



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

*Arteriopatía obliterante de extremidades inferiores en una población
Mediterránea: epidemiología y asociación con enfermedad
cardiovascular.*

presentada por:

Alina Velescu

para obtener el título de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores:

Dr. Roberto Elosua Llanos

Dr. Albert Clarà Velasco

Dr. Luis Grande Posa

Tutor:

Dr. Luis Grande Posa

Programa de doctorado de Cirugía y Ciencias Morfológicas



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Barcelona. 2017



Universitat Autònoma de Barcelona

El Doctor Luis Grande Posa, Professor Titular de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques i el Doctor Albert Clarà Velasco, Professor Associat, ambdós adscrits a la Universitat Autònoma de Barcelona i el Doctor Roberto Elosua Llanos de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

CERTIFIQUEN:

Que el treball “Arteriopatia obliterant d’extremitats inferiors en una població Mediterrània: epidemiologia i associació amb malaltia cardiovascular” presentat per la llicenciada Alina Velescu per optar al grau de Doctor en Medicina, ha estat realitzat sota la nostra direcció i que es troba en condicions de ser defensat davant del tribunal corresponent.

A Barcelona, 30 de Març del 2017

Dr. Albert Clarà
Velasco

Dr. Roberto Elosua
Llanos

Dr. Luis Grande
Posa



Universitat Autònoma de Barcelona



Parc
Recerca
Biomèdica
Barcelona

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer a todas las personas que me han ayudado a realizar el presente trabajo y sin las cuales no habría sido posible concluirlo, y especialmente:

A Albert Clarà, por haber apostado por mí. El empuje, el apoyo, las oportunidades y la confianza que me has dado no tienen precio. Gracias.

A Roberto Elosua, inspirador de esta tesis y una ayuda constante para su realización. Por todo el apoyo que me has dado cuando lo he necesitado y por liderar la redacción de los artículos. Sin ti este proyecto no habría sido posible.

A Lluís Grande, por el apoyo, consejos y recomendaciones; así como el vasto conocimiento del mundo Universitario.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital del Mar, staff y residentes que me han ayudado a ser la medica que soy; especialmente a Carme Llorc por haber estado siempre a mi lado y por la motivación que me transmites cada día.

A todo el equipo de investigación del IMIM especialmente a Judith Peñafiel, Silvia Pérez y Joan Vila por su gran trabajo de análisis estadístico.

Părinților mei și fratelui meu pentru efortul constant și silențios de a-mi fi întotdeauna alături, mulțumită vouă sunt astăzi cine sunt. Mulțumesc. Vă iubesc.

A ti, Albert, por estar aquí todo este tiempo, por tu paciencia, cariño y amor. Te quiero.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Enfermedad arterial periférica (EAP): Definición	17
1.2. Etiopatogenia	18
1.3. Historia natural y presentación clínica	21
1.4. Diagnóstico EAP	25
1.6. Prevalencia e incidencia	36
1.7. Factores de riesgo clásicos	39
1.8. Asociación de la EAP con otras formas de arteriopatía	43
1.9. Estimación del riesgo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular posibilidades de mejora.	46
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	51
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	55
4. METODOLOGÍA	61
5. RESULTADOS	71
5.1. Objetivo 1: Capítulo 1	73
Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. <i>Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study.</i> Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 May; 51(5):696-705.	
5.2. Objetivo 2: Capítulo 2	75
Velescu A, Clarà A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, Décano IR., Marrugat J, Elosua R. <i>Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR Study.</i> Atherosclerosis. 2015 Aug; 241(2):357-63.	

5.3. Objetivo 3: Capítulo 3	77
Evaluar la asociación entre un ITB elevado y la enfermedad cardiovascular. Caracterizar el perfil de los individuos con ITB elevado. En revisión.	
6. DISCUSIÓN GENERAL	95
7. CONCLUSIONES	105
8. BIBLIOGRAFIA	109

ABREVIATURAS

CI = Claudicación intermitente

CV= cardiovascular

DLP = Dislipémia

DM = Diabetes Mellitus

EAP = Enfermedad arterial periférica

ECV = Enfermedad cardiovascular

EEII = Extremidades inferiores

HR = Hazard ratio

IAM = Infarto agudo de miocardio

IDB = Índice dedo-brazo

IMC = Índice de masa corporal

IRC = Insuficiencia renal crónica

ITB = Índice tobillo-brazo

LDL = Lipoproteína de baja densidad (*Low density lipoprotein*)

NRI = Mejora neta de la reclasificación (*Net Reclassification Improvement*)

OR = Odds ratio

PAS = Presión arterial sistólica

TC = Tomografía computarizada

1. INTRODUCCIÓN

Los datos del Estudio ‘Global Burden of Disease’ indican que la esperanza de vida saludable ha aumentado aproximadamente 3 años durante este siglo¹. Este aumento se ha relacionado principalmente con el control de las enfermedades transmisibles, aunque la incidencia de las enfermedades no transmisibles ha ya aumentado. En 2015, las enfermedades cardiovasculares (ECV), las neoplasias, los trastornos mentales y por consumo de sustancias tóxicas estuvieron entre las principales causas de mortalidad entre las enfermedades no transmisibles, a nivel mundial¹. En Europa, las ECV causan más de 4 millones de muertes cada año, lo que representa el 45% de la mortalidad global. De estos 4 millones de muertos, 1,4 millones ocurren antes de los 75 años. Los años de vida ajustados a la discapacidad (DALY- *Disability-Adjusted Life-Years* -) son un indicador de la morbi-mortalidad y representan los años vividos con discapacidad debida a una enfermedad crónica. Un DALY equivale a 1 año de vida sana perdida. Según las estimaciones de la OMS, la tasa media de DALY atribuible a ECV para los países europeos fue de 85 DALY/1000 individuos en 2012, con una alta variabilidad entre países: de 194/1000 en Ucrania a 26/1000 en Israel². Las ECV representan una carga económica considerable para nuestra sociedad, con unos costes sanitarios estimados en 2009 a nivel europeo de 106.000 millones de euros³. En los Estados Unidos se espera que este costo se triplique entre 2010 y 2030⁴.

Aunque la mortalidad y la incidencia de algunas ECV ha mostrado una tendencia decreciente en los países desarrollados⁵, confirmada en nuestro país⁶, su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, entre otras razones debido al aumento de la esperanza de vida de la población y las mejoras en su tratamiento y su prevención⁷. La epidemiología de las ECV debe abarcar tanto la prevalencia, al tratarse de enfermedades crónicas, como la incidencia, especialmente importante debido a las mejoras en la prevención primaria, como por ejemplo el control de los factores de riesgo cardiovascular, para confirmar si además de la mortalidad, disminuye su incidencia.

La mayoría de estudios prospectivos sobre la incidencia de ECV están enfocados a la enfermedad coronaria y cerebrovascular siendo muy pocos los que han analizado la enfermedad arterial periférica (EAP) de extremidades inferiores. Algunos de estos estudios han evaluado la incidencia de la EAP en diferentes

poblaciones^{8,9,10,11,12,13,14,15} aunque sólo cuatro de ellos^{9,10,13,15} han utilizado pruebas objetivas para la detección de la enfermedad. La EAP suele ser asintomática antes de evolucionar a estadios clínicos tales como claudicación intermitente o isquemia crítica del miembro, causa principal de amputaciones en los países desarrollados¹⁶. Por lo tanto, conocer la incidencia de EAP utilizando pruebas objetivas que permitan detectar los casos asintomáticos es importante.

La EAP es una forma clínica de ECV relacionada con la aterosclerosis, proceso que también puede originar la aparición de enfermedad coronaria o cerebrovascular isquémica. Por lo tanto, el diagnóstico de una EAP refleja la presencia y progresión de la aterosclerosis que también puede afectar a otro territorio vascular, y por lo tanto ser un indicador de mayor riesgo de presentar otra manifestación clínica de la arteriosclerosis en otro órgano. En este contexto es importante estudiar la relación entre la EAP y el riesgo de presentar otras enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria y la cerebrovascular de origen isquémico, y evaluar si la presencia de EAP puede contribuir a mejorar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo que se utilizan en la práctica clínica diaria.

Finalmente, en la práctica clínica nos encontramos en ocasiones con pacientes que presentan signos de falta de ocliteración arterial, generalmente relacionada con calcificación, que se pueden detectar por la presencia de un índice tobillo-brazo (ITB) elevado. La relación entre un ITB elevado y la aparición de enfermedad coronaria o mortalidad CV se ha analizado en pocos estudios. Es importante caracterizar a este grupo de pacientes y sobre todo evaluar su pronóstico a largo plazo.

Para una adecuada planificación de los recursos sanitarios en este campo es necesario conocer la distribución de la arteriopatía periférica en nuestro medio, su repercusión en la población, los factores que predisponen a su desarrollo y el grado de asociación de ésta con la enfermedad coronaria y la mortalidad.

1.1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP): DEFINICIÓN

La EAP engloba un grupo de síndromes arteriales, no coronarios, causados por el deterioro, habitualmente progresivo, del flujo arterial, debido a la alteración de la estructura y función de las arterias que nutren órganos viscerales, cerebro y miembros inferiores. A pesar de que la EAP engloba todos los territorios no coronarios, habitualmente este término se utiliza para definir la arteriopatía obstructiva de extremidades inferiores. En el presente estudio nos referimos únicamente a la enfermedad arterial de los miembros inferiores.

Numerosos procesos fisiopatológicos pueden contribuir a la progresión de estas lesiones estructurales o funcionales que generalmente se presentan como estenosis u oclusiones arteriales, pero la aterosclerosis, es el principal mecanismo que afecta a la aorta y sus ramificaciones.

La aterosclerosis se manifiesta por la pérdida de elasticidad, engrosamiento y calcificación de la pared arterial, reduciendo la luz y disminuyendo la capacidad de conducción del flujo, limitando la cantidad de sangre que irriga los tejidos distales¹⁷. La aterosclerosis es un proceso sistémico que afecta todas las arterias en mayor o menor medida, incluyendo las coronarias, cerebrales, viscerales y de las extremidades.

En las extremidades inferiores, la aterosclerosis produce cambios en la macrocirculación que causan signos clínicos como la pérdida de pulso, disminución en su intensidad o soplo; y cambios en la microcirculación que producen síntomas debido a una disminución en el aporte de oxígeno a los tejidos. Aparece entonces la pérdida de vello en el tercio distal de la pierna, la frialdad cutánea en dedos y pie, atrofia de tejidos, disminución de la sudoración y la claudicación intermitente puesto que el músculo en ejercicio aumenta su demanda de oxígeno y ésta no puede ser satisfecha¹⁸. Si la situación progresa y el sistema capilar, por falta de presión y flujo, no puede garantizar el suministro de oxígeno y nutrientes a las células, éstas son incapaces de mantener su metabolismo y mueren, apareciendo la lesión isquémica.

1.2. ETIOPATOGENIA

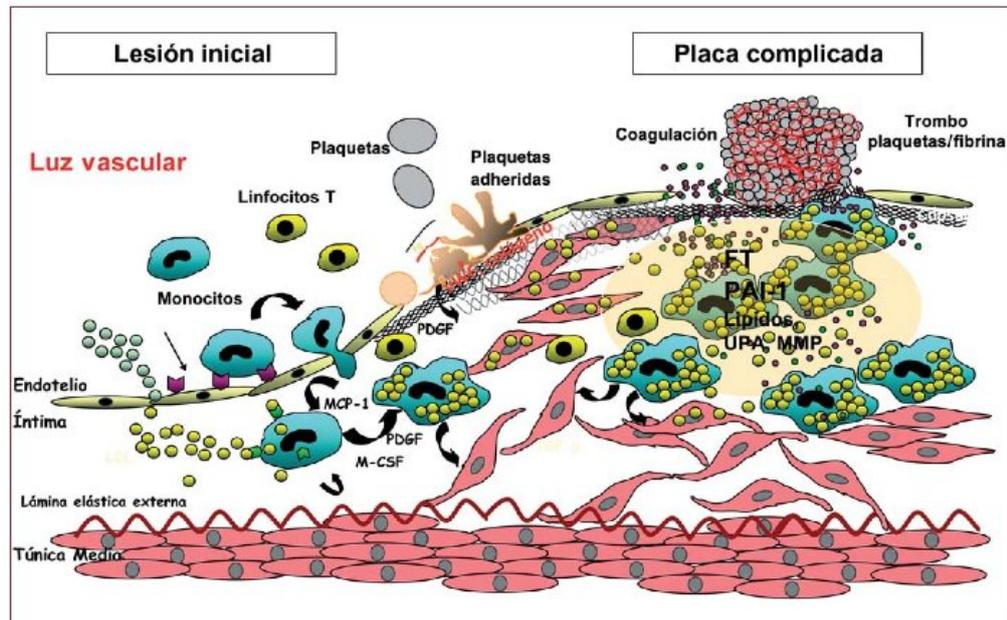
La EAP es un proceso crónico que se inicia en la juventud, progresa en la vida adulta y se expresa a partir de la quinta-sexta década de la vida. Está relacionada con el proceso ateroscleroso que se caracteriza por el engrosamiento y rigidez de la pared arterial secundario a la acumulación de lípidos, tejido fibroso y la reacción inflamatoria en el espacio subendotelial, y que tiene como resultado las estenosis arteriales (principalmente en zonas con mayor rozamiento, como los puntos de bifurcación) y posteriormente la oclusión de las mismas¹⁹.

Para entender la enfermedad oclusiva arterial hay que entender el mecanismo de formación de la placa aterosclerótica en el endotelio^{20,21}. El endotelio arterial es epitelio plano que cubre la superficie interna de todo el árbol vascular. El endotelio participa en la homeostasis vascular a través de múltiples interacciones complejas con las células de la pared vascular y también las circulantes. Sus funciones pasan por la regulación del tono vascular mediante la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores; modulación de la permeabilidad capilar, del flujo sanguíneo y de la coagulación mediante la producción de factores que regulan la actividad de las plaquetas, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico. Por último, el endotelio tiene la capacidad de producir citoquinas y moléculas de adhesión que regulan y dirigen el proceso inflamatorio²².

La disfunción endotelial se relaciona con el estrés mecánico (por la vasomotilidad y por el rozamiento del flujo) y con la presencia de factores de riesgo vascular. Los mecanismos precisos que conducen a la disfunción endotelial aún no se han elucidado. El conocimiento actual apoya el papel del colesterol-LDL, que por difusión pasiva (si las concentraciones son elevadas) o por cambios en la permeabilidad del endotelio, pasa al espacio subendotelial donde se modifica (oxidación, fundamentalmente). El acúmulo de colesterol en el espacio subendotelial favorece la expresión endotelial de factores quimiotácticos que hacen que los monocitos y linfocitos T que atrevesen al espacio subendotelial. Una vez en la pared arterial, las células inflamatorias derivadas de la sangre fagocitan el colesterol subendotelial, pasando a convertirse en células espumosas, y participan y perpetúan una respuesta inflamatoria local que contribuye a desintegrar la matriz extracelular. Posteriormente, se produce una migración de células musculares lisas de la capa

media de la pared arterial, y aumenta la matriz de tejido conectivo donde se incorpora el colesterol esterificado formándose la placa fibrosa. Los procesos inflamatorios no sólo promueven la iniciación y evolución de las lesiones ateroscleróticas, sino que también contribuyen decisivamente a las complicaciones trombóticas agudas²³ que se originan cuando se erosiona o rompe la placa (placa complicada o inestable) y ocasionan los acontecimientos cardiovasculares agudos. (Figura 1)

Figura 1. Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas. De: *Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis Rev Esp Cardiol. 2009;62(10):1161-78*²⁴



FT=factor tisular; M-CSF=factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1=proteína quimiotáctica de monocitos; MMP=metaloproteinasas; PAI-1=inhibidor del del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF=factor de crecimiento plaquetario; UPA=activador del plasminógeno tipo uroquinasa.

La formación de la placa de ateroma provoca una disminución de flujo distal a la lesión. En la mayoría de los casos estas lesiones son asintomáticas hasta que la disminución en el diámetro de la luz es suficiente para reducir el flujo distal de forma significativa. Según la ley de Poiseuille $V=(\pi \times \Delta P \times r^4) / (8 \times \eta \times L)$ cuando el diámetro arterial se ha reducido en un 50% y el área de la sección del vaso un 70%, se produce una reducción marcada del flujo que suele ser significativa²⁵.

En la zona de estenosis se produce un aumento de la velocidad del flujo (para compensar el volumen y mantener el caudal) creándose una turbulencia a la salida de la estenosis que se considera la causa principal de la caída de presión en el lecho distal y el consecuente déficit del flujo²⁶. En el momento de realizar ejercicio, disminuyen las resistencias periféricas para aumentar el aporte de oxígeno a las células, esta vasodilatación distal genera una mayor turbulencia en la salida de la estenosis arterial produciéndose una mayor caída de la presión arterial distal. Por todo ello, este flujo insuficiente no permite mantener el metabolismo necesario en los grupos musculares en movimiento. Otras situaciones que conllevan un aumento del metabolismo celular en las zonas distales de la extremidad como el calor, la infección o la anemia pueden comportar también síntomas isquémicos por la imposibilidad de aumentar el flujo distal y puede conllevar la progresión de una isquemia en fase de claudicación a isquemia crítica²⁵. Hablamos de isquemia crítica cuando la reducción del flujo distal es tan grave que el paciente presenta dolor en reposo. En estos casos se ve amenazada la viabilidad celular por la imposibilidad de mantener las necesidades metabólicas mínimas del tejido, causando la muerte celular que se traduce en necrosis tisular y elevado riesgo de pérdida de extremidad.

La presencia de una estenosis arterial favorecerá el desarrollo de circulación colateral como intento de suplir el déficit del aporte sanguíneo, y ello requerirá un tiempo prolongado. El equilibrio entre las necesidades metabólicas de los tejidos y el aporte sanguíneo, la velocidad de instauración de las lesiones arteriales y el posible desarrollo de colaterales compensatorias, definirá la fase clínica del paciente. Por otro lado, la sintomatología dependerá también del número de territorios afectados, presencia de una serie de estenosis moderadas por su efecto aditivo, al igual que una estenosis crítica única, aunque este efecto no sea acumulativo²⁷.

1.3. HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La historia natural de la EAP se caracteriza por un aumento del riesgo de eventos isquémicos coronarios y cerebrovasculares, siendo la mortalidad y la morbilidad por estas causas significativamente más altas que la morbi-mortalidad por complicaciones en las extremidades inferiores^{28,29}. De los pacientes con EAP conocida, hasta el 30% tienen evidencia de enfermedad arterial coronaria³⁰ y aproximadamente el 20% tienen estenosis carotídea significativa³¹. Curiosamente, la evolución natural de la claudicación intermitente es benigna en la mayoría de los casos a pesar de la progresión anatomopatológica de la enfermedad. Esto se explica por el desarrollo de arterias colaterales que suplen funcionalmente la perfusión arterial, a la adaptación del músculo isquémico a las condiciones metabólicas, y a la modificación en la marcha del paciente, potenciando el trabajo de los músculos no isquémicos.

Los síntomas de la EAP son el resultado de la isquemia tisular y, con algunas excepciones, afecta exclusivamente a las extremidades inferiores. En la mayoría de las ocasiones los síntomas aparecen de forma gradual, como consecuencia de la ocliteración progresiva de la luz arterial, y se engloban en el término de síndrome de isquemia crónica. La presentación clínica de la EAP depende de: a) el grado de deterioro arterial (nivel de las lesiones, grado, circulación colateral compensatoria); b) el nivel de actividad del individuo, puesto que un individuo sedentario puede no tener claudicación al no aumentar la demanda de oxígeno en los músculos de la pierna; y c) de la velocidad de instauración de las lesiones (un sujeto con un deterioro arterial de larga evolución puede tener un buen desarrollo de la circulación colateral disminuyendo por tanto la manifestación clínica). Otras veces, los síntomas, pueden aparecer de forma repentina como consecuencia de una trombosis arterial sobre un lecho vascular enfermo, dando lugar a una isquemia aguda.

La isquemia crónica de extremidades inferiores es un síndrome clínico cuyos síntomas principales son la claudicación intermitente, el dolor en reposo y las

lesiones tróficas. Las dos variables más importantes para determinar su gravedad son las molestias subjetivas del paciente y la determinación objetiva del deterioro vascular (y su localización) mediante el índice tobillo-brazo (ITB)²⁷. Sin embargo, la evidencia existente sugiere que la progresión de la arteriopatía periférica es independiente de la presencia o no de síntomas¹⁸, mientras que sí guarda relación con el valor del ITB en el momento del diagnóstico³².

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad arterial periférica: estadios de Fontaine y Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Estadio	Clínica	Categoría	Clínica	Criterios objetivos
I	Asintomático	0	Asintomático	Prueba de ejercicio normal
IIa	CI leve >150m	1	CI leve	Tras la prueba de ejercicio PT > 50 mmHg, pero < 25 mmHg que PAS
IIb	CI moderada - grave <150m	2	CI moderada	Entre categorías 1 y 3
III	Dolor en reposo	3	CI grave	PT < 50 mmHg, o no puede completar la prueba de ejercicio
IV	Lesión trófica	4	Dolor en reposo	PT reposo < 40 mmHg; PD < 30 mmHg; FPD plana
		5	Perdida tisular menor	PT reposo < 60 mmHg; PD < 40 mmHg; FPD plana
		6	Ulceración o gangrena	Igual que categoría 5

CI=claudicación intermitente; FPD=fotopletismografía digital; PD=presión digital; PT= presión tobillo; PAS=presión arterial sistémica. Prueba de ejercicio=5 min en tapiz rodante a 3,2 km/h con un 12% de pendiente.

Existen diferentes clasificaciones de la EAP en función de la fase clínica, pero la más utilizada en nuestro medio es la de Fontaine³², definiendo 4 estadios de isquemia crónica (Tabla 1). La limitación de esta clasificación es que no discrimina con datos objetivos entre los distintos grupos de pacientes. Rutherford et al³³, en 1997, modificaron dicha clasificación, añadiéndole una serie de criterios objetivos basados en la determinación de la presión segmentaria maleolar, y en la respuesta al

ejercicio en el tapiz rodante, para estratificar finalmente a los pacientes en 6 categorías (Tabla 1).

Claudicación intermitente

La claudicación intermitente se define como la fatiga, molestia o dolor de extremidad inducida por el ejercicio que se produce debido a la isquemia en varios territorios específicos. Estos síntomas pueden involucrar diferentes grupos de músculos en base a la distribución de la enfermedad. Generalmente se puede clasificar de la siguiente forma: (aunque la claudicación clásica está presente en sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con EAP)

- Claudicación glútea y de la cadera - enfermedad del sector aorto-ilíaco
- Claudicación a nivel del muslo - enfermedad de la arteria femoral común o del sector aorto-ilíaco
- Claudicación de la pantorrilla - enfermedad de la arteria femoral superficial o poplítea
- Claudicación del pie – afectación de troncos distales.

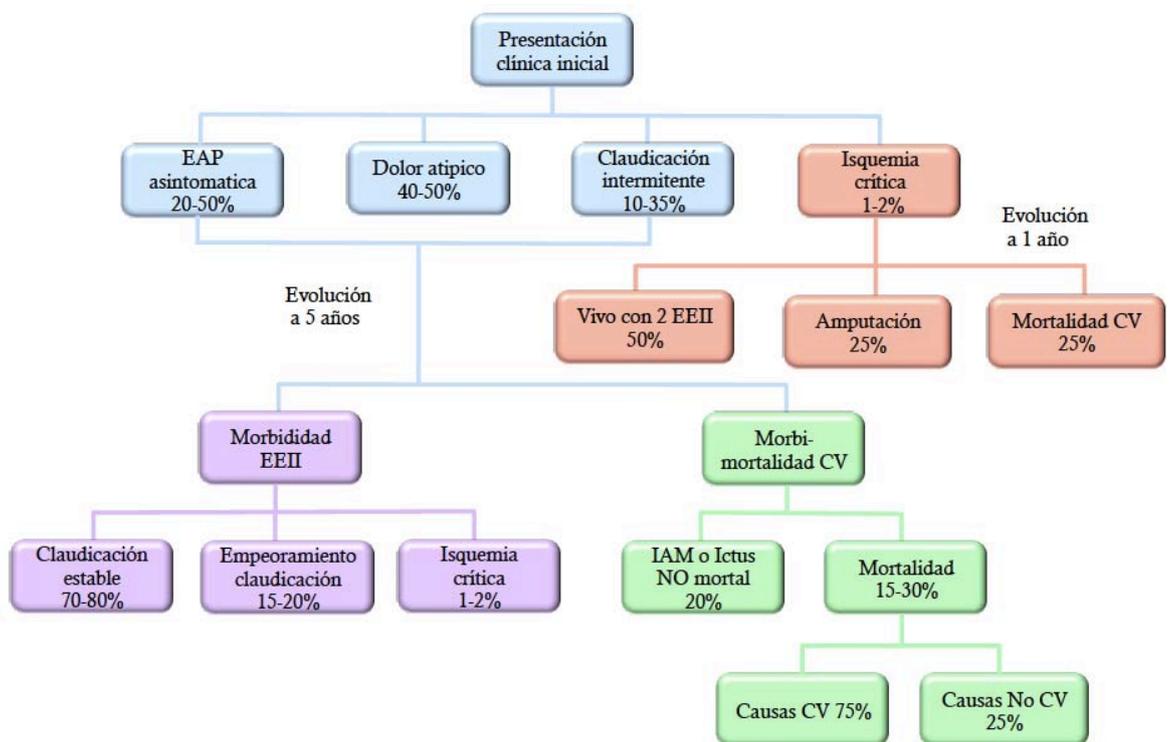
La claudicación intermitente se mantiene estable en el tiempo en el 70-80% de los casos. Sólo el 25% de los pacientes sufren progresión del estadio clínico, siendo más frecuente durante el primer año tras el diagnóstico (7-9% el 1^{er} año y 2-3% anual posteriormente).^{34,35} Solamente un 2% de los pacientes progresa a isquemia crítica de la extremidad en los 5 años siguientes al diagnóstico, pudiendo requerir amputación de la misma (Figura 2). De hecho, estudios poblacionales como el de Basel o Framingham^{36,37} publicaron un requerimiento de amputación mayor en menos del 2% de sujetos con EAP.

Dolor de reposo y lesiones tróficas

Cuando la lesión del lecho vascular es lo suficientemente grave, el dolor isquémico por falta de aporte sanguíneo a los tejidos aparece sin necesidad de ejercicio, entrando en la fase de dolor en reposo (Grado III de Fontaine). La escasez de nutrientes que llegan al tejido puede afectar a la viabilidad de este, produciendo

necrosis celular y por lo tanto lesión trófica espontánea (Grado IV de Fontaine). La progresión de un estadio al siguiente se debe a un engrosamiento de la placa de ateroma y/o a la aparición de nuevas placas. La trombosis local en un sustrato arterial previamente lesionado puede ser causa de isquemia de rápida instauración (isquemia aguda).

Figura 2. Historia natural de la EAP Modificada de: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1239-312



1.4. DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, se referirán en primer lugar los métodos utilizados en la práctica clínica diaria (1.4.1) y posteriormente, los utilizados en los programas de salud poblacional y en estudios epidemiológicos como el que nos ocupa (1.4.2), pues en función de su objetivo, se exigirá a las pruebas diagnósticas determinadas características. En el primer caso, se buscará mayor especificidad, en el segundo sin embargo, es la sensibilidad la propiedad más importante de las pruebas utilizadas.

1.4.1. Diagnóstico de enfermedad arterial periférica en la práctica clínica

1.4.1.a. Diagnóstico clínico

En la mayoría de los pacientes con EAP, realizar una buena anamnesis y exploración física es suficiente para realizar el diagnóstico, estimar la gravedad, localizar el lugar de las lesiones y decidir el manejo terapéutico inicial y/o indicar tratamiento quirúrgico³⁸.

En la anamnesis es importante detectar de los factores de riesgo y los signos y síntomas de la enfermedad aterosclerótica. El interrogatorio debe incluir cuestiones acerca de:

- Los antecedentes familiares relacionados con cardiopatía, patología arterial periférica, y alteraciones hemodinámicas como la hipercoagulabilidad.
- Enfermedades asociadas o presencia factores de riesgo vascular como son: el tabaquismo, diabetes, arteriosclerosis, hipertensión, cardiopatía isquémica, sedentarismo, dislipemias, obesidad, etc.
- Existencia de otros síndromes funcionales de origen vascular: síndrome de Raynaud, enfermedad de Burger, etc.

- Los síntomas y sus características: la localización del dolor claudicante, la distancia recorrida hasta la aparición de éste, la distancia que obliga a cesar la marcha y el tiempo que permanece parado para que desaparezca el dolor y reiniciar la marcha, la frecuencia y en qué situaciones aparece la palidez y frialdad de los pies; cuando siente dolor en reposo y qué posturas le alivian.
- De qué forma repercute la sintomatología en las actividades cotidianas sean domésticas, profesionales o de entrenamiento.
- Ha empeorado la clínica recientemente

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

1. Inspección:

Coloración de la piel. El color de la piel suele ser normal en los casos de EAP leves. Sin embargo, en los casos más avanzados, el pie puede estar enrojecido, a veces sólo con el declive, eritromelalgia de declive³⁹, sobre todo la zona del antepié. Igualmente en los casos más avanzados y graves pueden aparecer áreas de coloración azulada o marcada palidez de 1 o más dedos o áreas del pie en forma de moteado o parcheado.

Cambios de coloración posturales. Los cambios de coloración relacionados con la posición del paciente se aprecian frecuentemente en la EAP. La palidez anormal con la elevación de la extremidad y el rubor con el declive son signos de gravedad. Igualmente, el retraso en el retorno de la coloración y el relleno de las venas superficiales con el declive tras la elevación de la extremidad son patognómicos de EAP, sobre todo si hay diferencia entre ambos pies. La rapidez en el retorno a la coloración normal puede dar idea de la gravedad del cuadro isquémico.

Trastornos tróficos. La pérdida del vello de los pies y piernas, y el deterioro en el crecimiento de las uñas, se pueden observar desde fases tempranas de la enfermedad. Lesiones infecciosas mínimas, como la paroniquia, aparecen frecuentemente en los pacientes con EAP, y en lugar de curar, suelen evolucionar hacia la necrosis y ulceración. La ulceración y la gangrena aparecen en casos de EAP avanzada y grave. Generalmente aparecen primero en las porciones distales de los dedos, o alrededor de las uñas.

Atrofia muscular, de la piel y tejidos blandos. La atrofia de la piel es frecuente y puede ser un hallazgo en fases precoces. Otro hallazgo frecuente es la atrofia de los músculos de la pierna, así como la pérdida del tono muscular. Además, la absorción de la grasa subcutánea puede dar una apariencia de atrofia, incluso si los músculos están en buenas condiciones.

Tiempo de relleno capilar. En personas sanas es de uno a dos segundos, y aumenta progresivamente en función de los grados de isquemia.

Tiempo de relleno venoso. El tiempo normal es de 10 a 20 segundos³⁸, si aumenta o hay diferencia de más 5 segundos de entre las dos extremidades es indicativo de EAP.

Edema. El edema de la pierna y el pie suele ocurrir en casos de EAP grave, particularmente cuando el dolor es constante e intenso. Este edema es secundario al mantenimiento en declive de la extremidad, noche tras noche en un intento de aliviar el dolor.

2. Palpación:

Ausencia de pulsos. La parte más importante de la exploración es la palpación de pulsos. Deben explorarse los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios en ambas extremidades inferiores. La ausencia de alguno de ellos dirá si existe lesión arterial y a qué nivel, aunque hay que tener en cuenta que una ausencia aislada de pulso pedio puede encontrarse hasta en un 10% de la población sana⁴⁰. Aporta también información el hecho de la ausencia uni- o bilateral de los pulsos y la pérdida de alguno de ellos respecto a exploraciones anteriores, por ello es elemental valorar en todas las visitas los pulsos del paciente.

Cambios de temperatura. Es un dato inespecífico, pero permite detectar, por la simple palpación, diferencias de temperatura de 1-2 grados entre zonas distintas. La diferencia de temperatura entre ambos pies es mucho más sugestiva de EAP que la simple disminución de temperatura de forma igual en ambos pies.

3. Auscultación:

Soplos. Los soplos se producen como resultado de los cambios de calibre arterial asociados a la presencia de placas de ateroma. Se pueden auscultar soplos sistólicos en los pacientes con EAP, particularmente sobre la aorta abdominal, las arterias ilíacas y las femorales en el triángulo de Scarpa. Aunque debe tenerse en cuenta que pueden encontrarse soplos también en las fístulas arterio-venosas, aneurismas o tumores vasculares.

1.4.1.b. Diagnóstico instrumental

Aunque la anamnesis y la exploración física permiten el diagnóstico inicial de la arteriopatía periférica, la necesidad de cuantificar su influencia hemodinámica, precisar su localización y extensión, valorar su progresión y realizar en algunos casos un diagnóstico diferencial, obliga a recurrir a métodos diagnósticos objetivos. Actualmente se dispone de pruebas no invasivas (p.e. índice tobillo-brazo, presiones segmentarias, oscilometría, claudicometría, estudio de las curvas doppler) que permiten valorar el grado y la localización de la afectación, con las que se puede crear un plan terapéutico inicial. En caso de plantear un tratamiento quirúrgico, estas pueden ser complementadas con pruebas de imagen como el angioTC, la angioRM o de manera selectiva con técnicas invasivas como la arteriografía.

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

Presiones segmentarias. Consiste en la medición de la presión sistólica de las extremidades inferiores (EEII) a diferentes niveles y compararla con la presión braquial. La medición de las presiones segmentarias permite identificar la localización y la magnitud de las lesiones arteriales de los miembros inferiores. Se considera significativo un gradiente ≥ 20 mmHg. Tiene la ventaja de ser no invasiva y el inconveniente de que puede estar falsamente elevada por la calcificación arterial^{41,42}.

Análisis de la curva doppler (Doppler continuo). Mediante el índice de pulsatilidad y el análisis de la morfología de la curva⁴³ permite la estimación de la localización y la gravedad de la enfermedad arterial periférica.

El índice de pulsatilidad se obtiene de la siguiente fórmula:

$$IP = (V_{\max_{\text{sistólica}}} - V_{\min_{\text{diastólica}}}) / V_{\text{media}}$$

En condiciones normales, este índice aumenta hacia los segmentos distales; sin embargo, decrece si hay una obstrucción arterial entre los dos puntos medidos. Esta disminución es, además, proporcional a la gravedad de la lesión arterial⁴⁴. Este índice tiene como inconveniente su escaso valor cuando existen lesiones más proximales al territorio a valorar. La morfología de la curva también varía en función de las lesiones: disminuirá su pendiente y su pico de velocidad máxima en caso de estenosis proximal a la lesión, perderá la fase diastólica y/o quedará aumentada por encima de la línea isoelectrica en caso de lesiones distales a la medición⁴⁵. El análisis de la morfología de la curva Doppler puede ser útil para localizar la lesión como información adicional a las presiones segmentarias, sobre todo cuando la lesión se localiza en las inmediaciones de la posición de los manguitos de presión (p. ej., lesiones arteriales ubicadas en la arteria iliaca externa o en la arterial femoral profunda). Además, también puede ser útil para localizar las lesiones arteriales en los pacientes con índice tobillo-brazo no valorables por calcificación arterial y en pacientes con índice en reposo normal.

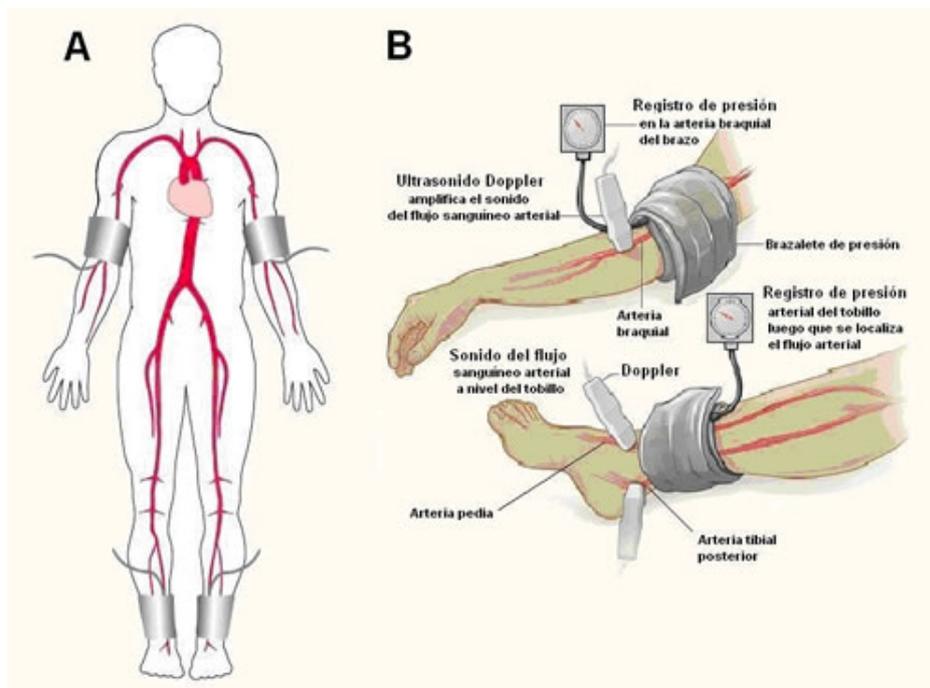
Índice tobillo/brazo (ITB). El ITB se ha convertido en una herramienta de rutina en la actividad diaria del cirujano vascular. Por delante de todos los métodos enumerados en esta sección, el ITB es la primera prueba diagnóstica a realizar, puesto que es un procedimiento no invasivo, objetivo y de fácil aplicación, cuya sensibilidad y especificidad ha sido ampliamente demostrada^{46,47}.

Estudios poblacionales han demostrado, además, que el ITB se correlaciona directamente con el riesgo de pérdida de extremidad, eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. El ITB ha sido el método diagnóstico más utilizado para el diagnóstico de EAP, en otros estudios epidemiológicos, y también en el estudio actual, por ello va a ser explicado con mayor detalle:

- *Índice tobillo/brazo: Definición.*

Es el cociente, para cada uno de los miembros inferiores, entre la presión sistólica tomada con el manguito del esfigmomanómetro en el tobillo (lo más distal posible) e insonando con el doppler continuo en la arteria pedia y tibial posterior (se reserva la peronea para casos de ausencia de flujo en las anteriores) y la presión sistólica braquial (la más alta de las de las dos). Se realiza con el paciente en decúbito supino y tras 5-10 minutos de reposo⁴⁸. De esta manera se obtienen cuatro valores (dos por pierna, pedia y tibial posterior) para cada paciente (Figura 3). Se utiliza como referencia clínica (no necesariamente en estudios epidemiológicos) el valor más alto de las dos mediciones de cada extremidad, pues se acepta que el arco plantar comunica ambas arterias. Un ITB<0,9 se considera diagnóstico de EAP con un nivel de evidencia IA⁴⁸. Con una sensibilidad y especificidad de 95 y 100% respectivamente, el ITB<0,9 detecta estenosis arteriales >50%^{49,50}.

Figura 3. Esquema de medición del Índice tobillo-brazo A: los niveles de colocación de los manguitos de presión B: los niveles de presión sistólica braquial, tibial posterior y pedia se obtienen mediante colocación de manguitos y utilización de ultrasonido Doppler. De: <http://www.azusalud.com/2013/12/enfermedad-arterial-periferica-indice.html>



Cabe señalar que existen pacientes (ancianos, diabéticos) que presentan calcificación arterial y el ITB se vuelve impracticable (imposibilidad de compresión arterial) o los resultados obtenidos no son fiables (incremento artefactual de la

presión secundario a la calcificación)⁵¹. Se estima que en un 5-10% de los pacientes diabéticos no se puede determinar el ITB⁵². En estos casos es necesario otro método diagnóstico (como p.e. el índice dedo/brazo).

En general se considera un ITB no compresible y por tanto no valorable, cuando es, según los estudios, $\geq 1,3$ ó $\geq 1,4$ ^{53,54}.

- *Índice tobillo/brazo: Características y aplicaciones*

Es una importante herramienta para el cirujano vascular, puesto que es útil no sólo en el diagnóstico, sino también en el pronóstico en función de su valor inicial⁵⁵. Tiene además, la ventaja de ser fácilmente aplicable, reproducible y no invasivo; por ello se ha convertido en la primera prueba diagnóstica a realizar (tras la exploración física) en el estudio de la arteriopatía de extremidades inferiores. Si bien requiere entrenamiento, la variabilidad inter e intraobservador suele ser pequeña ($<0,15$)⁵⁶.

El ITB presenta una importante relación con el estado funcional de la EAP, permite realizar el diagnóstico en pacientes asintomáticos y el diagnóstico diferencial con otras causas de claudicación. El valor del ITB se relaciona también con el grado clínico, siendo un ITB $<0,4$ indicativo de isquemia severa (grados III o IV de Fontaine)⁵⁷, y con el número de territorios afectados: el 95% de los pacientes con ITB $<0,4$ presentan 2 o más territorios afectados⁵⁸. Por otro lado, la poca variabilidad del ITB en el tiempo hace que sea posible la valoración de la progresión de la enfermedad arterial periférica,⁵⁹ y la efectividad y permeabilidad de las técnicas de revascularización practicadas⁵⁶.

Además de servir como método diagnóstico de EAP, el ITB se ha establecido como un marcador de riesgo cardiovascular. Un meta-análisis publicado en el 2006 que incluía más de 40.000 pacientes del norte de Europa y Estados Unidos, observó un aumento de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, de enfermedad coronaria y de ictus, en los pacientes con un ITB $<0,9$ ⁶⁰. Esta relación ha demostrado ser proporcional, siendo mayor el riesgo de eventos incidentes a menor valor del ITB⁶¹. En este sentido, se ha valorado la posibilidad de añadir el valor del ITB a la ya conocida función de riesgo coronario de Framingham para mejorar la capacidad predictiva de ésta⁶². Los pacientes con elevación del ITB por encima de los valores

normales han sido frecuentemente excluidos de los estudios que relacionan el valor del ITB con la mortalidad u otros eventos. Los escasos análisis que incluyen a los sujetos con ITB incompresibles han sido contradictorios y aun no está bien definido el papel de la calcificación arterial en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Índice dedo/brazo (IDB). Tal como se explicó previamente, los pacientes con diabetes, ancianos o en diálisis pueden presentar segmentos arteriales calcificados, que hacen inviable su valoración mediante ITB. En estos casos, se puede diagnosticar la EAP mediante la realización de un IDB, aprovechando que los vasos digitales no se suelen afectar por la calcificación como lo hacen las arterias más proximales. Esta prueba se realiza mediante el uso de pequeños manguitos y detectores de onda pletismográfica colocados en la porción proximal del primer o segundo dedo, y calculando la relación con la presión sistólica braquial detectada por Doppler continuo. Se considera diagnóstico de EAP un IDB < 0.7 .

Claudicometría. Consiste en realizar los ITB al paciente de manera basal y tras realizar un ejercicio de 5 minutos o hasta que el paciente tenga que parar por cualquier tipo de sintomatología, fundamentalmente por su claudicación intermitente o síntomas de origen cardiológico. Se registra la duración completa del ejercicio, la distancia a la cual se inicia el dolor, la velocidad de la cinta y el motivo concreto por el que se termina la prueba. Posteriormente se repiten las mediciones de ITB cada minuto hasta recuperar los valores basales⁶³. Son datos importantes, la disminución respecto al valor basal, la distancia máxima realizada y la velocidad de recuperación al valor previo al ejercicio. En individuos sanos, el ejercicio disminuye las resistencias periféricas por lo que el ITB aumenta o se mantiene; por el contrario, en individuos con enfermedad arterial periférica el gradiente de presiones pre- y post-lesión aumenta, por lo que el ITB disminuye. La velocidad de recuperación también da idea de la gravedad⁵⁷.

En pacientes afectos de EAP la claudicometría aporta una valoración objetiva de la significación funcional de la enfermedad y del grado de limitación del paciente. Es especialmente útil en individuos con sospecha de EAP y valores normales de ITB, y también permite realizar el diagnóstico diferencial de la claudicación vascular con otras patologías.

PRUEBAS DE IMAGEN:

Eco-Doppler. La ecografía-doppler es una técnica no invasiva útil para el diagnóstico y la localización de estenosis/oclusión y graduación de las estenosis. Aunque nos permite obtener imágenes de la zona de estudio, la información más relevante se obtiene a través del análisis hemodinámico del flujo mediante la función doppler⁶⁴. La sensibilidad y especificidad para el eco-doppler color es de 93% y 95% respectivamente⁶⁵. Los criterios cuantitativos utilizados son: la velocidad pico sistólica (VPS), el ratio de velocidad máxima entre la zona pre-, intra- y post-estenosis, la detección de turbulencias y la preservación de la pulsatilidad⁶⁶. Un ratio >2 se relaciona con estenosis >50%, si bien cada laboratorio vascular debe validar sus resultados.

Tiene como inconvenientes el hecho de ser explorador dependiente y la disminución de la sensibilidad en caso de calcificación arterial y/o con estenosis proximales a la zona estudiada⁶⁴.

Angio-Resonancia. La angioRM aporta imágenes de manera similar a la eco-doppler para la localización y grado de estenosis. Puede obtenerse imagen en 3D del árbol arterial, que puede reforzarse con el uso de gadolinio. Un meta-análisis que comparó la angioRM con la arteriografía mostró una sensibilidad y especificidad del 90 al 100% para la detección de estenosis >50% y aumentaba con el uso del gadolinio⁶⁷.

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

Angio TC. La angio TC permite también la correcta localización y gradación de las estenosis. Pueden obtenerse imágenes en 3D y rotarse para obtener imágenes oblicuas⁶⁸. Su sensibilidad y especificidad para detectar oclusiones es de 94% y 100%, aunque son algo más bajas para la detección de estenosis⁶⁹. La mejoría del aparataje, con mayor número de coronas, ha mejorado la calidad de las imágenes obtenidas. Una ventaja sobre la angioRM es que se artefacta en menor medida por elementos metálicos. Sin embargo, puede ser difícil la valoración de los vasos muy calcificados. Su ventaja en comparación con la arteriografía es que permite valorar los tejidos adyacentes, por lo que pueden diagnosticarse compresiones del vaso,

atrapamiento o quistes adventiciales⁷⁰.

Arteriografía. Sigue siendo el *gold standard* para la visualización del árbol arterial y su patología, aunque los avances en RM, TC y ecografía han permitido que no se tenga que realizar en todos los casos, pues se trata de una prueba invasiva. La angiografía con sustracción digital permite una mayor definición del árbol arterial. Además, la angiografía rotacional permite realizar imágenes en 3D obteniendo una mayor correlación con el grado de estenosis en territorios como el carotídeo⁷¹.

La arteriografía tiene la ventaja de poder utilizarse intraoperatoriamente a diferencia de las otras pruebas diagnósticas en que resulta más complejo.

Tiene el inconveniente de ser una prueba invasiva con riesgo de disección, perforación o embolización iatrogénica. Además, la punción arterial directa representa riesgo de hemorragia, infección o lesión vascular.

1.4.2. Métodos de cribado

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

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

1. Validez para detectar la enfermedad y sensibilidad elevada.
2. Fácilmente realizable a la población general o subgrupos numerosos de ésta.
3. Inocua.
4. Bajo coste.

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

1.4.2.b. Métodos de detección utilizados en estudios epidemiológicos previos

Los estudios poblacionales realizados con anterioridad han utilizado como método de detección de arteriopatía periférica: la oscilometría, el ITB y los cuestionarios de claudicación. Los cuestionarios más frecuentemente utilizados con este fin son el de *WHO-Rose*⁷² y *Edimburgh*⁷³. El mayor inconveniente de ellos es que a pesar de ser cuestionarios bien dirigidos a la claudicación de causa vascular, sólo identifican a los sujetos sintomáticos, por lo que pueden ser utilizados para estudios epidemiológicos de EAP sintomática, pero no pueden proporcionar datos de EAP en general ni ser utilizados como método de cribado en fase asintomática. Otro inconveniente es su discreta especificidad, pues pueden resultar falsos positivos los sujetos claudicantes por otra etiología. Sin embargo, el diagnóstico mediante cuestionario fue utilizado en estudios tan importantes como el de Framingham⁸ o el *Edimburgh Artery Study*¹⁰.

El *Basel Study*¹¹, publicado en 1985, utilizó la oscilometría, además de la palpación de pulsos y un cuestionario de claudicación, como método de detección. Aportó de esta manera datos de EAP asintomática. Sin embargo, a pesar de ser la oscilometría una prueba eficaz y coste efectiva, ha sido sustituida progresivamente por otras que ofrecen una valoración más cuantitativa y mejor localización anatómica de la enfermedad arterial⁴².

Finalmente, los últimos estudios poblacionales internacionales (*Edimburgh*¹⁰, *Limburg*⁹ *Studies*) y autóctonos (Baena-Díez et al.¹⁴ y Merino et al.¹³) en relación a la incidencia de EAP se han escogido el ITB como método diagnóstico. Este es como se ha comentado un método eficaz, fácilmente aplicable y reproducible, que detecta tanto a sujetos sintomáticos como asintomáticos además de diferenciar claramente otras etiologías de claudicación. Requiere un aprendizaje previo pero presenta una variabilidad inter- e intra-observador pequeña si se realiza de manera adecuada.

1.5. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La EAP afecta a una gran proporción de población adulta de todo el mundo. Más de 27 millones de personas en Norteamérica y Europa⁷⁴ la padecen, con un 12% de afectación en la población adulta de EEUU⁷⁵. En nuestro ámbito, sin embargo la prevalencia de la EAP es de 4,5% en la población entre 35 y 79 años, siendo sintomáticos únicamente un 0,62%⁷⁶. En estos estudios, la prevalencia de la EAP se ha valorado mediante la presencia de la claudicación intermitente para la arteriopatía sintomática, y la disminución del ITB para la asintomática. Con la utilización del ITB como método diagnóstico, varios estudios han examinado pacientes con EAP sintomática y asintomática^{9,10,13,14,15}. La relación entre la prevalencia de ambos grupos es de 1:3 a 1:4, siendo este cociente independiente de la edad³⁵.

En cuanto a la asociación con el sexo, inicialmente se manifiesta una prevalencia mayor en varones. Sin embargo, ésta aumenta en mujeres a partir de la menopausia hasta hacerse similar a la de los varones. Estas diferencias se atribuyen a las diferencias anatómicas y hormonales, por lo que la terapia hormonal sustitutiva se ha considerado como un método preventivo de progresión de la enfermedad⁷⁷. En cuanto a la raza *National Health and Nutrition Study*⁷⁸ encontró una mayor prevalencia de EAP en los negros no latinoamericanos frente a blancos, siendo esta diferencia confirmada en otros estudios^{79,80}. Esta diferencia no se explicaba por una diferencia en la prevalencia de factores de riesgo clásicos de la aterosclerosis.

El primer estudio que valoró la prevalencia de la EAP en la población general fue el estudio Framingham⁸. Valoró la existencia de EAP sintomática en una cohorte de más de 5000 sujetos mediante el cuestionario de Rose para claudicación intermitente. Además, mediante exámenes estandarizados de los sujetos cada 2 años evaluó la incidencia, la cual aumentaba en respuesta a la exposición a los factores de riesgo clásicos. La incidencia anual fue edad-dependiente y resultó de 610/100.000·año⁻¹ en hombres y 540/100.000·año⁻¹ en mujeres entre 65 y 74 años.

El estudio de Criqui et al.⁸¹ evaluó la prevalencia de EAP mediante el cuestionario de Rose, las curvas de velocidad del pulso y el ITB. De ésta manera

detectaba la enfermedad en su forma sintomática y asintomática, encontrando que la utilización aislada del cuestionario de Rose infraestimaba la presencia de EAP, con muy baja sensibilidad al no detectar los casos de EAP asintomática. Basándose en los hallazgos del ITB, la prevalencia de la EAP en individuos de mas de 60 años fue del 8,3%.

En Estados Unidos, el PARTNERS, un amplio estudio transversal de casi 7000 sujetos de 350 consultas de atención primaria pertenecientes a 25 poblaciones diferentes, evaluó mediante ITB a los sujetos mayores de 70 años y a los que estaban entre 50 y 69 años que fueran fumadores y/o diabéticos. En 2001 se publicó una prevalencia del 29%, de los que más de la mitad (16% del total) presentaban también arteriopatía a otros niveles⁸². En el *Edinburgh Artery Study* sin embargo, se utilizó un cuestionario de claudicación y el ITB en sujetos de entre 55 y 74 años encontrando una prevalencia de claudicación del 4,5%⁸³, bastante menor que en el PARTNERS, posiblemente debido a la diferente distribución de factores de riesgo en las dos poblaciones.

Como puede verse, los estudios publicados muestran una prevalencia de EAP del orden del 3-10% llegando a un 20-30% en sujetos mayores de 70 años. Sin embargo, aunque se podría hablar de numerosos estudios de prevalencia realizados en diferentes poblaciones, pocos son los que han realizado un seguimiento de la población a estudio para aportar datos de **incidencia**. Tras una búsqueda estructurada y exhaustiva en MEDLINE, sólo hemos identificado 8 estudios con datos de incidencia de EAP, de los cuales 5 valoran la EAP sintomática y asintomática mediante métodos objetivos. A continuación se describen estos estudios prospectivos, cuyas características principales se encuentran en la Tabla 2.

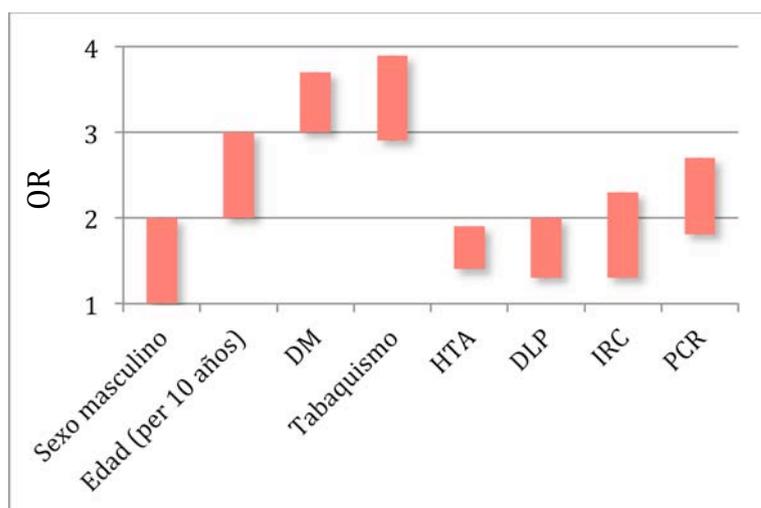
Tabla 2. Estudios epidemiológicos con datos de incidencia de enfermedad arterial periférica publicados previamente. La incidencia se muestra en casos/100.000 participantes-año

Estudio	Año de publicación	País	Edad (años)	Sexo	Método de detección	Incidencia
Framingham ⁸	1970	EEUU	30-74	Varones y Mujeres	Cuestionario	530
Basel ¹¹	1985	Suiza	35-65	Varones y Mujeres	Cuestionario y oscilometría	1.080
Quebec ¹²	1991	Canadá	35-64	Varones	Cuestionario	410
Edinburgh ¹⁰	1996	Escocia	55-74	Varones y Mujeres	Cuestionario y ITB	1.550
Limburg ⁹	2001	Holanda	40-78	Varones y Mujeres	Cuestionario y ITB	1.100
Desir ¹⁵	2007	Francia	30-65	Varones y Mujeres	Cuestionario y ITB	766
Merino ¹³	2010	España	55-74	Varones	ITB	2.380
Baena – Díez ¹⁴	2010	España	35-84	Varones y Mujeres	ITB	484

1.6. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

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

Figura 4. Rango de valores de las Odds Ratios relacionados con los factores de riesgo de la EAP sintomática observados en diferentes estudios³⁵.



Edad: Todos los estudios de base poblacional que evalúan la prevalencia y la incidencia de la EAP observan un notable aumento a medida que avanza la edad^{35,81,84,85}, siendo considerablemente mayor a partir de los 65-70 años.

Sexo: Los estudios de prevalencia muestran una proporción ligeramente mayor en los hombres, con un cociente entre el 1:1 hasta el 3:1 en algunas series^{10,11}. Esta proporción es más marcada para edades tempranas, va disminuyendo a partir de la menopausia femenina y se iguala hacia el final de la vida⁷⁷.

Raza: En EEUU el *National Health and Nutrition Study*⁸⁶ encontró una prevalencia de EAP en los negros no latinoamericanos del 7,9% frente a un 4,4% en blancos, siendo esta diferencia confirmada en estudio GENOA⁸⁷. Esta diferencia no se explicaba por una diferencia en la prevalencia de factores de riesgo clásicos de la aterosclerosis.

Tabaquismo: Hace ya casi un siglo que se describió la mayor frecuencia de claudicación entre los individuos fumadores. Se ha estimado que hasta la mitad de los casos de EAP puede ser debida al tabaco⁸⁸. La asociación de éste con la arteriopatía de miembros inferiores es de 2 a 3 veces más marcada que con la enfermedad coronaria⁸⁹. El riesgo relativo de EAP está alrededor de 3 para los sujetos con hábito tabáquico, sin ser tan elevado en el caso de los exfumadores^{83,35,90}. Más del 80% de los individuos con EAP son fumadores en el momento del diagnóstico⁹¹. Además, la claudicación en los fumadores se desarrolla en una edad más temprana que en los no fumadores y su gravedad tiene relación con el número acumulado de cigarrillos consumidos^{92, 93}. La asociación no sólo es dosis-dependiente, sino que se relaciona también con la edad de inicio del tabaquismo⁹⁴.

Diabetes Mellitus: La diabetes aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de padecer EAP⁹⁵ y está presente entre el 12% y el 20% de los sujetos con EAP⁸⁴. La probabilidad de presentar EAP aumenta hasta un 26% por cada 1% de aumento en la HbA_{1c}⁹⁶. Además en los diabéticos la arteriopatía se comporta de manera más agresiva, con afectación precoz de grandes vasos y con mayor requerimiento de amputaciones (de 7 a 15 veces más frecuentes⁹⁷), ya que la neuropatía distal y una resistencia a la infección disminuida, contribuyen a la presencia de lesiones tróficas distales. La asociación entre EAP y diabetes es proporcional a la gravedad y duración de la diabetes⁹⁸, por lo que es de gran importancia en estos sujetos el estricto control de la glicemia. En base a estos datos, la American Diabetes Association recomienda un examen mediante ITB cada 5 años a todos los sujetos con diabetes⁹⁹.

Hipertensión arterial: La asociación de la hipertensión con la EAP resulta difícil de estudiar puesto que no está claro si la hipertensión puede causar arteriopatía por si misma o si es la arteriopatía la que causa la hipertensión. Si bien algunos estudios hospitalarios así como poblacionales muestran mayor tensión arterial sistólica en

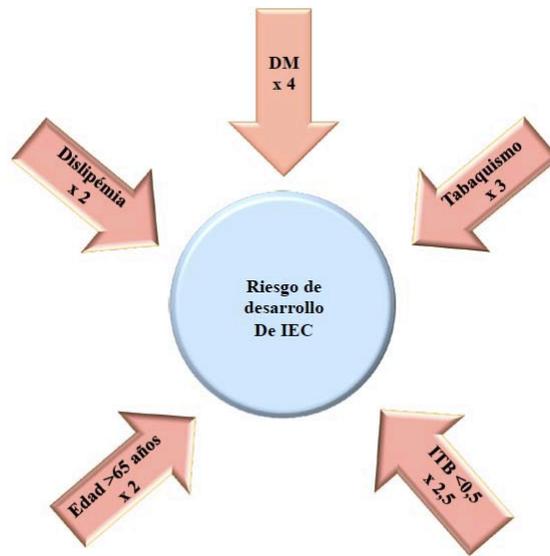
sujetos con arteriopatía, esta asociación debe ser más débil que en el caso de la diabetes o el tabaco, puesto que no todos estudios la ponen de manifiesto. En el *Framingham Study*, el riesgo relativo de claudicación para los hipertensos fue de 2,5 a 4 veces mayor, siendo el riesgo proporcional a las cifras tensionales⁹³.

Dislipemia: Se ha encontrado asociación entre EAP y elevación de niveles séricos de colesterol total, colesterol-LDL y disminución de colesterol-HDL¹⁰⁰. En el estudio Framingham, el mejor predictor de EAP resultó el cociente colesterol total/Col-HDL. El TASC II reporta 2 veces más riesgo de EAP en individuos con dislipemia³⁵. Existe también evidencia de que el tratamiento de la hiperlipidemia reduce la incidencia y la progresión de la arteriopatía¹⁰¹. En el caso de los triglicéridos, a pesar de que su elevación se ha relacionado con la EAP en estudios hospitalarios, no está claro que la asociación se mantenga tras ajustar por otros factores lipídicos⁹³.

Hiperhomocisteinemia: A pesar de que el mecanismo por el cual los niveles aumentados de homocisteína aumentan el riesgo de EAP no está bien definido, algunos estudios concluyen la existencia de esta asociación¹⁰² basándose en que la hiperhomocisteinemia es mucho más frecuente en pacientes jóvenes con EAP que en la población general (30% vs 1%). El *European Concerted Action Project* estimó que niveles de homocisteína por encima del percentil 80 duplicaban el riesgo de arteriopatía¹⁰³. Sin embargo, no se ha demostrado que las terapias para disminuir dichos niveles modifiquen el riesgo de EAP asociado. Por ello, aunque se ha querido tener presente este factor en el presente apartado, existe controversia al respecto y no puede considerarse un factor de riesgo clásico.

Varios estudios han permitido analizar los factores de riesgo que parecen estar asociados con el desarrollo de la isquemia crítica de extremidades inferiores³⁵. Estos factores parecen ser independientes y, por lo tanto, probablemente aditivos. (Figura5)

Figura 5. Magnitud aproximada del aumento de riesgo de desarrollo de isquemia crítica de extremidad (ICE) para los factores de riesgo clásicos³⁵.



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

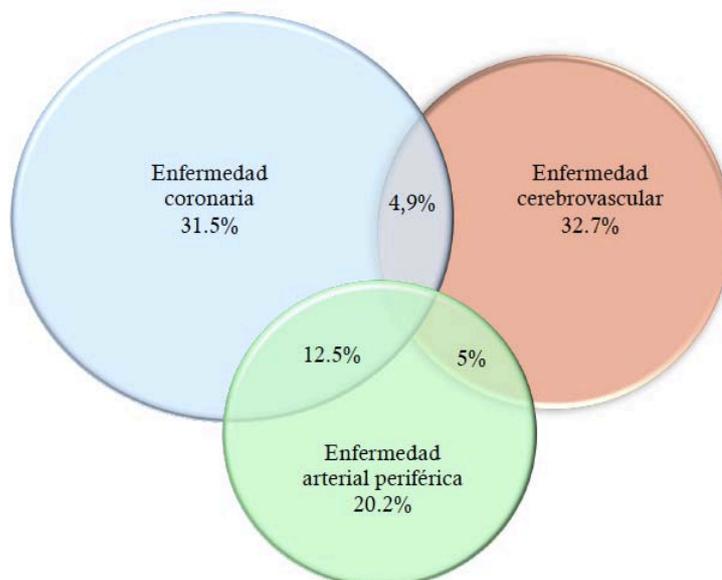
La enfermedad arterial de los miembros inferiores, la enfermedad cerebro-vascular, reno-vascular, arterial mesentérica y coronaria, son todas ellas manifestaciones a diferentes niveles de un mismo proceso, la aterosclerosis. Podemos decir que ésta es una enfermedad sistémica con consecuencias en diferentes territorios, lo que podría explicar que la EAP sintomática o asintomática sea un indicador de riesgo de enfermedad coronaria y cerebro-vascular. La asociación de estas 3 enfermedades ha sido claramente establecida en diferentes estudios poblacionales como el de Malmö¹⁰⁴, el CAPRIE¹⁰⁵, el *Edinburgh Artery Study*⁸³, el FRENA¹⁰⁶ o el REACH¹⁰⁷ entre otros. En el estudio PARTNERS, un estudio de prevalencia poblacional realizado en EEUU, el 13% de los sujetos presentaba un ITB <0.9 sin enfermedad coronaria o cerebro-vascular, un 16% presentaba un ITB <0,9 y enfermedad coronaria o cerebro-vascular, y un 24% presentaba ITB normales pero enfermedad coronaria o cerebro-vascular⁸². En la figura 6 se presenta el grado de coexistencia de estas tres manifestaciones clínicas en una población.

EAP y riesgo coronario: En 1992 se publicó por primera vez un aumento de la mortalidad cardiovascular en los sujetos con EAP. Fue un estudio con 565 sujetos seguidos durante 10 años que mostró un aumento de riesgo de 6 veces¹⁰⁸. Posteriormente esta asociación fue confirmada por otros grupos como el *Cardiovascular Health Study* donde se asoció la EAP a angina, infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y mortalidad global¹⁰⁹. La bibliografía disponible al respecto ha demostrado que la prevalencia de la enfermedad coronaria entre los pacientes con EAP, ya sea sintomática o asintomática, es entre 2 y 4 veces mayor que en individuos sanos^{10,110}. De hecho, entre los sujetos con EAP es más frecuente sufrir un evento coronario que una progresión de enfermedad vascular de extremidades inferiores¹¹¹. Este aumento de riesgo coronario se mantiene en los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardíaca arterial pero con ITB disminuidos¹¹² y se comporta como un factor de riesgo independiente tras ajustar por otros factores de riesgo vascular y otras posibles variables de confusión. Newman et al.

establecieron además, que el riesgo coronario aumentaba de manera proporcional a la disminución del ITB¹⁰⁹. Del mismo modo, el grado de enfermedad coronaria valorado mediante angiografía o calcificación radiológica coronaria se relaciona con la disminución del ITB³⁵.

Por otro lado, la enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes con EAP, llegando a representar del 40 al 60% de los casos¹¹³. El hecho de que la asociación entre la EAP y la enfermedad coronaria sea significativa implica que algo tan accesible como el ITB puede ayudar a identificar individuos asintomáticos con riesgo de enfermedad coronaria aumentado y por lo tanto con mayor morbi-mortalidad.

Figura 6. Solapamiento entre los diferentes territorios de afectación de la enfermedad arterial (Datos del registro FRENA, publicado en: Monreal M et al. Clinical outcome in patients with peripheral arterial disease. results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med* 2008;3:192-7)¹⁰⁶



EAP y riesgo cerebro-vascular: La asociación de la EAP con la enfermedad cerebro-vascular parece más débil que la que muestra con la enfermedad coronaria. De hecho, esta asociación se ha puesto de manifiesto en algunos estudios como el de Honolulu o el de Framingham^{114,115}, pero no ha llegado a ser estadísticamente significativa en otros como el *ARIC Study* o el *Rotterdam Study*^{109,116}. En el estudio REACH, de los pacientes que presentaban EAP sintomática, un 4,7% presentaban enfermedad coronaria concomitante y sólo el 1,2% presentaban enfermedad cerebro-

vascular^{96,117}. Sin embargo, los datos del *Edinburgh Artery Study* evidenciaron el doble de riesgo de ictus en los sujetos con ITB disminuido¹¹⁸, y lo mismo se observó en los sujetos octogenarios del estudio de Framingahm¹¹⁵. De manera congruente con los anteriores, la incidencia de ictus durante 6 años de seguimiento en el *Cardiovascular Heart Study* fue de 21/1000 personas con ITB patológico frente a 9/1000 personas con ITB normal¹⁰⁹.

Desde otra perspectiva, otros estudios han demostrado esta relación entre la EAP y la enfermedad cerebrovascular mediante la asociación del diagnóstico ecográfico de aterosclerosis carotídea y el ITB¹¹⁹. Entre un 12% y un 25% de los sujetos con EAP presentan una estenosis hemodinámicamente significativa medida por eco-doppler, aunque sólo un 5% de ellos tienen antecedentes de algún episodio cerebro-vascular¹²⁰. Existe también una buena correlación entre el grosor de la íntima carotídea y el ITB.

EAP y enfermedad vasculo renal: La estenosis de las arterias renales es otra manifestación de la aterosclerosis como enfermedad sistémica. La prevalencia de estenosis significativa ($\geq 50\%$) de arteria renal en la población con EAP está entre el 23 y el 42%^{121,122}, mientras que es de alrededor del 3% en la población hipertensa. La estenosis significativa de la arteria renal es también un factor de riesgo de mortalidad en la población con EAP, con un incremento de tasa de 3,3 veces³⁵.

1.8. ESTIMACIÓN DEL RIESGO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: POSIBILIDADES DE MEJORA

Las guías europeas de prevención cardiovascular recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular como método de cribado para identificar los individuos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular.¹²³ Además, recomiendan que la intensidad de la estrategia preventiva debe de definirse de acuerdo al riesgo estimado, de manera que a mayor riesgo mayor la intensidad de la estrategia preventiva. En la tabla 3 se presentan los diferentes niveles de riesgo definidos por las guías europeas, los criterios que definen estos niveles de riesgo y la estrategia preventiva en cuanto a objetivo de niveles de LDL colesterol en cada uno de estos niveles de riesgo.¹²⁴

Tabla 3. Niveles de riesgo definidos en las guías europeas de prevención cardiovascular, criterios que los definen y objetivo terapéutico de control de los niveles de colesterol LDL.

Niveles de riesgo	Definición	Objetivo LDL-colesterol
Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad cardiovascular. - Pacientes con diabetes y con lesión de órgano diana o que presenten algún otro factor de riesgo cardiovascular. - Pacientes con enfermedad renal importante (tasa de filtrado glomerular <30 mL/min/1.73m²). - Individuos con riesgo muy alto, estimado con una función de riesgo cardiovascular (Framingham-REGICOR ≥15%; SCORE ≥10%). 	< 70 mg/dl
Alto	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diabetes mellitus (con la excepción de los incluidos en riesgo muy alto y pacientes jóvenes con diabetes tipo I). - Pacientes con enfermedad renal moderada (tasa filtrado glomerular 30-59 mL/min/1.73m²). - Individuos con un único factor de riesgo pero muy elevado. - Individuos con riesgo alto, estimado con una función de riesgo cardiovascular (Framingham-REGICOR entre 10-14.9%; SCORE entre 5-9.9%). 	< 100 mg/dL
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> - Individuos con riesgo moderado, estimado con una función de riesgo cardiovascular (Framingham-REGICOR entre 5-9.9%; SCORE entre 1-4.9%). 	< 115 mg/dL
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> - Individuos con riesgo bajo, estimado con una función de riesgo cardiovascular (Framingham-REGICOR <5%; SCORE <1%). 	< 115 mg/dL

Para la estimación del riesgo cardiovascular en individuos sin patología previa las guías recomiendan utilizar una función de riesgo validada. En España, existen se utilizan básicamente tres funciones¹²⁵: SCORE¹²⁶, Framingham¹²⁷ y Framingham-REGICOR¹²⁸. De estas funciones, únicamente la función Framingham-REGICOR^{128,129} está validada y calibrada para la población española^{128,129}. Las funciones de riesgo tienen una buena calibración, es decir el riesgo predicho se ajusta al riesgo observado en el seguimiento, y una aceptable discriminación, con un estadístico C entre 0,70-0,80. Sin embargo, una de sus limitaciones es su baja sensibilidad ya que una parte significativa de los acontecimientos coronarios se presentan en el grupo de individuos categorizados como con riesgo moderado¹²⁹. Por este motivo se están evaluando nuevos biomarcadores que mejoren la capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular.

1.8.1 Evaluación del valor añadido de nuevos biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular.

Se han propuesto una serie de fases en la evaluación de la capacidad predictiva de nuevos biomarcadores¹³⁰:

- Prueba de concepto, en la que se evalúa la asociación entre el biomarcador y la enfermedad en estudios de casos y controles;
- Validación de la asociación en estudios de cohortes prospectivos;
- Evaluación del valor añadido del nuevo biomarcador y de su utilidad clínica, ya que debe demostrar que mejora la capacidad predictiva de las funciones de riesgo ya se utilizadas en la práctica clínica diaria, y además que esta mejora tenga consecuencias prácticas en la estrategia preventiva a definir a nivel individual. La mejora en la capacidad predictiva se evalúa analizando los cambios en la capacidad de discriminación cuando se incorpora el biomarcador en la función (incremento del estadístico c) y la mejora en la reclasificación de los individuos en las categorías de riesgo definidas (mejora neta de la reclasificación, net reclassification improvement – NRI –). Lo que pedimos al biomarmador es que a las personas que presentan un

acontecimiento las pase a categorías de riesgo más altas que las asignadas por la función de riesgo clásica, y al revés, que a las personas que no presentan el acontecimiento las pase a categorías de riesgo más bajas que las asignadas por la función de riesgo clásica. Contando el número de personas que se han reclasificado en categorías más correctas (casos a categorías más altas y no casos a más bajas) y el de las personas que se han reclasificado en categorías no correctas (casos a categorías más bajas y no casos a más altas) se estima el porcentaje neto de correcta reclasificación (Tabla 4);

Tabla 4: Ejemplo del cálculo de la reclasificación relacionada con la utilización de un biomarcador en una cohorte de 1100 individuos (100 presentan la enfermedad en el seguimiento).

Casos		Función riesgo clásica + Biomarcador		
		Bajo	Moderado	Alto
Función riesgo clásica	Bajo	15	2	0
	Moderado	1	35	9
	Alto	0	3	35
Correctamente reclasificados: $9+2/100=11/100$ Incorrectamente reclasificados: $3+1/100=4/100$ Reclasificación neta correcta en casos: $11-4/100=7/100$				

No casos		Función riesgo clásica + Biomarcador		
		Bajo	Moderado	Alto
Función riesgo clásica	Bajo	340	30	0
	Moderado	90	350	10
	Alto	0	10	160
Correctamente reclasificados: $90+10/1000=100/1000=10/100$ Incorrectamente reclasificados: $30+10/1000=40/1000=4/100$ Reclasificación neta correcta en no-casos: $10-4/100=6/100$ Reclasificación neta correcta global: $7/100 + 6/100=13/100$				

- Impacto en la reducción de acontecimientos clínicos, idealmente también se deberían diseñar ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia de la determinación del biomarcador sobre la aparición de acontecimientos clínicos;
- Estudios de coste efectividad, para evaluar la relación entre el coste de la determinación del biomarcador y su efectividad.

2. JUSTIFICACIÓN

Dada la gran prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva en todos sus territorios, su elevada morbi-mortalidad y el gasto sanitario asociado, la prevención primaria de ésta constituye un importante desafío para los países desarrollados o en vías de desarrollo¹³¹. Para una buena planificación de los recursos y de las medidas de prevención, deben identificarse los subgrupos con mayor riesgo, que serán el objetivo de estas medidas. Los estudios poblacionales prospectivos son los que permiten un mejor conocimiento de la incidencia de la enfermedad y de los factores que se asocian a su aparición y progresión, permitiendo así, elaborar funciones matemáticas de predicción de riesgo.

La EAP debería ser un claro objetivo en las estrategias de prevención siendo unas de las principales causas de limitación funcional y primera causa de pérdida de la extremidad en los países occidentales. La epidemiología de la EAP ha recibido poca atención en el pasado, en comparación con otras manifestaciones de la aterosclerosis. En la población mediterránea, caracterizada por la baja incidencia de cardiopatía isquémica, la incidencia de EAP está poco estudiada. Este estudio quiere identificar si la incidencia de la EAP es también más baja en nuestro medio, en comparación con otras poblaciones. Del mismo modo, también se pretende identificar si los factores de riesgo cardiovascular clásicos también contribuyen a la aparición de EAP y cuáles son los más importantes.

Por otro lado, existen ya funciones de riesgo coronario que son utilizadas por las sociedades de cardiología a nivel nacional e internacional. La mayoría de las funciones de riesgo están basadas en la edad, sexo, y la exposición del individuo a los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Estas funciones estiman un riesgo individual y proporcionan información útil para determinar la intensidad de las intervenciones preventivas o tratamientos necesarios para evitar la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, estas no permiten identificar a todos los sujetos que desarrollarán eventos coronarios en los próximos 10 años^{128,132,133}. Por ello cobra importancia la identificación de nuevos factores de riesgo o biomarcadores, que puedan añadirse a los clásicos y así mejorar la precisión de la predicción. Entre estos puede hallarse la disminución o el aumento del ITB. Inicialmente propuesto como una herramienta de diagnóstico para la EAP el ITB (valor de corte $\leq 0,9$), es también un indicador de la aterosclerosis en general y está asociado de forma independiente con la mortalidad total, cardiovascular y eventos

cardiovasculares. Por lo tanto, el ITB es un buen candidato a añadir a las funciones de riesgo cardiovascular para mejorar su capacidad predictiva. El presente estudio analiza la relación existente entre la EAP y la ECV en nuestro medio y si su presencia aporta información predictiva de otros acontecimientos cardiovasculares.

Finalmente, la elevación del ITB por encima de los valores normales ($\geq 1,4$) es un reflejo de la rigidez arterial independientemente de su ocliteración, y se ha propuesto por algunos autores como un marcador de riesgo vascular. Sin embargo, la relación entre el ITB elevado y la morbi-mortalidad cardiovascular no ha sido bien establecida. La mayoría de los estudios poblacionales prospectivos que evalúan relación entre los valores de ITB y los eventos CV incidentes excluyeron los sujetos con valores de ITB $\geq 1,4$ y entre los que incluyeron los ITB elevados los resultados no fueron homogéneos. Por lo tanto este estudio quiere caracterizar el perfil de los individuos con ITB elevado en términos de sus factores de riesgo cardiovascular y determinar si la incidencia de eventos CV y la mortalidad por cualquier causa en los adultos ITB $\geq 1,4$ son diferentes de los que tienen un ITB normal (0,9 a 1,39), en una población mediterránea libre de enfermedad cardiovascular.

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

3 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en esta tesis fueron:

1. Determinar la magnitud del problema de la EAP y sus factores asociados:

- a. Estimar la incidencia de EAP en el seguimiento prospectivo de una cohorte de base poblacional;
- b. Identificar los factores de riesgo asociados con la incidencia de EAP en nuestro medio.

Estos objetivos se presentan en el **Capítulo 1**, en el artículo: Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 May; 51(5):696-705.

2. Evaluar la asociación entre EAP y la enfermedad cardiovascular:

- a. Determinar la asociación entre la presencia de EAP y la incidencia de enfermedad cardiovascular;
- b. Valorar si la inclusión de la EAP en las funciones de riesgo clásicas mejora la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares.

Estos objetivos se presentan en el **Capítulo 2**, en el artículo: Velescu A, Clarà A, Peñafiel J, Ramos R, Martí R, Grau M, Dégano IR., Marrugat J, Elosua R. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR Study. Atherosclerosis. 2015 Aug; 241(2):357-63.

3. Evaluar la asociación entre un ITB elevado y la enfermedad cardiovascular:

- a. Determinar la asociación entre la presencia de ITB elevado y la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad;

- b. Si existe asociación, valorar si la inclusión del ITB elevado en las funciones de riesgo clásicas mejora la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares;
- c. Identificar los factores de riesgo asociados con la prevalencia de ITB elevado.

Estos objetivos se presentan en el **Anexo I**, en el artículo: Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R , Perrez-Fernandez S, Marcos L, Grau M, Degano IR, Marrugat J, Elosua R. High ankle-brachial index is associated with all-cause and cardiovascular mortality. The REGICOR Study. Eur J Vasc Endovasc Surg – (en revision).

3.2. HIPÓTESIS

1. En relación al primer objetivo, las hipótesis fueron:
 - a. La incidencia de EAP en nuestra población es inferior a la descrita en otras poblaciones, tal y como se ha descrito en el caso de la enfermedad coronaria;
 - b. Los factores de riesgo más importantes para la aparición de EAP son la diabetes y el consumo de tabaco.

2. En relación al segundo objetivo, las hipótesis fueron:
 - a. La presencia de EAP se asocia con un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular;
 - b. La inclusión de la EAP en las funciones de riesgo clásicas mejora la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares, mejorando fundamentalmente la reclasificación.

3. En relación al tercer objetivo, las hipótesis fueron:
 - a. La presencia de ITB elevado se asocia con un mayor riesgo de presentar enfermedad y muerte cardiovascular;
 - b. la inclusión del ITB elevado en las funciones de riesgo clásicas mejora la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares, mejorando fundamentalmente la reclasificación;
 - c. Los factores de riesgo más importantes para la presencia de ITB elevado son la diabetes y el consumo de tabaco.

4. METODOLOGÍA

Los tres artículos presentados en esta tesis tienen una metodología común que se presenta a continuación.

4.1. DISEÑO

Cohorte poblacional prospectiva que forma parte del estudio REGICOR (REgistre Gironi del COR).

4.2. AMBITO

Seis comarcas de la provincia de Girona con una población aproximada en 2016 de ~700.000 habitantes.

4.3. SUJETOS DE ESTUDIO

Un total de 6352 participantes, de edad 30-79 años fueron reclutados y examinados entre 2003 a 2006, (tasa de participación del 73,8%) y con un seguimiento presencial entre 2009 y 2014, y con un seguimiento para acontecimientos clínicos y mortalidad completo hasta Diciembre de 2012. Los participantes eran residentes en la ciudad de Girona y en tres poblaciones rurales de los alrededores, se seleccionaron al azar del censo de población más cercano y se les invitó a participar. Se incluyeron individuos entre 35 y 79 años, residentes en el municipio, que no presentaran enfermedades terminales ni estuvieran institucionalizados. Se envió una carta a todos los participantes seleccionados informándoles de los objetivos del estudio y de las pruebas que se iban a realizar. Se les citó por correo postal, pidiéndoles que acudieran a la cita en ayunas (10 horas), y una semana antes se contactó telefónicamente con ellos para confirmar la visita. Todos los participantes fueron informados de nuevo de los objetivos y la metodología del estudio el día de la visita y firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del PSMar.

Para el **objetivo 1**: se excluyeron los participantes menores de 35 años, los que en la visita de reclutamiento tenían el ITB patológico ($\leq 0,9$), no válido, o ambos ITB estaban calcificados ($\geq 1,4$). También se excluyeron los individuos que no cumplieron el seguimiento por estar institucionalizados o fuera de área. Se incluyeron en el estudio 5.434 participantes.

Para el **objetivo 2**: se excluyeron los participantes menores de 35 o mayores de 75 años, los que tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y a los que tenían ambos ITB $\geq 1,4$ o 1 ITB $\geq 1,4$ y el otro normal (entre 0.9 y 1,4). Se incluyeron en el estudio 5328 participantes.

Para el **tercer objetivo**: se excluyeron todas las personas menores de 35 años, aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y los individuos con un ITB $\leq 0,9$. Se incluyeron en el estudio 5.679 participantes.

4.4 DETERMINACIÓN DEL INDICE TOBILLO BRAZO

El ITB fue medido por enfermeras instruidas por un cirujano vascular utilizando una metodología estandarizada⁷⁶. Después de 5 min de reposo, la presión arterial sistólica (PAS) se midió a nivel de arteria braquial de ambos brazos, con un dispositivo Doppler continuo (SONICAID 421, instrumentos de Oxford) y una sonda de 8 MHz. A continuación se aplicó el manguito a la pantorrilla distal y se utilizó la sonda Doppler para determinar la PAS en posición supina en las arterias tibial posterior y anterior derecha e izquierda. El ITB se calculó como la relación de la presión sistólica en las arterias tibiales a la presión sistólica braquial más alta. Un protocolo de mediciones independientes evaluó el rendimiento del operador y encontró baja variabilidad inter e intra-operador, mostrando un coeficiente de correlación intraclas de 0,92 y 0,94, respectivamente.

4.5 ACONTECIMIENTOS DE INTERÉS

Todos los participantes fueron invitados a asistir a un segundo examen físico durante 2009-2014.

Capítulo 1:

En esta visita de seguimiento se actualizaron las comorbilidades de los participantes, se realizó una segunda medición del ITB siguiendo el mismo protocolo utilizado en la visita de referencia y se administró el cuestionario de Edimburgo⁷³. La claudicación clínica sintomática se evaluó en base a las respuestas de los participantes a este cuestionario:

1. ¿Tiene algún dolor o malestar en las piernas cuando camina?
2. ¿Ocurre este dolor cuando usted está parado o sentado?
3. ¿Tiene este dolor si camina cuesta arriba o de prisa?
4. ¿Tiene este dolor si camina a un ritmo normal en terreno plano?
5. ¿Qué sucede con el dolor si se para de caminar?
6. ¿El dolor desaparece dentro de 10 minutos o menos cuando para de caminar?
7. ¿Dónde refiere el dolor o la incomodidad? (Diagrama de la pierna presentado)

En base a las condiciones cumplidas por la respuesta, se consideró que los participantes presentan claudicación clínica sintomática cuando respondieron a las preguntas 1, 3, 4 y 6 afirmativo, pregunta 2 negativo, y marcaron el área de la pantorrilla, muslo y / o nalga en el diagrama (pregunta 7).

Los participantes con un ITB normal y sin síntomas de claudicación pero con antecedentes de intervención (angioplastia/bypass) también se incluyeron en el grupo confirmado y sintomático EAP.

Para definir la Enfermedad arterial periférica (EAP) se utilizaron los siguientes criterios:

1. EAP confirmada:

- Participantes con un ITB patológico en el segundo examen (<0,9)

- Participantes con diagnóstico clínico de EAP registrado en la historia clínica y confirmada con una prueba objetiva de este diagnóstico (ABI <0,9, técnica de diagnóstico por imagen)
- Todos los eventos fatales durante el seguimiento fueron revisados para un diagnóstico objetivo de EAP.

Todos los casos con EAP confirmada fueron clasificados a su vez como:

A. EAP sintomática: cuando presentaban claudicación clínica en el cuestionario de Edimburgo o signos clínicos objetivos de EAP en el expediente médico (cirugía u otro tipo de revascularización, amputación, úlcera de origen vascular).

B. EAP asintomática: sin evidencia de claudicación clínica en el cuestionario de Edimburgo o signos clínicos objetivos de EAP en el expediente médico.

2. EAP probable o posible:

- Participantes con ITB normal al inicio y al final del seguimiento pero presentando una claudicación clínica sintomática por el cuestionario de Edimburgo al final del seguimiento;
- Participantes con un diagnóstico clínico de EAP en el expediente médico pero sin una prueba objetiva que confirme este diagnóstico.

Capítulos 2 y Capítulo 3:

Todos los participantes también fueron contactados por teléfono cada dos años hasta finales de 2012 para averiguar, utilizando un cuestionario estandarizado, si habían experimentado alguna enfermedad coronaria o evento cardiovascular. Además de ésta encuesta de eventos no fatales durante el seguimiento, se revisaron los registros médicos, y se vincularon los datos con un registro regional de infarto de miocardio⁶ y verificaron todos estos datos. Se identificaron los eventos fatales y las causas de mortalidad a partir de los registros regionales y nacionales de mortalidad (códigos CIE9: 410-414 para eventos coronarios, 432-434, 436-438 para eventos cerebrovasculares y 390-459 para enfermedades cardiovasculares) y eventos ateroscleróticos (Códigos ICD-10: I22, I24 y I25 para eventos coronarios, I61-I67

para eventos cerebrovasculares y I00-I99 para enfermedades cardiovasculares. Todos los eventos se clasificaron de acuerdo a criterios estandarizados. El infarto de miocardio se definió de acuerdo con criterios estandarizados internacionales¹³⁴. Se definió angina según la presencia de síntomas y demostración objetiva de isquemia o presencia de estenosis coronaria. La revascularización coronaria se obtuvo de la revisión de registros médicos y la muerte debida a enfermedad coronaria fue determinada por los códigos de CIE reportados anteriormente. También se consideraron los eventos cerebrovasculares utilizando los códigos de mortalidad de la CIE y los criterios TOAST para definir el accidente cerebrovascular fatal y no mortal¹³⁵, y se confirmó la presencia de arteria periférica basándose en el desarrollo de ITB patológico (<0,9) o diagnóstico clínico de EAP confirmado con una prueba diagnóstica objetiva.

4.6 OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

Se utilizó el cuestionario MONICA¹³⁶ para evaluar el consumo de cigarrillos y los participantes fueron clasificados como fumadores (actuales o renuncia la habito <1 año), ex fumadores (renuncia la habito ≥ 1 año) o nunca fumadores. Se utilizó un cuestionario estandarizado para identificar el nivel educativo auto-declarado como indicador de la situación socioeconómica. Se definieron tres niveles educativos: primaria, secundaria y universitaria.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso dividido por la altura al cuadrado (kg/m²). Los pacientes fueron considerados hipertensos si previamente diagnosticados por un médico, bajo tratamiento o presentando presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. El control de la hipertensión se definió como diagnóstico previo o bajo tratamiento y PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg. Se tomaron muestras de sangre en ayunas y se determinaron las concentraciones de colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y glucemia. La diabetes se definió como historia de diabetes, tratamiento de la diabetes o glucemia en ayunas ≥ 126 mg / dL. La hemoglobina glicada (HbA1c) se registró en los registros médicos al inicio del estudio y al final del seguimiento (± 6 meses de la

fecha de la visita) para evaluar el control de la diabetes. El control de la diabetes se definió como diagnóstico previo o bajo tratamiento e HbA1c <7%.

4.7 ANALISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico R (versión 3.1.0)¹³⁷. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05.

Capítulo 1: Se utilizaron métodos paramétricos estándar y no paramétricos para comparar las características de los participantes con EAP confirmada o posible. La asociación entre los factores de riesgo y la incidencia de la EAP se evaluó mediante regresión logística multivariada. Se utilizó el procedimiento de eliminación hacia atrás (*backward*) para seleccionar las variables en el modelo predictivo final, pero forzando la inclusión de la edad y el sexo. También se realizó un análisis de árbol de regresión (*regression tree*), que estima una relación de regresión mediante partición binaria en un marco de inferencia condicional e identifica en un orden jerárquico las variables que proporcionan información discriminadora y los mejores puntos de corte para las variables continuas¹³⁸.

Para evaluar si la presencia y el control de los factores de riesgo y los cambios en su estado entre la primera visita y la de seguimiento estuvieron asociados con la incidencia de EAP, diseñamos dos estrategias diferentes: en primer lugar, utilizamos datos del examen basal relacionados con la presencia y el control de los factores de riesgo y se estimó su asociación con la incidencia de la EAP incluyendo todos los casos confirmados. En segundo lugar, se utilizaron los datos de la primera visita y los exámenes de seguimiento relacionados con la presencia y control de los factores de riesgo y todas las combinaciones potenciales y se estimó su asociación con la incidencia de EAP, considerando únicamente casos asintomáticos confirmados. En este segundo abordaje, se excluyeron los casos sintomáticos porque estos individuos podían modificar su estilo de vida o control de factores de riesgo debido al conocimiento de la presencia de la enfermedad, y este cambio podría sesgar la asociación estimada.

Capítulo 2: Para comparar las características de diferentes grupos de individuos se utilizaron métodos paramétricos y no paramétricos estándar. La asociación entre el ITB patológico y la incidencia de ECV se evaluó utilizando modelos Cox de supervivencia. Se consideraron dos modelos multivariantes diferentes: el primero ajustado por el riesgo de enfermedad CV (Framingham-REGICOR) y el segundo ajustado por los factores de riesgo cardiovascular individuales. Se utilizaron tres análisis estadísticos diferentes para evaluar la mejora potencial de la capacidad predictiva del modelo cuando se incluía el ITB: 1) La bondad de ajuste del modelo o calibración se evaluó utilizando el *Akaike Information Criterion* (AIC); 2) La capacidad de discriminación del modelo se evaluó con el estadístico C; 3) La reclasificación se evaluó utilizando el índice de reclasificación neta (NRI – *net reclassification index* -) y la mejora integrada de la discriminación (IDI – *integrated discrimination index* -) Se definieron tres categorías de riesgo (bajo, moderado y alto) con puntos de corte según las directrices locales (0-4.9%, 5-9.9%, y $\geq 10\%$, respectivamente).

Capítulo 3: Se utilizaron métodos paramétricos estándar y no paramétricos para comparar las características de los participantes con ITB elevado con aquellos con ITB normal. La asociación entre factores de riesgo y prevalencia de ITB elevado en cada grupo se evaluó mediante regresión logística multivariada. La asociación entre ITB elevado y la incidencia: de eventos CV, mortalidad CV y por todas las causas se evaluó mediante la regresión de Cox. Se definieron tres modelos multivariados: 1) ajustados por edad y sexo; 2) ajustado por el riesgo cardiovascular estimado; 3) ajustado por edad, sexo, tabaquismo, PAS, tratamiento de hipertensión, tratamiento de diabetes, colesterol LDL, colesterol HDL y colesterol.

5 RESULTADOS

5.1. OBJETIVO 1: Capítulo 1

Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R.

Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 May; 51(5):696-705.

Impact factor: 2.912

39/200 en el área de Surgery (1º Cuartil)

28/63 en el área de Peripheral Vascular Disease (2º Cuartil)

5.2. OBJETIVO 2: Capítulo 2

Velescu A, Clarà A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, Dégano IR., Marrugat J, Elosua R.

Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR Study. Atherosclerosis. 2015 Aug; 241(2):357-63.

Impact factor: 3.942

12/63 en el área de Peripheral Vascular Disease (1º Cuartil)

5.3. OBJETIVO 3: Capítulo 3

Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R , Perrez-Fernandez S, Marcos L, Grau M, Degano IR, Marrugat J, Elosua R.

Abnormally High ankle-brachial index is associated with all-cause and cardiovascular mortality. The REGICOR Study.

Eur J Vasc Endovasc Surg – (en revision).

Impact factor: 2.912

39/200 en el area de Surgery (1º Cuartil)

28/63 en el área de Peripheral Vascular Disease (2º Cuartil)

ABNORMALLY HIGH ANKLE-BRACHIAL INDEX IS ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY: THE REGICOR STUDY.

Alina Velescu^{1,2,3,4}, Albert Clara^{1,2,3,4}, Ruth Martí⁵, Rafel Ramos^{5,6}, Silvia Perez-Fernandez^{7,4}, Lidia Marcos^{1,2}, María Grau^{7,4}, Irene R Degano^{7,4}, Jaume Marrugat^{7,4}, Roberto Elosua^{7,4}

- 1.-Angiology and Vascular Surgery Department. Hospital del Mar, Barcelona, Spain
- 2.-IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain
- 3.-Universitat Autònoma de Barcelona, Spain
- 4.-CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, Spain
- 5.-Research Unit, Family Medicine, Girona, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain
- 6.-TransLab Research Group, Department of Medical Sciences, School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain.
- 7.-Cardiovascular Epidemiology and Genetics Research Group. IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

Corresponding author:

Roberto Elosua

Cardiovascular Epidemiology and Genetics Research Group.

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona. Spain

E-mail: relosua@imim.es

Short title: Abnormally high ABI and mortality

What does this study add?

This study highlights the importance of identifying individuals with abnormally high ankle brachial index, as they tend to present a high risk of fatal cardiovascular events and of increased total mortality. These results suggest the importance of implementing intensive preventive strategies in this subgroup of patients.

Word count: 4485 (Main text, Tables and References)

INTRODUCTION

Ankle brachial index (ABI) is a valid, economical and non-invasive marker for detection of peripheral arterial disease (PAD)^{1,2}, and low ABI has been recognized as a predictive variable of clinical cardiovascular disease^{3,4,5,6,7,8}. A value above normal range reflects arterial stiffness, regardless of patency, and some authors have proposed this as a marker of vascular risk^{9,10,11,12}. Abnormally high ABI, currently defined as a value higher than 1.4, is mainly related to medial arterial calcification¹³. However, the relation between high ABI and cardiovascular morbidity and mortality has not been well established. Most of the prospective population studies relating ABI values to later cardiovascular (CV) events excluded the subjects with abnormally high ABI values^{14,15,16}, and among those who included elevated ABI the results were not homogeneous^{9,10,11,12,17}.

The aims of this study were first to characterize the clinical profile of the individuals with abnormally high ABI and to determine the association between abnormally high ABI and the incidence of CVD events and CVD and all-cause mortality in the follow-up of a Mediterranean population-based cohort.

METHODS

Study design and population

The REGICOR (REGistre Gironi del COR, which is Catalan for Girona Heart Registry) project includes a prospective population-based cohort study carried out in Girona province (~700,000 inhabitants) in northeastern Spain. The recruitment details have been previously described elsewhere^{3,18,19}. In summary, individuals living in the city of Girona and three surrounding villages were randomly selected from the census and invited to participate. At recruitment, participants were aged 35 to 79 years, had lived in

the referral area for at least six months, were free of terminal disease, and were not institutionalized. Participants were asked to fast for at least 10 hours before their appointment. A total of 6352 participants, aged 35-79 years were recruited and examined from 2003 to 2006¹⁸, (participation rate 73.8%). For this study we excluded all individuals under 35 years, with a history of CVD or an ABI <0.9. The study protocol was approved by the local ethics committee and all the participants signed an informed consent.

Ankle brachial index measurements

ABI was measured by nurses trained by a senior vascular surgeon using an standardized methodology²⁰. After 5 min rest, systolic blood pressure was measured in the brachial artery in both arms, with a continuous Doppler device (SONICAID 421, Oxford instruments), 8MHz probe. The cuff was then applied to the distal calf, and the Doppler probe was used to determinate systolic blood pressure in supine position at the right and left posterior and anterior tibial arteries. Right and left ABI were calculated as the ratio of the systolic pressure in the tibial arteries to the highest brachial systolic pressure. PAD was defined by an ABI < 0.9. Subjects with at least one ABI \geq 1.4 were considered as having abnormally high ABI. The inter- and intra-operator variability was assessed, showing an intraclass correlation coefficient of 0.92 and 0.94, respectively.

Coronary heart disease risk assessment

Examinations were performed by trained nurses and interviewers using standard questionnaires and measurement methods²¹. A standardized smoking questionnaire was used to evaluate cigarette consumption and participants were classified as smokers (current or quit<1 year), former smokers (quit \geq 1 year) or never smokers. In the multivariate analysis former and never smokers were considered non-current smokers in a

dichotomized variable. Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by squared height (kg/m^2). Patients were considered hypertensive if previously diagnosed by a physician, under treatment, or presenting systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg. Fasting blood samples were taken and glycemia, total cholesterol, HDL-c and triglycerides concentrations were analysed. Diabetes was defined as history of diabetes, diabetes treatment or fasting glycemia $>125\text{mg}/\text{dL}$. Glomerular filtration rate was calculated using the Modification in Diet of Renal Disease (MDRD) formula²².

Follow – up

Between 2009 and 2013, all participants in this cohort received a physical re-exam. All participants were also contacted by telephone every two years until the end of 2012 to ascertain, using a standardized questionnaire, whether they had experienced any coronary heart disease (CHD) or cardiovascular (CV) event. In addition to this survey of non-fatal events during follow-up, researchers reviewed medical records, linked the data with a regional myocardial infarction population registry²³, and cross-checked all these data. Fatal events and mortality causes were identified from regional and national mortality registers (ICD9 codes: 410-414 for coronary events, 432-434, 436-438 for cerebrovascular events, and 390-459 for cardiovascular diseases (ICD 9 codes); I20-I22, I24, and I25 for coronary events, I61-I67 for cerebrovascular events, and I00-I99 for cardiovascular diseases (ICD-10 codes).

All the events were classified in committee according to standardized criteria: myocardial infarction was defined according to international standardized criteria²⁴; angina was defined according to the presence of symptoms and objective demonstration of ischemia or presence of coronary stenosis; coronary revascularization was determined by

review of medical records; and death due to CHD was determined by previous reported ICD codes. We also considered cerebrovascular events using the ICD mortality codes and the TOAST criteria to define fatal and non-fatal stroke²⁵, and confirmed peripheral arterial based on the development of pathological ABI (<0.9) or clinical diagnosis of PAD confirmed with an objective diagnostic test¹⁹.

Statistical analysis

Standard parametric and non-parametric methods were used to compare the characteristics of participants with abnormally high ABI to those with normal ABI. The association between risk factors and high ABI prevalence in each group was evaluated using multivariate logistic regression. The association between abnormally high ABI and the incidence of CVD events/CVD and all-cause mortality was assessed using Cox regression. Three multivariate models were defined: i) age- and sex-adjusted; ii) adjusted for estimated cardiovascular risk; and iii) adjusted for age, sex, smoking, systolic blood pressure, hypertension treatment, diabetes (no, yes but not treated, yes and treated), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and cholesterol treatment. All analysis was performed using the R statistical package (version 3.1.0)²⁶.

RESULTS

From a randomly selected population sample of 6,352 individuals, 5,679 were included in the study, of which 5517 (97.1%) had a normal ABI whereas 162 (2.9%) had an ABI \geq 1.4 (Figure 1). From the 162 participants with abnormally high ABI, 29 (17.9%) died during the follow-up and 72 (54.1%) of the remaining 133 individuals attended the follow-up visit (54.1%). From the 5517 participants with normal ABI, 265 (4.8%) died during the follow-up and 3678 (70.0%) of the remaining 5252 individuals attended the

follow-up visit. The characteristics of all participants, stratified by ABI, are shown in Table 1. Those with abnormally high ABI were older, showed a higher proportion of males and an increased prevalence of hypertension and diabetes, lower levels of total, LDL and HDL cholesterol, but higher of triglycerides, elevated body mass index, a greater coronary risk and higher all-cause, cardiovascular and cancer mortality. No significant differences between groups in active smoking, coronary events or stroke incidence were observed (Table 1).

In the multivariate analysis the variables associated with abnormally high ABI were age, male sex, diabetes (treated), and diastolic blood pressure; as shown in Table 2. We also observed that treated hypertension was associated with a lower probability of high ABI, but hypercholesterolemia treatment was not (Table 2). The model had good calibration and discrimination, with area under the estimated ROC curve of 0.717.

Median follow-up of the cohort was 5.9 years. During the follow-up, 234 (4.3%) subjects had a CV event (fatal or non-fatal), and there were 55 CV deaths and 294 (5.2%) all-cause deaths. Those with a CV event were older, presented a higher proportion of males, and prevalence of hypertension and diabetes, with lower HDL cholesterol and higher total cholesterol, LDL cholesterol, body mass index and coronary risk (Table 3).

We also observed that CV and all-cause mortality were directly associated with male sex, age, former smoking, hypertension and diabetes, body mass index, and coronary risk, and inversely associated with HDL cholesterol (Table 4 and Supplementary Table 1). The prevalence of elevated ABI was also higher among those presenting a fatal event.

In the multivariate Cox regression analyses (Table 5), abnormally high ABI was not associated with the risk of having a CV event. In the model adjusted for age and sex, abnormally high ABI was associated with all-cause mortality (HR=2.0; p=0.01) and cardiovascular mortality (HR=3.1; p=0.001), although this association was not statistically

significant when the models were adjusted for cardiovascular risk factors (Table 5, Model 3). The loss of the statistical significance was explained by the inclusion of the variable diabetes in the multivariate model.

A post-hoc estimation of the statistical power of our study indicated that we were powered to detect as statistically significant a hazard ratio ≥ 2.20 , 3.79 and 2.09 for CV events, CV mortality and all-cause mortality, respectively. We assumed an accepted alpha risk of 0.05, a beta risk of 0.20 in a two-sided test.

DISCUSSION

In the present study, in a population free of cardiovascular disease at baseline, we observed a low prevalence of abnormally elevated ABI. Age, male gender, and diabetes treatment were directly associated whereas hypertension treatment and DBP were inversely associated with the prevalence of abnormally high ABI. Moreover, abnormally high ABI was associated with an increased risk of all-cause and cardiovascular mortality although this association was not statistically significant in the model adjusted for diabetes.

In our study, the prevalence of abnormally elevated ABI in the general population was 2.9%, notably lower than in other studies as ARIC¹⁷(5,5%), Strong Heart⁹ (9.2%) and SMART¹² (4.5%) and higher than in MESA study¹¹ (1.7%). The latter could be related to the exclusion of participants with pathological ABI (<0.9) some of which may have an abnormally elevated ABI as well, and selection of 1.4 as the cutoff to define abnormally high ABI following current guidelines¹³ whereas other studies have used a lower cutoff point value (1.3).

In the majority of the studies the elevation of ABI has been directly associated with the presence of diabetes mellitus, BMI and age. Our results are in concordance with these

results, being diabetes the strongest risk factor. Interestingly only pharmacologically treated diabetes was associated with abnormally high ABI probably related to a more aggressive or prolonged disease. We did observe an association between BMI and abnormally high ABI in the univariate analysis, but the correlation was not sustained in the logistic regression probably because this association is partially mediated by diabetes.

An inverse association between current smoking and dyslipidemia with abnormally high ABI has been previously reported^{16,17,27,28}. However, we did not observe any association of abnormally high ABI with smoking, and only a marginal (nonsignificant) inverse association with LDL-cholesterol. The lack of association between LDL-cholesterol and abnormally high ABI could be related to the treatment of patients with more severe hypercholesterolemia. In fact hypercholesterolemia treatment tended to be associated with a higher risk of presenting an elevated ABI and could be an indicator of higher cholesterol or a prolonged exposure. In addition, some authors have reported an association between renal failure and medial arterial calcification^{29,30}. In our study we did not observe any association between renal function and abnormally high ABI. This lack of association could be explained because our sample is representative of the general population showing a low prevalence of renal failure.

In the present study, abnormally elevated ABI was not associated with a higher incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events (HR = 0.99; 95% confidence interval [CI]: 0.59, 1.67), but was an independent risk factor for all-cause mortality (HR = 1.97, 95% CI: 1.22, 2.90) and cardiovascular mortality (HR = 3.06, 95% CI: 1.49, 6.29) in the age- and sex-adjusted model. However, the association lost its statistical significance in the fully adjusted multivariate models (HR of global mortality = 1.47, 95% CI: 0.95, 2.27; and HR of cardiovascular mortality = 1.76, 95% CI: 0.76, 4.08). We consider this association to have potential clinical relevance and the lack of statistical significance to be mainly

related to the limited statistical power of our study. Our results are in consonance with the meta-analysis of data from 16 different studies in the general population published in 2008 by the ABI Collaboration Group⁵. The meta-analysis highlights an association between the ABI (including the entire spectrum of values) and mortality risk, at the ends of the scale, showing a reverse J morphology shape. Moreover, and similar to our results, the meta-analysis found a lack of association between abnormally high ABI and risk of coronary events. In summary, all these results indicate that abnormally high ABI is not associated with higher incidence of cardiovascular events but when these events occur they seem to be more severe and with a higher risk of mortality. Therefore and from a clinical point of view, these results suggest that an intensive preventive strategy should be implemented in this subgroup of patients in an effort to prevent these fatal acute cardiovascular events. Further studies are warranted to identify and confirm the mechanisms explaining the higher case-fatality.

Strengths and limitations

Our study is based on a prospective follow-up of a population-based cohort from an area with low incidence of coronary heart disease. Strengths of this study include the large sample size, an extended follow-up period (median 5.9 years), and the assessment of the relevance of the presence and control of several risk factors. The ABI measurements were done using standardized methods. Operators were meticulously trained by a senior vascular surgeon and had a very low intra- and inter-observer variability.

Among the limitations to be mentioned is the small group of individuals with abnormally high ABI and the reduced number of fatal CV events, which limited the statistical power of our analyses. A second limitation refers to the difference in the type of follow-up between the groups with high and normal ABI. This difference should not affect the identification of fatal events (by linkage with regional mortality register) or non-fatal

events (by review of medical records and linkage with a regional myocardial infarction population registry), and therefore does not introduce a bias in the assessment of the events between groups.

CONCLUSION

In participants free of CVD, diabetes is the variable most strongly associated with abnormally high ABI. In contrast, individuals with abnormally high ABI do not have increased cardiovascular risk but there is a trend toward higher global and cardiovascular mortality risk, suggesting this subgroup as a high-risk population.

Table 1. Characteristics of the study population according to ankle-to-brachial index value

	0.9≤ABI<1.4 n=5517	ABI≥1.4 n=162	p. overall
Age, years ^a	55.4 (12.1)	60.7 (13.4)	<0.001
Sex, female, n(%)	3007 (54.5%)	54 (33.3%)	<0.001
Smoking, n(%)			0.104
Never smoker	2882 (52.8%)	71 (44.7%)	
Ex-smoker	1350 (24.7%)	49 (30.8%)	
Current smoker	1231 (22.5%)	39 (24.5%)	
Body mass index, kg/m ²	27.3 (4.6)	28.4 (4.4)	0.002
Diabetes, n(%)	742 (13.4%)	45 (27.8%)	<0.001
Hypertension n(%)	2385 (44.0%)	87 (54.0%)	0.014
SBP, mmHg ^a	127 (19.3)	132 (20.9)	0.001
DBP, mmHg ^a	78.6 (10.2)	77.4 (10.9)	0.150
Total cholesterol, mmol/L ^a	5.5 (1.1)	5.2 (1.2)	0.012
LDL cholesterol, mmol/L ^a	3.5 (0.9)	3.4 (1.0)	0.032
HDL cholesterol, mmol/L ^a	1.4 (0.4)	1.3 (0.4)	0.001
Triglycerides, mmol/L ^b	1.1 [0.8;1.5]	1.2 [0.9;1.7]	0.050
Glomerular Filtration Rate (MDRD) ^a	1.0 (0.6)	0.9 (0.6)	0.345
CHD incidence, n(%)	125 (2.3%)	3 (1.9%)	1.000
Stroke incidence, n(%)	83 (1.5%)	2 (1.2%)	1.000
PAD incidence, n(%)	98 (1.8%)	3 (1.9%)	0.765
CV mortality, n(%)	50 (0.9%)	9 (6.3%)	<0.001
All-cause mortality, n (%)	265 (4.8%)	29 (17.9%)	<0.001
REGICOR risk ^a	3.7 (2.6)	4.4 (3.2)	0.014

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; CHD: coronary heart disease; PAD: peripheral arterial disease; CV: cardiovascular

^a Mean (standard deviation); ^b median (interquartile range – percentile 25 and percentile 75)

Table 2. Variables associated with elevated ankle brachial index (ABI \geq 1.4). Logistic regression analysis

	OR	95% confidence interval	p-value
Age (1 year)	1.0	1.1; 1.034	0.045
Sex, female	0.4	0.26; 0.61	<0.001
Ex-smoker	1.0	0.67; 1.58	0.907
Current smoker	1.2	0.78; 1.96	0.372
DBP	0.9	0.94; 0.98	<0.001
SBP	1.0	1.00; 1.02	0.146
Treated hypertension	0.5	0.36; 0.82	0.003
Diabetes			
No			
Yes (not treated)	1.0	0.57; 1.74	0.997
Yes (treated)	1.9	1.11; 3.26	0.02
LDL cholesterol	0.8	0.70; 1.01	0.069
HDL cholesterol	0.6	0.37; 1.11	0.113
Cholesterol treatment	1.5	0.88; 2.64	0.131
BMI	1.0	0.99; 1.07	0.208
Educational level			
University	1		
Secondary	1.5	0.92; 2.61	0.101
Primary	1.4	0.86; 2.31	0.176

Area under ROC curve (AUC) =0.717

DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; BMI: body mass index; OR: Odds ratio.

Table 3. Characteristics of the study population, stratified by incident cardiovascular event, and hazard ratio corresponding to univariate associations and risk of developing a cardiovascular event during follow-up

	Incident CV event		Hazard ratio (95% confidence interval)
	NO n=5355	YES n=324	
Normal ABI (>0.9 & <1.4)	5208 (97.3%)	309 (95.4%)	Ref.
ABI \geq 1.4	147 (2.7%)	15 (4.6%)	1.7 [0.98;2.77]
Age, years ^a	55.0 (12.1)	65.5 (10.8)	1.1 [1.07;1.09]
Sex, female, n(%)	2954 (55.0%)	116 (35.8%)	0.5 [0.37;0.58]
Smoking, n(%)			
Never smoker	2811 (53.0%)	142 (44.4%)	Ref.
Ex-smoker	1301 (24.5%)	98 (30.6%)	1.5 [1.16;1.94]
Current smoker	1190 (22.4%)	80 (25.0%)	1.3 [1.01;1.75]
Body mass index, kg/m ² ^a	27.2 (4.6)	28.3 (4.6)	1.0 [1.02;1.06]
Diabetes, n(%)	682 (12.7%)	105 (32.4%)	3.1 [2.44;3.89]
Hypertension n(%)	2240 (42.6%)	232 (72.0%)	3.2 [2.48;4.03]
SBP, mmHg ^a	126 (19.1)	139 (19.8)	1.0 [1.02;1.03]
DBP, mmHg ^a	78.4 (10.1)	81.3 (11.0)	1.0 [1.01;1.03]
Total cholesterol, mmol/L ^a	5.5 (1.1)	5.6 (1.1)	1.2 [1.06;1.28]
LDL cholesterol, mmol/L ^a	3.5 (1.0)	3.6 (1.0)	1.2 [1.06;1.32]
HDL cholesterol, mmol/L ^a	1.4 (0.4)	1.3 (0.4)	0.5 [0.33;0.63]
Triglycerides, mmol/L ^b	1.1 [0.8;1.5]	1.2 [0.9;1.8]	1.3 [1.22;1.43]
REGICOR risk ^a	3.6 (2.6)	5.6(3.0)	1.2 [1.17;1.25]
CHD incidence, n(%)	0 (0.0%)	128 (39.5%)	
Stroke incidence, n(%)	0 (0.0%)	85 (26.2%)	
PAD incidence, n(%)	0 (0.0%)	77 (23.8%)	
Other CV death , n(%)	0 (0.0%)	34 (10.5%)	

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; CV: cardiovascular; CHD: coronary heart disease, ABI: ankle brachial index

^a Mean (standard deviation); ^b median (interquartile range – percentile 25 and percentile 75)

Table 4. Characteristics of the study population, stratified by all-cause mortality, and hazard ratio corresponding to univariate associations and risk of mortality during follow-up.

	All-cause mortality		Hazard ratio (95% confidence interval)
	NO n=5385	YES n=294	
Normal ABI (>0.9 & <1.4)	5252 (97.5%)	265 (90.1%)	Ref.
ABI ≥ 1.4	133 (2.5%)	29 (9.9%)	3.8 [2.58;5.55]
Age, years ^a	54.8 (11.9)	69.8 (9.5)	1.1 [1.11;1.13]
Sex, female, n(%)	2964 (55.0%)	97 (33.0%)	0.4 [0.32;0.53]
Smoking, n(%)			Ref.
Never smoker	2829 (53.0%)	124 (43.1%)	
Ex-smoker	1292 (24.2%)	107 (37.2%)	1.9 [1.44;2.42]
Current smoker	1213 (22.7%)	57 (19.8%)	1.1 [0.79;1.48]
Body mass index, kg/m ²	27.2 (4.6)	28.2 (4.5)	1.0 [1.01;1.06]
Diabetes, n(%)	696 (12.9%)	91 (31.0%)	2.8 [2.20;3.61]
Hypertension n(%)	2274 (43.0%)	198 (68.8%)	2.7 [2.07;3.41]
SBP, mmHg ^a	126 (19.1)	138 (21.0)	1.0 [1.02;1.03]
DBP, mmHg ^a	78.6 (10.2)	78.7 (10.9)	1.0 [0.99;1.01]
Total cholesterol, mmol/L ^a	5.5 (1.1)	3.3 (1.0)	0.8 [0.70;0.91]
LDL cholesterol, mmol/L ^a	3.5 (0.9)	127 (39.8)	0.9 [0.99;1.00]
HDL cholesterol, mmol/L ^a	1.4 (0.4)	3.3 (1.0)	0.5 [0.37;0.72]
Triglycerides, mmol/L ^b	1.1 [0.8;1.5]	1.2 [0.9;1.6]	1.2 [1.09;1.34]
REGICOR risk ^a	3.6 (2.6)	5.9 (3.2)	1.2 [1.19;1.28]

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; CHD: coronary heart disease; ABI: ankle brachial index

^a Mean (standard deviation). ^b median (interquartile range – percentile 25 and percentile 75)

Table 5. Multivariate adjusted association between the presence of elevated ankle brachial index (ABI≥1.4) and the incidence of the main outcomes of interest

	Cardiovascular events	Total mortality	Cardiovascular mortality
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Model 1	1.0 [0.59;1.67]	2.0 [1.33;2.90]	3.1 [1.49;6.29]
Model 2	1.2 [0.57;2.35]	3.2 [1.88;5.44]	3.3 [0.77;14.00]
Model 3	0.8 [0.46;1.42]	1.5 [0.95;2.27]	1.8 [0.76;4.08]

Model 1: Age- and sex-adjusted

Model 2: Adjusted for cardiovascular risk (REGICOR)

Model 3: Adjusted for age, sex, smoking, systolic blood pressure, hypertension treatment, diabetes (no, yes but not treated, yes and treated), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, cholesterol treatment,

Supplementary Table 1. Characteristics of the study population, stratified by cardiovascular mortality, and hazard ratio corresponding to univariate associations and risk of mortality during follow-up.

	Cardiovascular mortality		Hazard ratio (95% confidence interval)
	NO n=5624	YES n=59	
Normal ABI (>0.9 & <1.4)	5252 (97.5%)	50 (84.7%)	Ref.
ABI ≥ 1.4	133 (2.47%)	9 (15.3%)	6.4 [3.13;13.0]
Age, years ^a	54.8 (11.9)	72.9 (8.3)	1.2 [1.14;1.23]
Sex, female, n(%)	2964 (55.0%)	17 (30.5%)	0.4 [0.21;0.64]
Smoking, n(%)			Ref.
Never smoker	2829 (53.0%)	32 (55.2%)	
Ex-smoker	1292 (24.2%)	20 (34.5%)	1.4 [0.78;2.39]
Current smoker	1213 (22.7%)	6 (10.3%)	0.4 [0.19;1.06]
Body mass index, kg/m ²	27.2 (4.6)	28.8 (4.8)	1.1 [1.01;1.10]
Diabetes, n(%)	696 (12.9%)	25 (42.4%)	4.7 [2.78;7.80]
Hypertension n(%)	2274 (43.0%)	49 (83.1%)	5.9 [2.96;11.5]
SBP, mmHg ^a	126 (19.1)	144 (18.6)	1.0 [1.02;1.04]
DBP, mmHg ^a	78.6 (10.2)	80.5 (11.8)	1.0 [0.99;1.04]
Total cholesterol, mmol/L ^a	5.5 (1.1)	5.2 (0.9)	0.8 [0.60;1.01]
LDL cholesterol, mmol/L ^a	3.5 (0.9)	3.2 (0.9)	0.7 [0.55;1.00]
HDL cholesterol, mmol/L ^a	1.4 (0.4)	1.3 (0.4)	0.6 [0.29;1.24]
Triglycerides, mmol/L ^b	1.1 [0.8;1.5]	0.9 [0.6;1.4]	0.9 [0.64;1.30]
REGICOR risk ^a	3.6 (2.6)	6.7 (3.3)	1.3 [1.17;1.42]

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; CHD: coronary heart disease; ABI: ankle brachial index

^a Mean (standard deviation); ^b median (interquartile range – percentile 25 and percentile 75).

REFERENCES

- ¹ Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113:e463-654.
- ² 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). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1: S1-75.
- ³ Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M. et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015 Aug; 241(2): 357-63.
- ⁴ Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a Mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:71-6.
- ⁵ Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
- ⁶ Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172-81.
- ⁷ Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342:1138-41.
- ⁸ Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. The Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45.
- ⁹ Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
- ¹⁰ O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;113:388-93
- ¹¹ Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 26; 56(18): 1506-12.
- ¹² Hendriks EJ, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WP, et al. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Feb; 36(2): 412-7
- ¹³ Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126:2890-2909.
- ¹⁴ Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86:280-4.

15. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-4.
16. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:294-300.
17. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2007;190:459-64.
18. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995- 2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653e9.
19. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, et al. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:696-705.
20. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
21. Manual of the MONICA Project (Manual on the internet). Geneva: World Health Organization. Available from: <http://www.thl.fi/publications/monica/index.html>, 2000
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247-54.
23. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413-21
24. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-49.
25. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL , et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
26. R Core team (2016): A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
27. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high anklebrachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1292–1298.
28. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197–1203.
29. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35:1515–1525.
30. Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WP, van der Schouw YT, Beulens JW. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;239:11–20.

6. DISCUSIÓN GENERAL

8.1. Capítulo 1:

Incidencia de la EAP en nuestro medio .

Este trabajo es el mayor estudio epidemiológico publicado hasta la fecha para evaluar de forma objetiva la incidencia de la EAP en una población general. Obtuvimos una incidencia de EAP de 377 por 100.000 personas/año, inferior a la reportada en otras poblaciones (que oscilan ente 530 y 2.380 por 100.000 personas/año).^{8,12,13,14,15,13,14,15}

Uno de los principales problemas en la comparación de la incidencia de la EAP entre diferentes estudios está relacionado con la variabilidad de los métodos de diagnóstico utilizados, el sexo y rango de edad de la población de referencia. Algunos de los estudios utilizaron únicamente cuestionarios,^{8,12} mientras que otros incluyeron también mediciones objetivas tales como el ITB^{13,14,15,13,14,15} o incluso arteriografías.¹⁴ Esto es un factor relevante, ya que la mayoría de los individuos afectos de EAP son asintomáticos y no serían detectados por cuestionarios. En este estudio, aproximadamente dos tercios de los casos fueron asintomáticos, resultados en concordancia con los proporcionados por otros estudios.^{9,10,11} La incidencia de la EAP en este estudio fue similar a la reportada por Baena-Díez et al.¹⁴ y considerablemente inferior a la observada por Merino et al.¹³, aunque ambos estudios se realizaron en un área urbana de Cataluña. El estudio realizado por Merino et al. se llevó a cabo 10 años antes de este estudio e incluyó sólo hombres de edades comprendidas 55 y 74 años. Estas diferencias podrían explicar la tasas más altas observadas en su estudio.

En estudios realizados en otras poblaciones también se han observado tasas de incidencia EAP mayores que en nuestro medio, como los Países Bajos⁹, Escocia¹⁰, Suiza¹¹ y Francia¹⁵. Por último, la tasa de incidencia observada en nuestra población fue similar a la observada en los estudios Framingham⁸ y Quebec¹²; sin embargo, estos estudios se realizaron hace 25 y 30 años respectivamente y sólo se utilizaron los cuestionarios, hecho que podría haber subestimado la incidencia real. En resumen, nuestros los resultados están de acuerdo con los informes previos que definen al Sur de Europa como una zona con una baja incidencia de enfermedades

cardiovasculares aterosclerosas.

Factores de riesgo de la EAP en nuestro medio.

Los factores de riesgo asociados a la incidencia de la EAP son los ya conocidos por estar asociados con otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, aunque los más relevantes además de la edad, fueron el tabaquismo y la diabetes. Nuestros resultados sugieren que el tabaquismo es el factor de riesgo más importante en las personas de edad avanzada (> 65 años) y la diabetes es el más importante en los individuos más jóvenes. Estos resultados pueden sugerir que diferentes subconjuntos de individuos pueden desarrollar EAP en función del perfil de factores de riesgo. El control de la diabetes fue el predictor más fuerte de la EAP: aquellos pacientes con un buen control de la diabetes no mostraron un mayor riesgo de desarrollar EAP, mientras que los que tenían un mal control a largo plazo presentaron un riesgo 10 veces mayor que los no diabéticos de desarrollar EAP.

Un punto interesante es la inconsistencia entre los estudios en los resultados relacionados con la asociación entre el sexo y la EAP. Nuestros resultados están de acuerdo con el estudio de Framingham⁸, en el que la incidencia fue mayor en los hombres que en las mujeres. En otras poblaciones, sin embargo, la incidencia es igual o incluso mayor en las mujeres que en varones.^{9,15} El estudio de Baena-Díez et al.¹⁴ mostró una tasa de incidencia general similar a nuestro estudio, pero a diferencia informaron de una mayor incidencia en las mujeres en la población menor de 65 años. Estas diferencias también podrían estar relacionadas con las diferencias en la prevalencia de factores de riesgo de EAP entre sexos, como el tabaquismo, o con diferencias en la sensibilidad y especificidad de los instrumentos de medida utilizados.

Los resultados de este estudio identificaron la edad, el tabaquismo (tanto activo, como el ex tabaquismo), la diabetes, la presión arterial sistólica, la hipertrigliceridemia y los antecedentes de enfermedad cardiovascular como factores de riesgo independientes para la EAP. Estos resultados refuerzan la fuerte asociación entre el tabaquismo y la EAP que se ha reportado consistentemente en otros estudios^{9,12,13,15} y apoyan las estrategias preventivas para reducir la prevalencia del tabaquismo a nivel poblacional, ya que es un factor de riesgo modificable. Como en

otros estudios, nosotros también reportamos que la diabetes está fuertemente asociada a la EAP.^{9,12,15} Nuestros resultados sugieren que el efecto de la diabetes sobre la EAP es mucho más agresivo y rápido que el tabaquismo, y que el efecto del tabaquismo es acumulativo y progresivo con la edad. Estos hallazgos deben ser confirmados en estudios futuros. Nuestros resultados sugieren también que el cribado de la EAP usando el ITB podría estar indicado en los pacientes diabéticos jóvenes y en los fumadores mayores de 65 años. Estos resultados son consistentes con los presentados en la función REASON para identificar los candidatos a cribado de EAP¹³⁹.

La PAS es también un factor de riesgo asociado de manera consistente con la EAP en la mayoría de los estudios anteriores.^{9,12,15} La asociación entre el colesterol total y el LDL con la EAP no está clara, únicamente se ha observado en un estudio y principalmente relacionada con la EAP asintomática.⁹¹ En nuestro estudio, los triglicéridos son los únicos lípidos relacionados con la EAP en el análisis multivariante, esta variable también se ha identificado en otros estudios y apoya la relevancia de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo independiente y posiblemente causal en la aterosclerosis¹⁴⁰. También, reportamos una fuerte asociación entre la historia previa de enfermedad cardiovascular y la EAP, relación que también ha sido indicada por Merino et al.¹³

Por último, los resultados de este estudio ponen de relieve la importancia del control de la diabetes en la prevención de la EAP. Estos resultados están en concordancia con los últimos ensayos clínicos que muestran que el control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2 se asocia con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares.^{141, 142} La hipertensión mal controlada también se asoció a un mayor riesgo de desarrollar EAP, relevando una vez más la importancia del control de este factor de riesgo.

8.2 Discusión conjunta de los Capítulo 2 y Capítulo 3:

Capítulo 2: Evaluar la asociación entre EAP y la enfermedad cardiovascular. Valorar si la inclusión de la EAP en las funciones de riesgo clásicas mejora la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares.

Capítulo 3: Evaluar la asociación entre un ITB elevado y la enfermedad cardiovascular. Caracterizar el perfil de los individuos con ITB elevado.

En nuestro estudio, observamos una baja prevalencia de enfermedad arterial periférica (ITB $<0,9$) y también de calcificación arterial periférica de (ITB $> 1,4$). La prevalencia de EAP varía de 6,3% a 21,4% en la población occidental, dependiendo de los criterios de definición de la EAP, sexo y edad^{83,91,143,144}. Nuestro grupo reportó una prevalencia 4,5% (5,2% en hombres y del 3,9% en las mujeres)⁷⁶, notablemente inferior que en otras poblaciones. Estos datos podrían explicarse por la conocida baja prevalencia e incidencia de enfermedades cardiovasculares en área Mediterránea. La prevalencia de ITB elevado en nuestra población fue del 2,9%, notablemente inferior al de otros estudios como ARIC¹⁴⁵ (5,5%), Strong Heart¹⁴⁶ (9,2%) y SMART¹⁴⁷ (4,5%) y superior a la del estudio MESA¹⁴⁸ (1,7%). Estas diferencias podrían estar relacionadas con: i) la exclusión en nuestro estudio de participantes con ITB patológico ($<0,9$); y, ii) la selección de 1,4 como punto de corte para definir ITB elevado, siguiendo las guías actuales⁴⁸, mientras que los estudios anteriores usaron un valor de punto de corte de 1,3.

Observamos que los individuos con ITB $<0,9$ (n=168) eran de mayor edad, con una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes y un mayor riesgo de eventos coronarios incidentes. No observamos asociación significativa entre el ITB patológico y el tabaquismo activo, perfil lipídico, o mayor incidencia de accidente cerebrovascular. El tabaquismo se asoció a una mayor prevalencia de ITB patológico en los hombres pero no en mujeres.

En cuanto al ITB $>1,4$ la mayoría de los estudios reportan una asociación directa con la presencia de diabetes mellitus, mayor IMC y edad avanzada. Nuestros resultados coinciden con estos hallazgos. Curiosamente, sólo el tratamiento farmacológico de la diabetes se asoció con ITB elevado, tal vez como un indicador

de la enfermedad más agresiva o prolongada. Aunque observamos una asociación entre el IMC y ITB calcificado en el análisis univariante, la correlación no se mantuvo en la regresión logística, probablemente porque esta asociación es parcialmente mediada por la diabetes. En estudios previos se había observado una asociación inversa entre el ITB elevado y el tabaquismo activo y la dislipemia^{149,145, 150,151,152}, sin embargo, en nuestro estudio no observamos ninguna asociación entre el ITB calcificado y el tabaquismo, y sólo una asociación inversa (marginamente no significativa) con el colesterol LDL. La falta de asociación entre el colesterol LDL y el ITB elevado podría estar relacionada con el hecho de que los pacientes con hipercolesterolemia severa estaban en tratamiento hipolipemiante. Por último algunos autores han informado de una asociación entre insuficiencia renal y calcificación arterial media^{153,154}. En nuestro estudio, no se observó ninguna asociación entre la función renal y el ITB elevado. Esta falta de asociación podría explicarse porque nuestra muestra es representativa de una población general con una baja prevalencia de insuficiencia renal.

En cuanto a la relación entre el valor del ITB y los eventos incidentes coronarios y cardiovasculares observamos una asociación con el ITB $<0,9$, pero no con el ITB calcificado. El ITB $>1,4$ se relacionó de forma significativa con la mortalidad general y cardiovascular. Observamos una fuerte asociación entre la ITB $<0,9$ y la tasa de eventos incidentes isquémicos coronarios y cardiovasculares en general (HR = 2,46 y 2,64, respectivamente), resultados similares a los reportados en el Metanálisis *ABI Collaboration* (HR = 2,97 en hombres y 3,05 en mujeres, para eventos coronarios incidentes)⁶², que incluye 16 estudios de cohortes poblacionales y más de 48.000 sujetos. La misma asociación se ha observado también en las poblaciones Mediterráneas^{13,155}, con una magnitud de asociación similar a la observada en nuestro estudio.

Por otra parte, observamos que la inclusión de la información sobre la presencia de un ITB $< 0,9$ mejora la capacidad predictiva de la función de riesgo Framingham-REGICOR. Esta mejoría ha sido analizada en estudios previos^{156,157,158, 159,160}, con resultados discordantes. Nuestro estudio mostró un ligero aumento en el estadístico-C para eventos CV. Un aumento similar en la capacidad de discriminación para eventos CV se observó también en el estudio MESA¹⁴⁸ y en *ABI*

*Colaboration*⁶², en este último solamente en las mujeres.

También observamos una mejora en la reclasificación de los eventos CV cuando el ITB se agregó a la función de riesgo (NRI= 0,029). Esta mejoría también se observó en el estudio MESA¹⁴⁸ (NRI =0,068) y en la *ABI Colaboration*⁶² (NRI= 0,057 en los hombres y 0,016 en mujeres), pero no en ARIC¹⁴⁵ (NRI=0,008).

Otros estudios también documentan una mejoría en la reclasificación para eventos coronarios con un NRI que varía entre 0.033 y 0.096^{156,157,158,159,160}. En nuestro estudio cuando analizamos la reclasificación para eventos coronarios sólo encontramos una mejora significativa en el IDI pero no en el NRI. Algunos estudios han analizado la capacidad de reclasificación considerando sólo en el grupo de riesgo moderado. La selección de este grupo se basa en tres argumentos clínicos principales: en primer lugar, hay acuerdo en que un enfoque preventivo intensivo debe ser implementado en individuos con alto riesgo cardiovascular^{161,162}; en segundo lugar, una alta proporción de eventos coronarios se originan en este grupo moderado y los nuevos biomarcadores podrían ayudar a identificar y reclasificar a los individuos a alto riesgo para implementar un enfoque preventivo intensivo; y tercero, aunque la medición de ITB es fácil y barata, un enfoque de cribado en toda población podría tener una viabilidad limitada en la práctica clínica diaria. Este tipo de cribado podría ser más factible en un subgrupo seleccionado de la población. En nuestro estudio también observamos un NRI más alto en el grupo de riesgo moderado (NRI = 0.051) para eventos CV. También observamos un NRI con magnitud similar para los eventos coronarios (NRI = 0.059), aunque no fue estadísticamente significativo. Esta falta de significado estadístico podría estar relacionada con un poder estadístico bajo.

En el presente estudio, el ITB $\geq 1,4$ no se asoció con una mayor incidencia de eventos CV, pero fue un factor de riesgo independiente de edad y sexo para la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular. Nuestros resultados están de acuerdo con el metanálisis realizado por *ABI Colaboration*⁶² que incluye datos de 16 estudios realizados en diferentes poblaciones. El metanálisis destaca una asociación entre ABI (incluyendo todo el espectro de valores) y el riesgo de mortalidad, con los extremos de la escala mostrando una morfología inversa en

forma de J. Por otra parte, y similar a nuestros resultados, el meta-análisis encontró una falta de asociación entre el ITB elevado y el riesgo de eventos coronarios. En resumen, estos resultados indican que un ITB elevado no está asociado con una mayor incidencia de eventos CV, sino que se asocia con un peor pronóstico y mayor letalidad de este tipo de eventos.

Todos estos resultados apoyan las recomendaciones actuales para incluir la ABI como una herramienta de detección en un esfuerzo por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular, especialmente en la población de riesgo moderado^{35,161,162,163}.

7. CONCLUSIONES

Objetivo 1

1. La incidencia de enfermedad arterial periférica en nuestra población de 35 a 79 años es de 337 casos/100.000·año⁻¹.
2. Esta incidencia es menor que la observada en otros países desarrollados.
3. La mayoría de los casos confirmados de EAP fueron asintomáticos (aproximadamente 2/3 partes).
4. La incidencia de enfermedad arterial periférica aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres.
5. La diabetes es el factor de riesgo más importante para desarrollar EAP en los individuos menores de 65 años, mientras que el tabaquismo es el más relevante en los mayores de 65 años.
6. La diabetes mal controlada a largo plazo es el factor de riesgo que más se asocia con la incidencia de EAP.
7. A nivel clínico, estos resultados indican que los individuos con diabetes mal controlada, y los fumadores o exfumadores de más de 65 años deben ser considerados para un cribado de EAP mediante ITB.

Objetivo 2

1. La presencia de un ITB < 0,9 es indicativo de un mayor riesgo de presentar acontecimientos coronarios y cardiovasculares.
2. La incorporación del ITB a la función Framingham-REGICOR mejora su capacidad predictiva para eventos cardiovasculares mayores, especialmente en la población con riesgo moderado.
3. Estos resultados indican el valor potencial de la inclusión del ITB en la estratificación del riesgo cardiovascular.

Objetivo 3

1. Los individuos con ITB elevado no tienen mayor riesgo de presentar acontecimientos cardiovasculares, pero sí presentan un mayor riesgo de mortalidad CV y por todas las causas.
2. La diabetes es la variable más fuertemente asociada con la presencia de un ITB elevado (≥ 1.4).
3. Los individuos con ITB elevado son una población que puede considerarse como de alto riesgo por su peor pronóstico vital.

8. BIBLIOGRAFIA

¹ GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603-1658

² World Health Organization, Health Statistics and Information Systems: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html

³ Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.

⁴ Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-944.

⁵ Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299. Epub 2014 Aug 19.

⁶ IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets JB, Ferrario MM, Meisinger C, Elosua R, Marrugat J; Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413-21.

⁷ Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:472-81.

⁸ Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1970 May;41(5):875-83.

⁹ Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2001 Apr 1;153(7):666-72.

¹⁰ Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996 Dec;25(6):1172-81.

¹¹ Widmer LK, Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol*. 1985 Jul-Sep;4(3):289-94.

-
- ¹² Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med*. 1991 Apr;14(2):93-100.
- ¹³ Merino J, Planas A, Elosua R, de Moner A, Gasol A, Contreras C, Vidal-Barraquer F, Clarà A. Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World J Surg*. 2010 Aug;34(8):1975-9.
- ¹⁴ Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. The epidemiology of cardiovascular disease in primary care. the Zona Franca Cohort study in Barcelona, Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Nov;63(11):1261-9.
- ¹⁵ Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, Valensi P, Cailleau M, Eschwege E; DESIR Study Group. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: the DESIR study. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):84-9. Epub 2006 May 3.
- ¹⁶ The Global Lower Extremity Amputation Study Group: Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East, Asia. *Br J Surgery* 2000;87:328-37
- ¹⁷ Dillavou E, Kahn MB. Peripheral vascular disease. Diagnosing and treating the 3 most common peripheral vasculopathies. *Geriatrics*. 2003 Feb;58(2):37-42; quiz 43.
- ¹⁸ Encisa JM, Torrón B, Rosendo A. Isquemia crónica de miembros inferiores: epidemiología e historia natural. En: Vaquero F, Clarà A, editores. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol 1. Barcelona: Viguera; 2006 p511-17.
- ¹⁹ Viles JF, Fuster V, Badimón JJ. Enfermedad aterotrombótica. Bases generales. En: Vaquero F, Clarà A, editores. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol 1. Barcelona: Viguera; 2006 p355-65.
- ²⁰ Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045-51.
- ²¹ Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-25.
- ²² Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1149-60.
- ²³ Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
- ²⁴ Badimón L1, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78

-
- 25 Moore WS, Malone JM. Effect of flow rate and vessel caliber on critical arterial stenosis. *J Surg Res.* 1979;26:1.
- 26 Sumner D, Zierler RE. Fisiología vascular: principios hemodinámicos básicos. En: Rutherford RB, editor. *Cirugía vascular*. Vol 1. 6a edición. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 75-123
- 27 Lozano-Vilardell, Riambau EM, Torreguitart N, Vera A, Riera-Vazquez R. Enfermedad arterial oclusiva de las extremidades: Fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Anales de Cirugía Vasculosa* 2009; 23(extra 1):6-11
- 28 Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94(11):3026-49.
- 29 Dhaliwal G, Mukherjee D. Peripheral arterial disease: Epidemiology, natural history, diagnosis and treatment. *Int J Angiol.* 2007 Summer; 16(2):36-44.
- 30 Mendelson G, Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coronary artery disease, atherothrombotic brain infarction, and peripheral arterial disease: Associated risk factors in older Hispanics in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:481-3.
- 31 Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: A prospective study and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg* 1999;7:303-9.
- 32 Pousti TJ, Wilson SE, Williams RA. Clinical examination of the vascular system. En: Veith FJ, Hobson RW, Williams RA. *Vascular surgery. Principles and practice*. McGraw Hill. 1994:77
- 33 Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-38.
- 34 Bloor K. Natural History of Arteriosclerosis of the Lower Extremities: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 22nd April 1960. *Ann R Coll Surg Engl.* 1961;28(1):36-52.
- 35 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
- 36 Widmer LK, Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol.* 1985;4(3):289-94.
- 37 Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation.* 1970;41(5):875- 83.

-
- ³⁸ Carter SA. Clinical problems in peripheral arterial disease: is the clinical diagnosis adequate? In: Berstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. St Louis: Mosby; 1993. p. 471-80.
- ³⁹ Perera M, Luján S, Puras E. Diagnóstico clínico. En: Vaquero Morillo F, Clara Velasco A, editores. *Tratado de las enfermedades vasculares*. 1.a ed. Barcelona: Viguera; 2006. p. 519-25.
- ⁴⁰ Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med*. 1968;278(5):264-5.
- ⁴¹ Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. *Am J Surg*. 1979;138(2):211-8.
- ⁴² Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
- ⁴³ Gale SS, Scissons RP, Salles-Cunha SX, Dosick SM, Whalen RC, Pigott JP, Beebe HG. Lower extremity arterial evaluation: are segmental arterial blood pressures worthwhile? *J Vasc Surg*. 1998;27(5):831-8; discussion 838-9.
- ⁴⁴ Johnston KW, Taraschuk I. Validation of the role of pulsatility index in quantitation of the severity of peripheral arterial occlusive disease. *Am J Surg*. 1976; 131(3):295-7.
- ⁴⁵ Thiele BL, Bandyk DF, Zierler RE, Strandness DE Jr. A systematic approach to the assessment of aortoiliac disease. *Arch Surg*. 1983;118(4):477- 81.
- ⁴⁶ Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969;56(9):676-9
- ⁴⁷ Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982;91(6):686-93.
- ⁴⁸ Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. *Measurement and interpretation of the ankle-*

brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012 Dec 11;126(24):2890-909

⁴⁹ Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al; Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):884-92.

⁵⁰ Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1608-21.

⁵¹ Strandness DE, Summer DS. Haemodynamics for Surgenos. New Cork: Grune and Statton, 1975.

⁵² Raines JK, Darling C, Buth J, Brewster DC, Austen WG. Vacular laboratory criteria for management of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Surgery.* 1976;79:21-29

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

⁵⁴ Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(6):709-14.

⁵⁵ McLafferty RB, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Ability of ankle- brachial index to detect lower-extremity atherosclerotic disease progression. *Arch Surg.* 1997;132(8):836-40; discussion 840-1.

⁵⁶ Zierler RE, Sumner DS. Physiologic assessment of peripheral arterial occlusive disease. En: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 200. p. 197-222.

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

⁵⁸ Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation.* 1968;37(4):624-37.

⁵⁹ Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements of the peripheral circulation. *J Vasc Surg.* 1987;6(2):147-51.

⁶⁰ Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):61-9.

⁶¹ Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.

-
- ⁶² Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208
- ⁶³ Sumner DS, Strandness DE Jr. The relationship between calf blood flow and ankle blood pressure in patients with intermittent claudication. *Surgery*. 1969;65(5):763-71.
- ⁶⁴ Sacks D, Robinson ML, Marinelli DL, Perlmutter GS. Peripheral arterial Doppler ultrasonography: diagnostic criteria. *J Ultrasound Med*. 1992;11(3):95-103.
- ⁶⁵ De Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol*. 1996;3(4):361-9.
- ⁶⁶ Pinto F, Lencioni R, Napoli V, Petrucci R, Vignali C, Armillotta N, Bartolozzi C. Peripheral ischemic occlusive arterial disease: comparison of color Doppler sonography and angiography. *J Ultrasound Med*. 1996;15(10):697-704; quiz 705-6.
- ⁶⁷ Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000;217(1):105-14.
- ⁶⁸ Willmann JK, Mayer D, Banyai M, Desbiolles LM, Verdun FR, Seifert B, Marincek B, Weishaupt D. Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. *Radiology*. 2003;229(2):465-74.
- ⁶⁹ Rieker O, Düber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(2):269-76.
- ⁷⁰ Beregi JP, Djabbari M, Desmoucelle F, Willoteaux S, Watinne L, Louvegny S. Popliteal vascular disease: evaluation with spiral CT angiography. *Radiology*. 1997;203(2):477-83.
- ⁷¹ Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, Strada L, Righi C, Politi LS, Kirchin MA, Chiesa R, Scotti G. Carotid artery stenosis: intraindividual correlations of 3D time-of-flight MR angiography, contrast-enhanced MR angiography, conventional DSA, and rotational angiography for detection and grading. *Radiology*. 2005;236(1):204-13.
- ⁷² ROSE GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962;27:645-58.
- ⁷³ Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1101-9.
- ⁷⁴ Bashir R, Cooper CJ. Evaluation and medical treatment of peripheral arterial disease.

Curr Opin Cardiol. 2003;18(6):436-43.

⁷⁵ Hiatt WR. Preventing atherothrombotic events in peripheral arterial disease: the use of antiplatelet therapy. *J Intern Med.* 2002;251(3):193-206.

⁷⁶ Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Sep;38(3):305-11.

⁷⁷ Nguyen L, Liles DR, Lin PH, Bush RL. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38(6):547-56.

⁷⁸ 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 Aug 10;110(6):738-43

⁷⁹ Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med.* 2003;8(4):237-42.

⁸⁰ Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med.* 2003;163:1469-1474

⁸¹ 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.

⁸² 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.

⁸³ Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20(2):384-92.

⁸⁴ 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

⁸⁵ 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.

⁸⁶ 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 Aug 10;110(6):738-43

⁸⁷ Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic

differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003;8(4):237-42.

⁸⁸ Fowkes FG. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg*. 1988;2(5):283-91.

⁸⁹ Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999;20(5):344-53.

⁹⁰ Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135(4):331-40.

⁹¹ Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185-92.

⁹² Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*. 1993;114(4):753-6

⁹³ Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):41-8.

⁹⁴ Planas A, Clará A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):506-9.

⁹⁵ 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.

⁹⁶ Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.

⁹⁷ McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 1989;3(3):273-7.

⁹⁸ Katsilambros NL, Tzapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med*. 1996;13(3):243-6.

⁹⁹ American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3333-41.

-
- ¹⁰⁰ Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*. 1973 Feb;28(2):61-8
- ¹⁰¹ Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):961-5.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*. 1998;97(5):437-43.
- ¹⁰⁴ Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342(8880):1138-41.
- ¹⁰⁵ A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
- ¹⁰⁶ Monreal M1, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, Sanclemente C; FRENA Investigators. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med*. 2008 May;19(3):192-7.
- ¹⁰⁷ Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
- ¹⁰⁸ Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6
- ¹⁰⁹ Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):538-45.
- ¹¹⁰ Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342(8880):1138-41.
- ¹¹¹ Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026-49.

-
- 112 Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1091-5.
- 113 Whittemore AD. Presidential address: a team for the 21st century: the vascular center. *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 1):1-8.
- 114 Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):973-8.
- 115 Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1939-42.
- 116 Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2367-72.
- 117 Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
- 118 Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313(7070):1440-4
- 119 Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28(2):348-53.
- 120 Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg*. 1999;7(3):303-9.
- 121 Wilms G, Marchal G, Peene P, Baert AL. The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. *Eur J Radiol*. 1990;10(3):195-7.
- 122 Swartbol P, Thorvinger BO, Pärsson H, Norgren L. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension. A retrospective study. *Int Angiol*. 1992;11(3):195-9.
- 123 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- 124 Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw272.

-
- ¹²⁵ Royo-Bordonada MÁ, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. The condition of the cardiovascular prevention in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:7-14.
- ¹²⁶ Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
- ¹²⁷ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
- ¹²⁸ Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
- ¹²⁹ J. Marrugat, J. Vila, J.M. Baena-Díez, et al., Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011;64: 385-394.
- ¹³⁰ Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
- ¹³¹ Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
- ¹³² P. Brindle, A.D. Beswick, T. Fahey, et al., Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006; 92:1752-1759.
- ¹³³ R. Elosua. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations, *Rev. Esp. Cardiol*. 2014; 67:77-79
- ¹³⁴ Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003;108:2543-49

-
- ¹³⁵ Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- ¹³⁶ Manual of the MONICA Project (Manual on the internet). Geneva: World Health Organization. <http://www.thl.fi/publications/monica/index.html>, 2000
- ¹³⁷ R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- ¹³⁸ Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2006; 15:651–74
- ¹³⁹ Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Alzamora M, Forès R, Masiá R, Elosua R, Grau M, Cerdón F, Pera G, Rigo F, Martí R, Ponjoan A, Cerezo C, Brugada R, Marrugat J. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis*. 2011;214:474-9.
- ¹⁴⁰ Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36:539-50.
- ¹⁴¹ Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372(23):2197e 206.
- ¹⁴² Study Group ACCORD, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364(9):818e28.
- ¹⁴³ Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185e91.
- ¹⁴⁴ Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25(2):282e90.
- ¹⁴⁵ Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2007;190:459-64
- ¹⁴⁶ Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9

- ¹⁴⁷ Hendriks EJ, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WP, et al. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Feb; 36(2): 412-7.
- ¹⁴⁸ Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 26; 56(18): 1506-12.
- ¹⁴⁹ Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:294-300.
- ¹⁵⁰ Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995- 2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:653e9.
- ¹⁵¹ Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high anklebrachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1292–1298.
- ¹⁵² Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg.* 2008;48:1197–1203.
- ¹⁵³ Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire C, Shanahan C. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35:1515–1525.
- ¹⁵⁴ Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WP, van der Schouw YT, Beulens JW. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2015;239:11–20.
- ¹⁵⁵ Alzamora MT, Fores R, Pera G, et al., Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort, *BMC Cardiovasc. Disord.* 13 (2013) 119.
- ¹⁵⁶ Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, et al. Health, aging, and body composition study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol* 2010;171:540-9.
- ¹⁵⁷ Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al., Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals, *J. Am. Med. Assoc.* 308 (2012) 788e795.
- ¹⁵⁸ Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JHW, et al., Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification. A cohort study, *Ann. Intern. Med.* 156 (2012)

438e444.

¹⁵⁹ Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up, *Atherosclerosis* 220 (2012) 160e167.

¹⁶⁰ Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al., Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events, *Eur. J. Prev. Cardiol.* 21 (2014) 310e320.

¹⁶¹ Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *Eur. Heart J.* 33 (2012) 1635e1701.

¹⁶² Goff DG. Jr., Lloyd-Jones MD, Bennett G, 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* 129 (2014) S49eS73.

¹⁶³ J.M. Lobos, E. Galve, M.A. Royo-Bordonada, et al., Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense, *Rev. Esp. Cardiol.* 67 (2014) 913e919.