja complicades, de tipus VI. Si tenim més fibrinogen els trombus podrien tenir més possibilitats de formar-se, ser més consistents i més extensos.

En la literatura em trobat múltiples publicacions que relacionen els nivells plasmàtics de fibrinogen amb les malalties cardiovasculars. La majoria d'aquests estudis es basen en una població sana. Nosaltres estudiem la relació dels nivells plasmàtics de fibrinogen en una població malalta, en concret per aquets treball hem analitzat la població amb MAP. També hem trobat estudis importants que relacionen una elevada concentració de fibrinogen plasmàtica amb episodis isquèmics en una població amb malaltia arteriosclerosa establerta. Molts d'aquests treballs es refereixen a una població amb malaltia coronària. Abundants encara que menys són els referents a malalts cerebrovasculars. Com és habitual en la literatura científica, els estudis més escassos són els que basen en una població amb MAP, com és el nostre cas.

També volem destacar que cap dels estudis amb malalts vasculars està realitzat en una població de la conca mediterrània com si és el nostre cas.

Entre els estudis referents a pacients coronaris hem destacat el de *Ndrepepa et al.(118)*, realitzat a la població de Munich. Consideren pacients amb fibrinogen elevat a partir de 402 mg/100 mL. Aquests pacients tenien un risc més elevat de patir mortalitat global (RR 1.07 IC 95% 1.04-1.1) i mortalitat coronària (RR 1.07 IC 95% 1.01-1.08). En l'anàlisi combinat de 3 poblacions angleses amb antecedents d'AIT i AVC de *Rothwell et al(54)*, en els pacients amb fibrinogen elevat s'observà una relació significativa amb futurs AVC isquèmics (RR 1.34 IC 95% 1.13-1.6), amb episodis coronaris (RR 1.42 IC 95% 1.18-1.7) o amb qualsevol episodi isquèmic (RR 1.24 IC 95% 1.15-1.49).

Caldrà distingir si l'elevada concentració de fibrinogen és un marcador d'una elevada quantitat de malaltia ateromatosa disseminada en el teixit arterial o si es tracta d'un factor de risc per la complicació i gravetat de la malaltia ateromatosa. Si es tracta d'un factor de risc caldrà valorar la possibilitat de tractaments per disminuir la seva concentració en sang. De la mateixa manera que utilitzem les estatines en prevenció primària i secundària de la malaltia cardiovascular per l'efecte antiinflamatori d'aquestes.

Donat els nostres resultats caldrà aprofundir en la valoració del risc cardiovascular dels malalts amb MAP. Sabem que els pacients amb MAP tenen una mortalitat molt elevada respecte la població general, a pesar de que s'està generalitzant un tractament més intensiu. Amb els nostres resultats, futurs estudis hauran de tenir en compte el fibrinogen com nou marcador de risc cardiovascular i de risc d'hemorràgies en aquests malalts.

Però el nostre estudi té limitacions. Caldrà valorar si la introducció del estudi del fibrinogen plasmàtic pot aportar informació addicional per estimar el risc cardiovasculars a les diferents escales de risc que ja existeixen. Es tracta d'un estudi observacional, i el registre FRENA no està dissenyat per respondre a qüestions referents a la seguretat i eficàcia de diferents modalitats de tractament. Els pacients inclosos al registre estaven tractats segons les pràctiques estàndard. Un altre limitació és la falta de informació referent als pacients que en un principi anaven a ser inclosos i finalment foren exclosos. A més, caldrà valorar si la introducció del

estudi del fibrinogen plasmàtic pot aportar informació addicional per estimar el risc cardiovasculars a les diferents escales de risc que ja existeixen.

A pesar d'aquestes limitacions, les nostres dades serveixen de recordatori per els metges que els pacients amb MAP simptomàtica s'enfronten a un risc cardiovascular molt elevat i es deu considerar un tractament intensiu per reduir aquest risc. Es necessiten assajos clínics adequats per tal conèixer quins són els tractaments més efectius i segurs en aquests pacients. El nostre té diversos punts forts. El més important és que disposem de dades sobre factors de risc cardiovasculars (tabaquisme, pressió arterial, funció renal i nivells de colesterol) i sobre la medicació. A més no hem exclòs pacients amb altres malalties o càncer.

El registre FRENA proporciona una visió de la història natural de la malaltia arterial en una població no seleccionada, en contrast amb les condicions rigoroses del assajos clínics aleatoritzats. Pot ajudar a identificar factors associats a un millor i pitjor resultat en aquests malalts i donar informació sobre les situacions clíniques reals. Les nostres dades del món real poden ajudar a formar noves hipòtesis de treball per a futurs estudis.







## **CONCLUSIONS**

- Els pacients amb MAP simptomàtica i elevats nivells de fibrinogen plasmàtic tenen un risc elevat de patir un episodi isquèmic comparats amb aquells que presenten nivells normals de fibrinogen plasmàtic (RR 2.06 IC 95% 1.44-2.95 en el anàlisi univariant i RR 1.61 IC 95% 1.11-2.32 en el anàlisi multivariant).
- Els pacients amb MAP simptomàtica i elevats nivells de fibrinogen plasmàtic tenen un risc elevat de patir una hemorràgia major comparats amb aquells que presenten nivells normals de fibrinogen plasmàtic (RR 3.85 IC 95% 1.38-10.7 en el anàlisi univariant i RR 3.42 IC 95% 1.22-9.61 en el anàlisi multivariant).
- Encara que no hem pogut trobar una associació clarament significativa entre els nivells de fibrinogen i la mortalitat global en els malalts amb MAP simptomàtica si que hi trobem una tendència (RR 2.27 IC 95% 1.49-3.51 en el anàlisi univariant i RR 1.41 IC 95% 0.91-2.21 en el anàlisi multivariant).
- En base en aquests resultats s'hauran de tenir en compte els nivells de fibrinogen plasmàtics en els pacients amb MAP per tal de preveure les complicacions cardiovasculars.



## BIBLIOGRAFIA

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*. 2015;116(9):1509-26.
6. 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. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384-92.
7. Hirsch AT, Hiatt WR, Committee PS. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival--the USA PARTNERS program. *Vascular medicine*. 2001;6(3 Suppl):9-12.
8. 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.
9. Baena Diez JM, del Val Garcia JL, Tomas Pelegrina J, Martinez Martinez JL, Martin Penacoba R, Gonzalez Tejon I, et al. [Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care]. *Revista espanola de cardiologia*. 2005;58(4):367-73.
10. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *European heart journal*. 1997;18(12):1231-48.
11. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta medica Scandinavica*. 1987;221(3):253-60.
12. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *The Medical journal of Australia*. 1983;1(5):217-9.
13. 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. *American journal of epidemiology*. 1992;135(4):331-40.
14. Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *European journal of preventive cardiology*. 2013;20(3):486-95.
15. 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 Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation*. 1993;88(3):837-45.
16. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
17. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(19):2934-8.

18. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1190-7.
19. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *Jama*. 2012;308(16):1660-7.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):421-31.
21. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes care*. 2001;24(8):1433-7.
22. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes care*. 2005;28(8):1981-7.
23. Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, Luft C, Poelz W, Haidinger D. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2001;20(3):200-7.
24. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2006;32(5):484-90.
25. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes care*. 2010;33(5):977-82.
26. 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. *American journal of epidemiology*. 2001;153(7):666-72.
27. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1991;14(2):93-100.
28. Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *British heart journal*. 1994;72(2):128-32.
29. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005;112(17):2703-7.
30. Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(12):1495-500.
31. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(3):312-4.
32. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *American journal of epidemiology*. 1994;140(5):418-30.
33. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*. 2001;285(19):2481-5.
34. 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. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.

35. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, Meijer WT, van Rooij FJ, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(4):332-8.
36. Jepson RG, Fowkes FG, Donnan PT, Housley E. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study. *European journal of epidemiology*. 1995;11(1):9-14.
37. Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Liu F, Huang D, et al. Alcohol consumption and ankle-to-brachial index: results from the Cardiovascular Risk Survey. *PloS one*. 2010;5(12):e15181.
38. Fabsitz RR, Sidawy AN, Go O, Lee ET, Welty TK, Devereux RB, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *American journal of epidemiology*. 1999;149(4):330-8.
39. Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Glynn RJ, Gaziano JM, Manson JE, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation*. 1997;95(3):577-80.
40. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, Arnedo G, Munoz-Torrero JF, Yeste M, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(4):1081-7.
41. 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. *Vascular medicine*. 2003;8(4):237-42.
42. Guerchet M, Aboyans V, Mbelesso P, Mouanga AM, Salazar J, Bandzouzi B, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in elder general population of two cities of Central Africa: Bangui and Brazzaville. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2012;44(2):164-9.
43. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131(1):115-25.
44. Hobbs SD, Wilink AB, Bradbury AW. Ethnicity and peripheral arterial disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003;25(6):505-12.
45. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ, Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(4):1084-9.
46. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006;114(18):1914-22.
47. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, Pascual MT, Garcia-Diaz AM, Alvarez LR, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):258-62.
48. Bird CE, Criqui MH, Fronck A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vascular medicine*. 1999;4(1):15-21.
49. Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, Rattray A, Rumley A, Elton RA, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet*. 1993;342(8863):84-6.
50. 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. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(3):523-30.

51. Nicoloff AD, Taylor LM, Jr., Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2002;35(1):38-46; discussion -7.
52. Widmer LK, Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 1985;4(3):289-94.
53. Kannel WB, Skinner JJ, Jr., Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1970;41(5):875-83.
54. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
55. Asgeirsdottir LP, Agnarsson U, Jonsson GS. Lower extremity blood flow in healthy men: effect of smoking, cholesterol, and physical activity--a Doppler study. *Angiology*. 2001;52(7):437-45.
56. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996;11(4):402-8.
57. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *Journal of vascular surgery*. 1998;28(1):129-35.
58. Levy PJ, Hornung CA, Haynes JL, Rush DS. Lower extremity ischemia in adults younger than forty years of age: a community-wide survey of premature atherosclerotic arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 1994;19(5):873-81.
59. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006;113(22):2623-9.
60. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *Journal of vascular surgery*. 1996;23(4):645-9.
61. Monreal M, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suarez C, Toril J, et al. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *European journal of internal medicine*. 2008;19(3):192-7.
62. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. 2006;295(2):180-9.
63. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82(6):1925-31.
64. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, 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.
65. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronck A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(21):1736-42.
66. 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.
67. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
68. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masia R, Elosua R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction



- between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. The REGICOR Investigators. *Circulation*. 1999;99(13):1767-73.
69. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases*. 2007;23(1):75-80.
70. Sillesen H. Carotid intima-media thickness and/or carotid plaque: what is relevant? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;48(2):115-7.
71. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
72. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
73. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308(8):796-803.
74. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
75. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, lung & circulation*. 2013;22(6):399-411.
76. Makris GC, Lavidá A, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Three-dimensional ultrasound imaging for the evaluation of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):377-83.
77. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
78. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *The British journal of surgery*. 1969;56(9):676-9.
79. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*. 1992;326(6):381-6.
80. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
81. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):636-46.
82. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
83. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.

84. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
85. Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose. *Hypertension*. 2006;47(2):180-8.
86. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Journal of hypertension*. 2013;31(3):477-83; discussion 83.
87. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J, et al. Brachial -- ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69(7):815-22.
88. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
89. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(4):773-9.
90. Weber T, Ammer M, Gunduz D, Bruckenberg P, Eber B, Wallner M. Association of increased arterial wave reflections with decline in renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4. *American journal of hypertension*. 2011;24(7):762-9.
91. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
92. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005;26(24):2657-63.
93. Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Lee CW, Lin MM, Chuang SY, et al. Excessive wave reflections on admission predict post-discharge events in patients hospitalized due to acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;14(12):1348-55.
94. Balletshofer BM, Rittig K, Stock J, Lehn-Stefan A, Overkamp D, Dietz K, et al. Insulin resistant young subjects at risk of accelerated atherosclerosis exhibit a marked reduction in peripheral endothelial function early in life but not differences in intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2003;171(2):303-9.
95. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(6):775-89.
96. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
97. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigrannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1199-206.
98. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2010;26(6):631-40.

99. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension*. 2011;57(3):390-6.
100. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*. 2015;33(9):1729-41.
101. Burack RC, Keller JB, Higgins MW. Cardiovascular risk factors and obesity: are baseline levels of blood pressure, glucose, cholesterol and uric acid elevated prior to weight gain? *Journal of chronic diseases*. 1985;38(10):865-72.
102. Fenech G, Rajzbaum G, Mazighi M, Blacher J. Serum uric acid and cardiovascular risk: state of the art and perspectives. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(5):392-7.
103. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-8.
104. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*. 1999;131(1):7-13.
105. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
106. 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.
107. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Jama*. 1997;277(22):1775-81.
108. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;38(3):316-22.
109. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
110. Afonso L, Hari P, Kondur A, Veeranna V, Manickam P, Simegn M, et al. Usefulness of microalbuminuria in patients with the metabolic syndrome to predict subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease outcomes. *The American journal of cardiology*. 2010;106(7):976-83.
111. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2000;342(24):1792-801.
112. Fibrinogen Studies C, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama*. 2005;294(14):1799-809.
113. Lane JS, Vittinghoff E, Lane KT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(2):319-24; discussion 24-5.
114. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *American journal of epidemiology*. 2006;163(4):334-41.
115. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Meade TW. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Thrombosis Prevention Trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(11):2405-10.
116. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):623-31.

117. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *The New England journal of medicine*. 2012;367(14):1310-20.
118. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2013;111(6):804-10.
119. Bartlett JW, De Stavola BL, Meade TW. Assessing the contribution of fibrinogen in predicting risk of death in men with peripheral arterial disease. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(2):270-6.
120. Haimovici H. Matas Lecture. The early pioneers in vascular surgery and their legacy. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1984;25(4):275-86.
121. Guyton JR, Klemp KF. Development of the lipid-rich core in human atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(1):4-11.
122. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American heart journal*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
123. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999;145(1):33-43.
124. DePalma RG, Hayes VW, Cafferata HT, Mohammadpour HA, Chow BK, Zacharski LR, et al. Cytokine signatures in atherosclerotic claudicants. *The Journal of surgical research*. 2003;111(2):215-21.
125. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes care*. 1998;21(4):487-93.
126. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, Nagy Z, Speer G, Kovacs M, et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(3):207-11.
127. Fazio S, Linton MF. The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall. *The American journal of cardiology*. 2001;88(2A):12E-5E.
128. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
129. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995;15(9):1512-31.
130. Cornhill JF, Herderick EE, Stary HC. Topography of human aortic sudanophilic lesions. *Monographs on atherosclerosis*. 1990;15:13-9.
131. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1988;112(10):1018-31.
132. Insull W, Jr., Bartsch GE. Cholesterol, triglyceride, and phospholipid content of intima, media, and atherosclerotic fatty streak in human thoracic aorta. *The Journal of clinical investigation*. 1966;45(4):513-23.
133. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*. 1984;4(4):323-40.
134. Faggiotto A, Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*. 1984;4(4):341-56.

135. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *The American journal of pathology*. 1981;103(2):181-90.
136. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England journal of medicine*. 1989;320(14):915-24.
137. Wiklund O, Carew TE, Steinberg D. Role of the low density lipoprotein receptor in penetration of low density lipoprotein into rabbit aortic wall. *Arteriosclerosis*. 1985;5(2):135-41.
138. Steinbrecher UP. Role of superoxide in endothelial-cell modification of low-density lipoproteins. *Biochimica et biophysica acta*. 1988;959(1):20-30.
139. Heinecke JW, Baker L, Rosen H, Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(3):757-61.
140. Parthasarathy S, Printz DJ, Boyd D, Joy L, Steinberg D. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis*. 1986;6(5):505-10.
141. Brand K, Banka CL, Mackman N, Terkeltaub RA, Fan ST, Curtiss LK. Oxidized LDL enhances lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in human adherent monocytes. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(5):790-7.
142. Haust MD. The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerotic lesions in man. *Human pathology*. 1971;2(1):1-29.
143. Baranowski A, Adams CW, High OB, Bowyer DB. Connective tissue responses to oxysterols. *Atherosclerosis*. 1982;41(2-3):255-66.
144. Schmiedt W, Kinscherf R, Deigner HP, Kamencic H, Nauen O, Kilo J, et al. Complement C6 deficiency protects against diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(11):1790-5.
145. LaRosa JC. Cholesterol lowering, low cholesterol, and mortality. *The American journal of cardiology*. 1993;72(11):776-86.
146. Schonfeld G. Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990;19(2):229-57.
147. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1946;58:207-12.
148. Bjorkerud S, Bondjers G. Arterial repair and atherosclerosis after mechanical injury. 2. Tissue response after induction of a total local necrosis deep longitudinal injury. *Atherosclerosis*. 1971;14(2):259-76.
149. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1973;70(6):1753-6.
150. Schwartz SM. Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1983;173(1):1-13.
151. Chisolm GM, 3rd. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Clinical cardiology*. 1991;14(2 Suppl 1):25-30.
152. Stehbens WE. Science, atherosclerosis and the "age of unreason": a review. *Integrative physiological and behavioral science : the official journal of the Pavlovian Society*. 1993;28(4):388-95.
153. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226(4671):180-2.
154. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1992;12(11):1245-53.

155. Koletsky S, Roland C, Rivera-Velez JM. Rapid acceleration of atherosclerosis in hypertensive rats on high fat diet. *Experimental and molecular pathology*. 1968;9(3):322-38.
156. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 1976;295(7):369-77.
157. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1974;71(4):1207-10.
158. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
159. DePalma RG, Chidi CC, Sternfeld WC, Koletsky S. Pathogenesis and prevention of trauma-provoked atheromas. *Surgery*. 1977;82(4):429-37.
160. Campbell-Boswell M, Robertson AL, Jr. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Experimental and molecular pathology*. 1981;35(2):265-76.
161. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(5):2268-74.
162. Stevens SL, Hilgarth K, Ryan US, Trachtenberg J, Choi E, Callow AD. The synergistic effect of hypercholesterolemia and mechanical injury on intimal hyperplasia. *Annals of vascular surgery*. 1992;6(1):55-61.
163. Baumann DS, Doblaz M, Daugherty A, Sicard G, Schonfeld G. The role of cholesterol accumulation in prosthetic vascular graft anastomotic intimal hyperplasia. *Journal of vascular surgery*. 1994;19(3):435-45.
164. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.