

ARTERIOPATIA PERIFÈRICA ASSIMPTOMÀTICA. PREVALENÇA, DETECCIÓ I TRACTAMENT

Miquel Quesada Sabaté

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/457149>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

Arteriopatia Perifèrica Asimptomàtica

Prevalença, detecció i tractament

Miquel Quesada Sabaté
2016


Universitat
de Girona






TESI DOCTORAL

Arteriopatia Perifèrica Asimptomàtica

Prevalença, detecció i tractament

Miquel Quesada Sabaté

2016

**Programa de Doctorat en Biologia Molecular,
Biomedicina i Salut**

Dirigida per:

Rafel Ramos Blanes

Tutora:

Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per a optar al títol de doctor per la Universitat de Girona

Agraïments

En primer lloc vull donar les gràcies al meu director de tesi, en Rafel, pel seu ajut i les seves orientacions. Ha estat un privilegi ser el seu doctorand, i gaudir del plaer intel·lectual i personal de treballar amb ell. Professional d'enorme vàlua i gran qualitat humana amb qui he après molt. Espero que en el nostre futur professional puguem seguir compartint moltes més il·lusions plegats.

Vull agrair també a tots els Companys/es de l' Unitat de Suport a la Recerca de Girona pel seu suport, especialment a en Josep Maria per la seva predisposició sempre a donar un cop de ma, amb bon humor i posant -ho tot fàcil. Gràcies Amic! I gràcies també Ruth, Ani, Lia i Maria.

Durant aquest anys he pogut compartir la meva tasca de metge assistencial amb les tasques no assistencials com a tècnic de salut i en recerca. Això ha estat possible gràcies a en Delfí, i posteriorment a en Gabriel i la Sara. He estat molt afortunat de compartir la consulta amb magnífiques persones que m'han recolzat i excel·lents professionals que han vetllat perquè la feina assistencial fos el millor possible, la meva gratitud a l'Artur, a en Carles, a l'Elisabet i a la Carmen. A títol pòstum a en Fernando "la mejor palabra siempre es la que no se dice". I per la feina fora de la consulta, especialment a la Marta per la seva paciència i suport.

Per últim, agrair a les persones que més estimo Àngels, Helena i Guillem per gaudir del dia a dia, i fer possible superar les adversitats en un entorn de convivència i tolerància. Als meus Pares, Miquel i Mari, a la meva germana Conxi i a la resta de la meva Família.

Gràcies a Tots! Carpe diem!

Llista de publicacions derivades de la tesi

Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, Masiá R, Cerezo C, Elosua R, Grau M, Cordón F, Juvinyà D, Fitó M, Isabel Covas M, Clarà A, Angel Muñoz M, Marrugat J; 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;38:305-11.

Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Alzamora M, Forès R, Masiá R, Elosua R, Grau M, Cordón 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.

Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, Blanch J, Bolívar B. *Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index.* **J Am Coll Cardiol.** 2016;67:630-40.

Llista d'abreviatures

AAS= Àcid Acetil Salicílic

ACA= Assaig Clínic Aleatoritzat

ACV= Accident CerebroVascular

AUC= Area Under Curve

CIM= Classificació Internacional de Malalties

ECV= Esdeveniment CardioVascular

FRCV= Factors de Risc CardioVascular

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat

HTA= HiperTensió Arterial

IC= Interval de Confiança

ICD-10= International Classification of Diseases, 10a revisió

IECA= Inhibidors de l'Enzim Conversor de l'Angiotensina

IMC= Índex de Massa Corporal

ISC= Inter-Society Consensus

ITB= Índex Turmell-Braç

LDL: Lipoproteïnes de baixa densitat

NCD= Número a Cribrar per obtenir un Diagnòstic

NNT= Número Necessari a Tractar

MAP= Malaltia Arterial Perifèrica

MC= Malaltia Coronària

MCV= Malaltia CardioVascular

OR= Odds Ratio

PAD= Pressió Arterial Diastòlica

PAS= Pressió Arterial Sistòlica

PP= Puntuació de Propensió

REASON= REgicor and Artper Score fOr aNkle brachial index screening

ROC= Receiving Operator Characteristics

RVP= Raó de Versemblança Positiva

RVN= Raó de versemblança negativa

SIDIAP= Sistema de suport D'Investigació en Atenció Primària

SIDIAP^Q= SIDIAP. Subconjunt de registres amb estàndards de Qualitat de les dades

VPN= Valor Predictiu de Negatiu

VPP= Valor Predictiu de Positiu

Índex de taules

Taula	Títol	Pàgina
1	Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular per sexe en la mostra poblacional de 35-79 anys a Girona, Espanya	68
2	Prevalença d'Índex turmell-braç inferior a 0.9 per grups d'edat en homes	69
3	Prevalença d'Índex turmell-braç inferior a 0.9 per grups d'edat en dones.	70
4	Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en homes de 35-79 anys.	71
5	Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en dones de 35-79 anys.	72
6	Odds ratios ajustats i interval de confiança del 95% pels factors associats a la presència d'un índex turmell-braç<0.9 en participants de 35-79 anys.	73
7	Comparació de les característiques i la presència de factors de risc cardiovascular entre individus de l'estudi de derivació i de l'estudi de validació	75
8	Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en l'estudi de derivació	76
9	Odds ratio (OR), interval de confiança del 95% i p-valor pels factors associats a la presència d'un índex turmell-braç<0.9 del model desenvolupat en l'estudi de derivació	77
10	Estimadors dels coeficients per cada variable inclosa a REASON i en el millor model de regressió possible en el conjunt de dades de validació.	78
11	Matriu de classificació del test de pre-cribatge de REASON comparat amb els criteris del Consens Inter-Societats per a detectar individus asimptomàtics amb ITB<0.9.	81
12	Característiques dels Nous Usuaris i els No-Usuaris d'Estatines Abans i Després de l'Aparellament per <i>Propensity Score</i> .	85
13	<i>Hazard Ratios</i> d'esdeveniments vasculars incidents i el Numero Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines: Anàlisi per intenció de tractament.	90

Índex de figures

Figura	Títol	Pàgina
1	Evolució del procés arteriosclerosi des de la formació de l'estria grassa fins la placa inestable	30
2	Esquema de la mesura d'índex turmell-braç	39
3	Distribució del risc coronari a 10 anys en els participants de 35 a 74 anys sense malaltia cardiovascular i amb índex turmell-braç<0.9.	74
4	Comparació (test de bondat de l'ajust de χ^2 amb intervals de confiança del 95%) de la proporció d'individus amb ITB<0.9 observada amb l'esperada segons REASON en vuit grups segons la probabilitat de tenir un ITB<0.9 predita per el test de pre-cribatge de REASON.	77
5	Comparació de l'àrea sota la corba ROC obtinguda amb el millor model de regressió ajustat en el conjunt de dades de validació l'àrea sota la corba ROC obtinguda amb el model REASON.	79
6	Sensibilitat, especificitat i proporció de candidats per a la detecció d'ITB<0.9 en la població en funció dels punts de tall de REASON	80
7	Diagrama resum de la selecció de participants en l'estudi.	82
8	Risc acumulat d'esdeveniment Cardiovascular Major i Mortalitat per tractament i temps de seguiment.	89
9	Número Necessari a Tractar per evitar un esdeveniment en 5 anys de seguiment per índex Turmell-Braç (Panell A) i per Risc Coronari Basal (Panell B).	92

ÍNDIX DEL CONTINGUT

Agraïments	5
Llista de publicacions derivades de la tesi.....	7
Llista d'abreviatures.....	9
Índex de taules	11
Índex de figures	13
1.1. RESUM	17
1.2. RESUMEN	21
1.3. SUMMARY	25
2. INTRODUCCIÓ.....	29
2.1. Les malalties vasculars: Magnitud del problema	29
2.2 Definició de malaltia arterial perifèrica (MAP):	31
2.3. Manifestacions clíniques i diagnòstic de la MAP en Atenció Primària de Salut.....	31
2.4. Epidemiologia de la MAP	33
2.5. Factors de risc de la MAP	34
2.6. Abordatge diagnòstic.....	36
Anamnesi.....	36
Exploració física.....	37
Índex turmell braç (ITB)	39
2.7. Relació de la MAP amb la mortalitat general i cardiovascular.....	41
2.8. Cribatge de la MAP segons les guies de pràctica clínica	44
Tractament.....	46
Deixar de fumar	46
Estatines	47
Fàrmacs antiplaquetaris i antitrombòtics	47
Fàrmacs antihipertensius	48
3. PLANTEJAMENT DE LA RECERCA.....	48
4. HIPÒTESIS	51
5. OBJECTIUS.....	53
6. MÈTODES	55
6.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica.....	55
Disseny i població d'estudi	55
Variables.....	55
Anàlisis estadístiques	58

6.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica	58
Disseny i població d'estudi	58
Anàlisis estadístiques	59
6.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica.....	61
Font de dades	61
Disseny i població d'estudi	62
Mesura de l'exposició	63
Seguiment i Resultats	63
Efectes adversos	64
Extracció de dades en relació amb possibles factors de confusió.....	64
Anàlisis estadístiques	65
7. RESULTATS	67
7.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica.....	67
7.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica	74
La validació del model.....	77
7.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica.....	81
8. DISCUSSIÓ	95
8.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica.....	95
Implicacions dels resultats de l'estudi	98
Característiques de l'estudi	98
8.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica	99
8.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica.....	102
Efectes adversos	105
Característiques de l'estudi.....	106
9. CONCLUSIONS.....	111
10. BIBLIOGRAFIA	113
11. MATERIAL SUPLEMENTARI	151
12. ARTICLES DERIVATS DE LA TESI	161
12.1. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk	161
12.2. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index.....	161
12.3. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population with Low Ankle Brachial Index	161

1.1. RESUM

Introducció: Existeix poca informació epidemiològica de la malaltia arterial perifèrica (MAP) al nostre medi, la recomanació de cribratge amb índex turmell-braç (ITB) en individus asimptomàtics és objecte de controvèrsia i es desconeix l'efectivitat de les intervencions de reducció de risc amb estatines en pacients amb MAP asimptomàtica.

Objectius: Els objectius de la present tesi són: 1) Determinar la prevalença d'ITB $<0,9$ i de MAP asimptomàtica, la seva associació amb factors de risc cardiovascular (FRCV) en la població de 35-79 anys i d'estimar l'impacte d'afegir la mesura d'ITB a la predicció de risc cardiovascular; 2) desenvolupar i validar una funció de risc per seleccionar els millors candidats per al cribratge de MAP amb ITB en la població de 50-79 anys d'edat; i 3) avaluar si la teràpia amb estatines s'associa a una reducció d'esdeveniments cardiovasculars (ECV) i de mortalitat en aquesta població.

Mètodes: Per al primer objectiu es van utilitzar les dades d'un estudi transversal de base poblacional de 6262 participants on es va recollir informació sobre FRCV i mesura d'ITB seguint una metodologia estandarditzada. Es va determinar la prevalença (simptomàtica i asimptomàtica) amb els seus intervals de confiança i la seva associació a factors de risc cardiovascular mitjançant una regressió logística. Pel segon objectiu es van utilitzar dos estudis transversals de base poblacional amb la mateixa metodologia de recollida d'informació, per desenvolupar ($n = 4046$) i validar ($n = 3285$) un model de regressió que prediu la presència ITB $<0,9$. El conjunt de dades de validació també es va utilitzar per comparar la capacitat predictiva del model a la dels criteris de selecció del Consens Internacional Inter-societats. Pel tercer objectiu les dades es van obtenir a partir del 2006 fins al 2013, del sistema

d'informació per a l' investigació en atenció primària (SIDIAP). Es van incloure pacients de 35-85 anys amb un ITB \leq 0.95 i sense malaltia cardiovascular clínicament reconeguda. Els participants van ser classificats com nous usuaris d'estatines (si rebien la primera recepta després d'un període mínim de 6 mesos sense tractament) i es van aparellar 1: 1 per data inclusió i per puntuació de propensió per al tractament amb estatines. Es va utilitzar un model de riscos proporcionals de Cox per a comparar incidència de ECV (infart de miocardi, revascularització cardíaca, accident cerebrovascular isquèmic) i de mortalitat per totes les causes entre els grups.

Resultats: La prevalença d'ITB $<0,9$ va ser del 4,5%. Només el 0,62% va ser simptomàtica. L'edat, el consum de tabac actual, la presència de malalties cardiovasculars i la hipertensió no controlada es van associar de manera independentment a ITB $<0,9$ en ambdós sexes; Entre els participants 35-74 sense malaltia cardiovascular, el 6,1% va mostrar moderat a alt risc de cardiopatia coronària a 10 anys; l'addició de la mesura d'ITB, va augmentar aquesta proporció fins a 8,7%.

El millor model per predir ITB $<0,9$ va incloure l'edat, el sexe, el tabaquisme, la pressió del pols i la diabetis. L'avaluació de la discriminació i calibració en el conjunt de dades de validació va demostrar un bon ajust (AUC: 0,76 [IC del 95% 0,73-0,79] i la prova de Hosmer-Lemeshow: χ^2 : 10,73, p-valor = 0,097).

Les prediccions que fa la nova funció REASON (amb un valor de tall de probabilitat de 4.1) presenten una sensibilitat similar però major especificitat i major quocient de versemblança positiu que els criteris de selecció actuals del consens internacional inter-societats. Això implica un menor nombre de pacients necessaris per arribar a

un diagnòstic d'ITB $<0,9$ (10,6 vs 8,75) i una menor proporció de la població de 50-79 anys candidata al cribratge amb ITB (el 63,3% vs 50,9%).

Pel tercer objectiu, la cohort aparellada va incloure 5480 pacients (edat mitjana, 67 anys; 44% dones) 2740 tractats i 2740 no tractats amb estatines. El risc a 10 anys predit per funcions va ser baix (mitjana: 6,9%). La mitjana de seguiment va ser de 3,6 anys. La incidència d'ECV va ser del 19,7 (IC del 95%: 17,2-22,5) i 24,7 (IC del 95%: 21,8-27,8) esdeveniments per cada 1.000 persones-any, en nous usuaris d'estatines i no usuaris, respectivament. Les taxes de mortalitat total també van diferir: 24,8 (IC del 95%: 22,0-27,8) vs. 30,3 (IC del 95%: 27,2-33,6) per 1000 persones-any, respectivament. Els hazard ratios obtinguts van ser 0,80 (IC del 95%: 0,66-0,97) per ECV i 0,81 (IC del 95%: 0,54-0,99) per la mortalitat per qualsevol causa. El nombre necessari a tractar durant un any va ser de 200 per ECV i 239 per a la mortalitat per qualsevol causa.

Conclusions: 1) La MAP asimptomàtica és relativament freqüent en la població de 35-79 (i en particular els de 74-79 anys d'edat). Tot i que s'associa als factors de risc cardiovascular clàssics la majoria d'individus amb MAP asimptomàtica presenten una estimació de risc coronari a 10 anys baixa. La incorporació de la mesura sistemàtica d'ITB en poblacions específiques pot millorar l'estratificació del risc cardiovascular, sobretot en aquells pacients que estan fora del rang d'edat per al qual es van establir les funcions de risc.

2) La funció REASON proporciona bones estimacions de la probabilitat de tenir un ITB $<0,9$ en els individus de 50-79 anys, especialment en els homes. La capacitat predictiva de REASON és superior que la dels criteris internacionals de selecció actuals, reduint el número a cribrar per obtenir un diagnòstic i la població candidata

a fer-se la prova en un 15%, en comparació amb els criteris del consens inter-societats.

3) El tractament amb estatines es va associar de forma significativa amb una reducció tant en els ECV i la mortalitat per qualsevol causa en individus sense MCV però amb MAP asimptomàtica. La reducció absoluta va ser comparable a l'assolida en la prevenció secundària. Aquests resultats donen suport a la indicació de les estatines en pacients asimptomàtics quan $l'ITB \leq 0.95$, independentment de l'avaluació de risc del risc de MC.

1.2. RESUMEN

Introducción: Existe poca información epidemiológica de la enfermedad arterial periférica (MAP) en nuestro medio, la recomendación de cribado con índice tobillo-brazo (ITB) en individuos asintomáticos es objeto de controversia y se desconoce la efectividad de las intervenciones de reducción de riesgo con estatinas en pacientes con MAP asintomática.

Objetivos: Los objetivos de la presente tesis son: 1) Determinar la prevalencia de ITB $<0,9$ y de MAP asintomática, y su asociación con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la población de 35 a 79 años y la impacto de la adición de la medida de ITB en la predicción de riesgo cardiovascular; 2) desarrollar y validar una prueba para seleccionar los mejores candidatos para el cribado de MAP por ITB en la población de 50-79 años de edad; 3) evaluar si la terapia con estatinas se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares (ECV) y de mortalidad en esta población.

Métodos: Para el primer objetivo se utilizaron los datos de un estudio transversal de base poblacional de 6262 participantes donde se recogió información sobre FRCV y medida de ITB siguiendo una metodología estandarizada. Se determinó la prevalencia (sintomática y asintomática) con sus intervalos de confianza y su asociación a factores de riesgo cardiovascular mediante una regresión logística. Para el segundo objetivo se utilizaron dos estudios transversales de base poblacional con la misma metodología de recogida de información, para desarrollar ($n = 4046$) y validar ($n = 3285$) un modelo de regresión que predice la presencia ITB $<0,9$. El conjunto de datos de validación también se utilizó para comparar la capacidad predictiva del modelo a la de criterios de selección del Consenso Internacional Inter-Sociedades.

Para el tercer objetivo los datos se obtuvieron a partir de 2006 hasta 2013, del sistema de información para la investigación en atención primaria (SIDIAP). Se incluyeron pacientes de 35 a 85 años con un $ITB \leq 0.95$ y sin enfermedad cardiovascular clínicamente reconocida. Los participantes fueron clasificados como nuevos usuarios de estatinas (si recibían la primera receta después de al menos un periodo de 6 meses sin tratamiento) y se emparejaron 1: 1 por fecha inclusión y la puntuación de propensión para el tratamiento con estatinas. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para comparar incidencia de ECV (infarto de miocardio, revascularización cardíaca, accidente cerebrovascular isquémico) y de mortalidad por todas las causas entre los grupos.

Resultados: La prevalencia de $ITB < 0,9$ fue del 4,5%. Sólo el 0,62% fue sintomática. La edad, el consumo de tabaco actual, la presencia de enfermedades cardiovasculares y la hipertensión no controlada se asociaron de forma independientemente a $ITB < 0,9$ en ambos sexos; Entre los participantes 35-74 sin enfermedad cardiovascular, el 6,1% mostró moderado a alto riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años; la adición de la medida de ITB , aumentó esta proporción hasta 8,7%.

El mejor modelo para predecir $ITB < 0,9$ incluyó la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión del pulso y la diabetes. La evaluación de la discriminación y calibración en el conjunto de datos de validación demostró un buen ajuste (AUC: 0,76 [IC del 95% 0,73 a 0,79] y la prueba de Hosmer-Lemeshow: χ^2 : 10,73, p-valor = 0,097).

Las predicciones que hace la nueva función REASON (con un valor de corte de probabilidad de 4.1) presentan una sensibilidad similar pero mayor especificidad y mayor cociente de verosimilitud positivo que los criterios de selección actuales del consenso internacional inter-sociedades. Esto implica un menor número de pacientes

necesarios para llegar a un diagnóstico de ITB $<0,9$ (10,6 vs 8,75) y una menor proporción de la población de 50 a 79 años candidata al cribado con ITB (63, 3% vs 50,9%).

Por el tercer objetivo, la cohorte emparejada incluyó 5480 pacientes (edad media, 67 años; 44% mujeres) 2.740 tratados y 2740 no tratados con estatinas. El riesgo a 10 años predicho por funciones fue bajo (media: 6,9%). La media de seguimiento fue de 3,6 años. La incidencia de ECV fue del 19,7 (IC del 95%: 17,2 a 22,5) y 24,7 (IC del 95%: 21,8-27,8) eventos por cada 1.000 personas-año , en nuevos usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente. Las tasas de mortalidad total también difirieron: 24,8 (IC del 95%: 22,0-27,8) vs. 30,3 (IC del 95%: 27,2-33,6) por 1000 personas-año, respectivamente. Los hazard ratios obtenidos fueron 0,80 (IC del 95%: 0,66 a 0,97) para ECV y 0,81 (IC del 95%: 0,54-0,99) para la mortalidad por cualquier causa. El número necesario a tratar durante un año fue de 200 por ECV y 239 para la mortalidad por cualquier causa.

Conclusiones: 1) La MAP asintomática es relativamente frecuente en la población de 35 a 79 (y en particular los de 74-79 años de edad). Aunque se asocia a los factores de riesgo cardiovascular clásicos la mayoría de individuos con MAP asintomática presentan una estimación de riesgo coronario a 10 años baja. La incorporación de la medida sistemática de ITB en poblaciones específicas puede mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular, sobre todo en aquellos pacientes que están fuera del rango de edad para el que se establecieron las funciones de riesgo.

2) La función REASON proporciona buenas estimaciones de la probabilidad de tener un ITB $<0,9$ en los individuos de 50 a 79 años, especialmente en los hombres. La capacidad predictiva de REASON es superior que la de los criterios internacionales

de selección actuales, reduciendo el número a cribar para obtener un diagnóstico y la población candidata a hacerse la prueba en un 15%, en comparación con los criterios del consenso inter-sociedades.

3) El tratamiento con estatinas se asoció de forma significativa con una reducción tanto en los ECV y la mortalidad por cualquier causa en individuos sin ECV pero con MAP asintomática. La reducción absoluta fue comparable a la conseguida en la prevención secundaria. Estos resultados apoyan la indicación de las estatinas en pacientes asintomáticos cuando el ITB \leq 0.95, independientemente de la evaluación de riesgo del riesgo de enfermedad coronaria.

1.3. SUMMARY

Background: There is few epidemiological data of peripheral arterial disease (PAD) in our environment. The recommendation of screening with ankle brachial index (ABI) in asymptomatic individuals is controversial. Evidence is lacking about the effectiveness of risk reduction interventions in patients with asymptomatic peripheral arterial disease (PAD).

Aims: 1) To determine the prevalence of ankle-brachial index (ABI) <0.9 and symptomatic peripheral arterial disease (PAD), association with cardiovascular risk factors (CVRF) in the populaion aged 35-79 years, and impact of adding ABI measurement to coronary heart disease (CHD) risk screening; 2) to develop and validate a pre-screening test to select candidates for ABI measurement in the Spanish population 50-79 years old, and to compare its predictive capacity to current Inter-Society Consensus (ISC) screening criteria; and 3) to assess whether statin therapy was associated with a reduction in major cardiovascular events (MCE) and mortality in this population.

Design and methods:

Objective 1. Population-based cross-sectional survey of 6,262 participants aged 35-79 in Girona, Spain. Standardized measurements (CVRF, ABI, 10-year CHD risk) and history of intermittent claudication (IC), CHD, and stroke were recorded. ABI <0.9 was considered equivalent to moderate-to-high CHD risk ($\geq 10\%$).

Objective 2. Two population-based cross-sectional studies were used to develop (n=4046) and validate (n=3285) a regression model to predict ABI <0.9 . The

validation dataset was also used to compare the model's predictive capacity to that of ISC screening criteria.

Objective 3. Data were obtained from 2006 through 2013 from the Catalan primary care system's clinical records database (SIDIAP). Patients aged 35-85 years with an ankle-brachial index ≤ 0.95 and without clinically recognized cardiovascular disease (CVD) were included. Participants were categorized as statin non-users or new-users (first prescription or re-prescribed after at least 6 months) and matched 1:1 by inclusion date and propensity score for statin treatment. Conditional Cox proportional hazards modeling was used to compare the groups for the incidence of MCE (myocardial infarction, cardiac revascularization, and ischemic stroke) and all-cause mortality.

Results:

Objective 1. ABI < 0.9 prevalence was 4.5%. Only 0.62% presented low ABI and IC. Age, current smoker, cardiovascular disease, and uncontrolled hypertension independently associated with ABI < 0.9 in both sexes; IC was also associated in men and diabetes in women. Among participants 35-74 free of cardiovascular disease, 6.1% showed moderate-to-high 10-year CHD risk; adding ABI measurement yielded 8.7%. Conversely, the risk function identified 16.8% of these participants as having 10-year CHD risk $> 10\%$. In participants 75-79 free of cardiovascular disease, the prevalence of ABI < 0.9 (i.e., CHD risk $\geq 10\%$) was 11.9%.

Objective 2. The best model to predict ABI < 0.9 included age, sex, smoking, pulse pressure and diabetes. Assessment of discrimination and calibration in the validation dataset demonstrated a good fit (AUC: 0.76 [95% CI 0.73–0.79] and Hosmer-Lemeshow test: χ^2 :10.73 (df=6), p-value=0.097). Predictions (probability cut-off

value of 4.1) presented better specificity and positive likelihood ratio than the ABI screening criteria of the ISC guidelines, and similar sensitivity. This resulted in fewer patients screened per diagnosis of ABI<0.9 (10.6 vs. 8.75) and a lower proportion of the population aged 50-79 years candidate to ABI screening (63.3% vs. 50.9%).

Objective 3. The matched-pair cohort included 5480 patients (mean age, 67 years; 44% women) treated/non-treated with statins. Ten-year coronary heart disease risk was low (median:6.9%). Median follow-up was 3.6 years. Incidence of MCE was 19.7 (95%CI:17.2-22.5) and 24.7 (95%CI:21.8-27.8) events per 1000 person-years in statins new-users and non-users, respectively. Total mortality rates also differed: 24.8 (95%CI:22.0-27.8) vs. 30.3 (95%CI:27.2-33.6) per 1000 person-years, respectively. Hazards ratios were 0.80 (95%CI:0.66-0.97) for MCE and 0.81 (95%CI:0.54-0.99) for overall mortality. One year-number needed to treat was 200 for MCE and 239 for all-cause mortality.

Conclusions:

- 1) ABI<0.9 is relatively frequent in those 35-79, particularly over 74. However, IC and CHD risk $\geq 10\%$ indicators are often missing. Adding ABI measurement to CHD risk screening better identifies moderate-to-high cardiovascular risk patients.
- 2) This new model (REASON) provides accurate ABI<0.9 risk estimates for ages 50-79, with a better predictive capacity than that of ISC criteria. Its use could reduce possible harms and unnecessary work-ups of ABI screening as a risk stratification strategy in primary prevention of peripheral vascular disease.
- 3) Statin therapy was associated with a reduction in MCE and all-cause mortality among participants without clinical CVD but with asymptomatic PAD, regardless of

its low CVD risk. The absolute reduction was comparable to that achieved in secondary prevention.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Les malalties vasculars: Magnitud del problema

Les malalties cardiovasculars són la primera causa de mortalitat [1,2], i de discapacitat en els països desenvolupats [3]. L'any 2014, a Europa, les malalties cardiovasculars van ser responsables del 51% de la mortalitat en les dones i del 42% de la mortalitat en els homes [4]. A Catalunya, aquestes malalties varen causar el 28,5% de les morts en 2013 [5]. D'altra banda, les malalties cardiovasculars suposen un elevat cost econòmic per a la societat. El cost anual de les malalties cardiovasculars a la Unió Europea va ser de 195.500.000.000 € en 2009 [6]. La cardiopatia isquèmica i malaltia cerebrovascular són les formes de malaltia vascular amb més impacte [7]. Però atès que l'arteriosclerosi és una malaltia sistèmica, cal valorar la importància de detectar-la en altres localitzacions vasculars ja que aquestes dues expressions de patologia arterial estan estretament relacionades amb una altra manifestació d'arteriosclerosi, que és l'arteriopatia perifèrica de les extremitats inferiors [8-9]. Tal com es va demostrar al registre REACH, un important percentatge de pacients amb malaltia coronària crònica presenten també malaltia cerebrovascular i malaltia arterial perifèrica (MAP) [10]. La patologia vascular és un motiu de consulta freqüent en atenció primària, representant entre el 5,9% i el 11,7% de les consultes. La principal causa és la patologia venosa i un 0,6-1'1% de les consultes es deuen a arteriopatia perifèrica [11], principalment per claudicació intermitent, però també per altres símptomes atípics. És important poder determinar la població de major risc de presentar arteriopatia perifèrica per poder realitzar cribratges sobre els individus adequats, amb l'objectiu de reduir la mortalitat causada per malalties vasculars [12].

L'arteriosclerosi és el substrat patològic de moltes malalties vasculars. És un procés inflamatori que es caracteritza per l'acumulació de lípids i cèl·lules inflamatòries a l'espai subendotelial de la paret de l'artèria causant pèrdua de elasticitat arterial i una limitació del flux de sang, Figura 1.

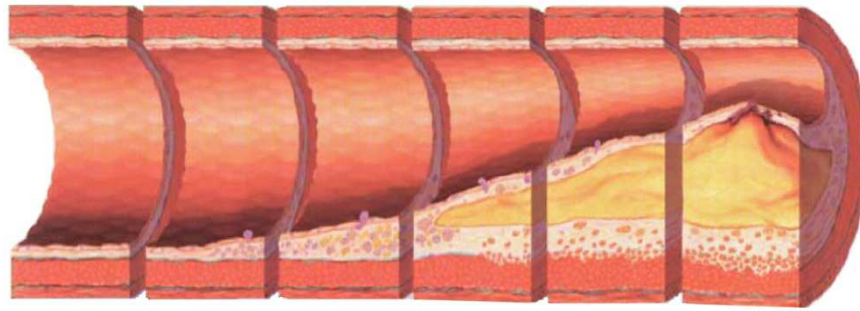


Figura 1. Evolució del procés arteriosclerosi des de la formació de l'estria grassa fins la placa inestable .

Aquest procés implica una reducció de l'aport de sang als teixits, podent arribar a una situació d'isquèmia i l'aparició de complicacions greus per oclusió aguda com l'infart de miocardi, l'accident cerebrovascular o la mort sobtada d'origen cardíac [13]. De fet, aquest procés crònic, comença a les etapes inicials de la vida, amb una progressió lenta i en general els símptomes només apareixen en etapes avançades. El fet de tenir una llarga fase asintomàtica ofereix oportunitats per fer prevenció primordial i primària ja que, si es detecta en les primeres etapes, la seva progressió es pot alentir o fins i tot evitar-se [12].

Diversos índexs poden ser usats per estimar la càrrega asintomàtica d'arteriosclerosi sistèmica essent l'índex turmell-braç (ITB) i la rigidesa arterial els més comunament utilitzats en la pràctica clínica. L'ITB és la relació entre la pressió sistòlica de pols a les artèries del turmell i la de les artèries braquials [14].

2.2 Definició de malaltia arterial perifèrica (MAP):

La MAP està causada per l'estretor o l'obstrucció dels vasos que irriguen les extremitats inferiors, i això es deu, en la majoria de les ocasions, a un procés arterioscleròtic. Clínicament, hi ha un ampli espectre de possibilitats de presentació, que van des d'un procés totalment asintomàtic fins el dolor isquèmic en repòs, passant per diverses situacions clíniques com la presència de símptomes atípics i la claudicació intermitent com a paradigma clínic de la malaltia. Els vasos més sovintment afectats són l'artèria femoral superficial i l'arteria poplítia, per la qual cosa els pacients refereixen els símptomes habitualment a la part més distal de l'extremitat. La seva importància radica en la morbimortalitat que genera i, donat que comparteix els factors de risc clàssics, té un gran valor predictiu per altres esdeveniments de major gravetat com l' de miocardi. L'augment de la seva prevalença amb l'edat fa que sigui un problema cada vegada major en les societats desenvolupades, que presenten un progressiu increment de la longevitat [15].

És una malaltia comú però desconeguda, està infradiagnosticada i, conseqüentment, infratractada [16].

Les mesures terapèutiques són útils per modificar l'evolució de la malaltia, per la qual cosa es compleixen els requisits necessaris per realitzar un cribatge [15]

2.3. Manifestacions clíniques i diagnòstic de la MAP en Atenció Primària de Salut.

La MAP presenta diferents estadis evolutius. Es calcula que només en un 20% dels casos la malaltia és simptomàtica [16].

S'ha d'estar atent als diferents signes i símptomes que puguin suggerir la seva presència. Els signes d'insuficiència arterial perifèrica crònica són: caiguda de

borrissol de les cames, ungles trencadisses, pell seca i atròfica, pal·lidesa quan s'eleva la cama, disminució o absència de polsos, bufos arterials, úlceres tròfiques i gangrena. Els símptomes d'insuficiència arterial perifèrica crònica són: dolor, impotència funcional, parestèsies i fredor. Aquests són relativament inespecífics i tenen un limitat valor diagnòstic, encara que sempre s'han de tenir presents si es pretén realitzar un diagnòstic en estadis precoços de la malaltia [17].

La claudicació intermitent és patognomònica de la malaltia, i s'ha de detectar amb precisió, per la qual cosa en ocasions s'ha de fer un diagnòstic diferencial amb diverses entitats com l'artrosi, l'estenosi del canal espinal, la congestió venosa, les polineuropaties, la síndrome compartimental, la síndrome de les cames inquietes i la malaltia de Buerger.

En els casos de MAP asimptomàtica s'hauran de tenir en compte, sobre tot, la presència i l'agrupació dels factors de risc, principalment la diabetis i el tabaquisme. En aquest cas l'exploració física haurà de ser més meticulosa i haurà de valorar la possibilitat d'incloure la prova de referència per la seva detecció en l'àmbit de l'atenció primària: l'índex turmell-braç (ITB).

Davant de qualsevol problema de salut sempre s'ha de realitzar una història clínica detallada i una exploració física. Existeix un ampli ventall de possibilitats clíniques en la seva presentació. McDermott et al. [18] en un estudi de pacients amb MAP, van concloure que un ampli rang de símptomes depenen de la comorbiditat del pacient i que aquests influeixen en el grau de limitació funcional.

Takahashi et al [19] van observar que l'auscultació no era un mètode eficaç per detectar MAP.

En una revisió crítica, McGee i Boyko [20] van valorar els mètodes d'exploració física en els pacients amb sospita de presentar una MAP. Els signes

físics, tot i sent importants a la clínica, no van demostrar un poder predictiu diagnòstic suficient, la qual cosa va portar a la recomanació de l'ús de l'eco-doppler.

2.4. Epidemiologia de la MAP

Són diversos els països, molts d'ells europeus, que han investigat l'epidemiologia de la MAP. En un estudi realitzat a Suècia entre persones de 60-90 anys, la prevalença de MAP va ser del 18% i la de claudicació intermitent, de l' 7% [21]. En general, menys d'un terç dels pacients amb MAP en la comunitat són simptomàtics. En l'estudi suec, la prevalença d'isquèmia crítica de les extremitats és molt inferior, d'0,4% en persones amb més de 60 anys [21]. L' incidència anual estimada d'isquèmia crítica de les extremitats oscil·la entre 500 i 1.000 nous casos cada milió de persones, i la incidència és més gran entre els pacients amb diabetis mellitus [21]. La freqüència de la MAP està molt vinculada a l'edat; no és comú abans dels 50 anys, però s'incrementa de forma rellevant a partir d'aquesta edat. En un estudi recent realitzat a Alemanya, la prevalença de MAP simptomàtica i asimptomàtica entre homes de 45-49 anys va ser del 3%, elevant-se al 18,2% entre aquells amb 70-75 anys. Les taxes corresponents per a les dones van ser del 2,7 i el 10,8% [22]. Les taxes de prevalença entre homes i dones són desiguals [22]. No obstant això, hi ha indicis d'un equilibri entre sexes a mesura que l'edat avança. Les taxes d'incidència no es descriuen amb tanta freqüència, però també mostren una important relació amb l'edat. A l'estudi de Framingham, la incidència de claudicació intermitent entre els homes va créixer de 0,4 / 1.000 entre 35 i 45 anys a 6 / 1.000 entre els de 65 o més anys [23]. La incidència entre les dones va ser la meitat que en els homes, però més similar al envellir. La incidència anual d'amputacions importants es troba entre 120 i 500 / milió en la població general, en nombre gairebé igual per sobre i que per sota del genoll. El pronòstic per a aquests pacients és dolent, dos anys després d'una

amputació per sota del genoll, un 30% mor, un 15% s'ha de sotmetre a una amputació per sobre del genoll, un 15% pateix una amputació contralateral i només el 40% té mobilitat completa [9]. És difícil predir les tendències futures en l'epidemiologia de la MAP a causa dels canvis en els factors de risc en la població (especialment l'hàbit tabàquic i la diabetis) i la major supervivència a la malaltia coronària i cerebrovascular. Les escasses dades sobre les tendències durant les últimes dècades indiquen un declivi en la incidència de la claudicació intermitent. Entre els islandesos homes de 50 anys, la incidència va disminuir de 1,7 / 1.000 l'any 1970 a 0,6 / 1.000 a 1984 [24], mentre que en l'Estudi de Framingham, la incidència va disminuir de 282 / 100.000 persones-anys a 1950-1959 fins a 225 / 100.000 persones-anys a 1.990-1.999 [25].

Donada l'etiologia comuna de l'arteriosclerosi perifèrica que passa en diferents àrees vasculars, la presència de la malaltia en un àrea augmenta la freqüència de malaltia simptomàtica i asimptomàtica en una altra. Tanmateix, el grau de concordança observat entre les zones depèn dels mètodes de diagnòstic i de la població escollida. Des del punt de vista clínic, aquestes troballes demostren la necessitat de prendre major consciència sobre la possibilitat que la malaltia arterioscleròtica pugui presentar-se en altres àrees a més de la que ja està present. Això es dona especialment en persones grans, en els que el grau de solapament de la malaltia coronària, la malaltia cerebrovascular i la MAP és especialment elevat.

2.5. Factors de risc de la MAP

Els factors de risc són comuns a qualsevol altra malaltia arterioscleròtica, però la seva importància relativa és diferent, com ja es va posar de manifest a l'estudi Framingham [26]. Els factors de risc més correlacionats amb la MAP són l'edat (no modificable), el tabaquisme, la diabetis i, en un segon pla, els altres factors de risc

clàssics de la malaltia arterioscleròtica: hipercolesterolèmia, hipertensió arterial, sedentarisme i l'elevació dels marcadors inflamatoris [26]. Malgrat això, la importància d'aquests últims radica a la seva influència en el desenvolupament de l'arteriosclerosi a altres localitzacions, com el cor i el cervell, on les seves conseqüències seran encara més greus. Hi ha també diferències en relació amb els factors geogràfics i de raça [26].

A la població americana la odds ratio per diferents factors de risc va ser de 2,83 per la raça negra, de 4,46 pel tabaquisme actiu, de 2,71 per la diabetis, de 1,75 per la hipertensió, de 1,68 per la hipercolesterolèmia i de 2 per la insuficiència renal lleu [27].

Es pot concloure que l'impacta poblacional és de gran magnitud, com succeeix a altres poblacions desenvolupades i longeves [28]. La situació és similar en altres estudis; així a l'estudi dels descendents del Framingham, tant la prevalença com el pes específic dels factors de risc continuen sent semblants [29].

Algun petit matís es pot introduir pel que fa als factors de progressió, entre els quals el tabaquisme actiu és un dels més importants, com es va posar de manifest al Cardiovascular Health Study [30]. I pel que fa a l'afectació dels grans i petits vasos el paper de la diabetis és un factor clau [31].

Diversos estudis epidemiològics han demostrat que fumar tabac és un factor de risc important i dosi dependent de la malaltia arterial de les extremitats inferiors [32,33]. Sembla ser que el tabaquisme és un factor de risc més important en la malaltia arterial de les extremitats inferiors que en la malaltia coronària i, en la majoria dels estudis, els pacients amb claudicació han fumats en algun moment de la vida [32]. Deixar de fumar s'associa a un ràpid descens en la incidència de

claudicació, que després d'abandonar l'hàbit durant 1 any equival a la d'un no fumador [24].

L'altre factor de risc especialment important en el desenvolupament de la malaltia arterial de les extremitats inferiors és la diabetis mellitus [31]. Això és definitivament cert per a la malaltia greu, en particular amb gangrena i ulceració, però en la claudicació intermitent la intensitat del vincle amb la diabetis pot ser comparable al de la cardiopatia coronària. L'associació de la diabetis amb la malaltia arterial de les extremitats inferiors no és concordant entre les anàlisis multivariables que inclouen altres factors de risc, però sembla que la durada i la gravetat de la diabetis són elements claus en el nivell de risc [32,33].

La majoria dels estudis epidemiològics demostren una associació entre hipertensió i MAP [33]. A l'Estudi Limburg, la presència d'hipertensió incrementa 2,8 vegades la presència de MAP [34], i en el Estudi de Rotterdam, l'ITB baix (<0,90) es va associar a una major pressió arterial tant sistòlica com diastòlica [35].

La majoria dels estudis epidemiològics han observat que el colesterol total alt i el colesterol lligat a les lipoproteïnes d'alta densitat (cHDL) baix, estan independentment relacionats amb un alt risc de MAP [36].

Per a altres factors de risc candidats, com obesitat, consum d'alcohol i concentració plasmàtica d'homocisteïna, les associacions amb la MAP han estat inconsistents [36].

2.6. Abordatge diagnòstic

Anamnesi

En el procés diagnòstic de la MAP, és obligatori registrar els factors de risc i les comorbiditats conegudes. Ha d'anotar-se la hipertensió, la dislipèmia, la diabetis

mellitus, el consum de tabac i els antecedents de MCV. La història clínica hauria d'incloure una revisió dels diferents llits vasculars i dels seus símptomes específics:

- Història familiar de malaltia cardiovascular.
- Qualsevol dificultat per a la deambulació (p. ex., fatiga, dolor o rampa localitzat en les natges, les cuixes, les cames o els peus), especialment si els símptomes desapareixen ràpidament a descansar.
- Qualsevol dolor en repòs, localitzat al terç mitjà de les cames o els peus i la seva associació amb estar de peu o recolzat.
- Qualsevol ferida de les extremitats mal curada.
- Mal de les extremitats superiors per esforç, especialment si està associat a mareig o vertigen.
- Qualsevol símptoma neurològic transitori o permanent.
- Antecedents d'hipertensió o insuficiència renal.
- Dolor abdominal i diarrea postprandial, especialment si estan relacionats amb el menjar i s'afegeixen a pèrdua de pes.
- Disfunció erèctil.

No es tracta d'una llista exhaustiva, però la revisió dels símptomes hauria d'incloure tots els camps. És important remarcar que la història clínica és clau a l'hora de fer una valoració vascular. Cal recordar que molts pacients, fins i tot amb la malaltia en estat avançat, romanen asimptomàtics o descriuen símptomes atípics.

Exploració física

Tot i que l'examen físic per si sol té sensibilitat, especificitat i reproductibilitat relativament escasses, és obligatori un enfocament sistemàtic que ha d'incloure almenys:

- El mesurament de la pressió arterial en ambdós braços i una anotació de la diferència entre ells.
- Auscultació i palpació de les àrees de la fossa supraclavicular i cervical.
- Palpació del pols de les extremitats superiors. Les mans s'han d'inspeccionar detingudament.
- Palpació abdominal i auscultació en diferents nivells, entre ells flancs, regió periumbilical i regions ilíiaques.
- Auscultació de les artèries femorals a nivell inguinal.
- Palpació de les zones femoral, poplítia, dorsal del peu i tibial posterior.
- S'ha d'inspeccionar els peus i el color, temperatura i integritat de la pell i s'ha d'anotar la presència d'ulceracions.
- S'ha d'anotar troballes addicionals que indiquin malaltia arterial de les extremitats inferiors, com pèrdua del borborigm als panxells i canvis en la pell.

A més de la seva importància diagnòstica, els signes clínics poden tenir valor pronòstic. Les persones amb bufos carotidis tenen 2 vegades més risc de patir un infart de miocardi i mort CV que les que no en tenen. Aquest valor predictiu pot ampliar-se a altres signes clínics, com buf femoral, pols anormal en una extremitat inferior o asimetria de la pressió arterial en els braços. Totes aquestes anomalies poden ser una expressió d'una malaltia vascular subclínica.

Índex turmell braç (ITB)

L'ITB és una prova barata, simple, objectiva, no invasiva i de fàcil realització a la consulta d'atenció primària.

Per a determinar l'ITB cal un esfigmomanòmetre i un Doppler portàtil amb una sonda de 8 MHz. Després d'estar-se 10 minuts en decúbit supí es mesura amb el Doppler la pressió arterial sistòlica (PAS) en ambdues extremitats superiors a l'alçada de l'artèria braquial. A continuació es determina la PAS en ambdues extremitats inferiors, tant a l'artèria tibial posterior com a l'artèria pèdia. Es selecciona la major PAS trobada a cada extremitat inferior i es divideix entre la major PAS que hagi resultat d'entre qualsevol de les dues extremitats superiors. D'aquesta manera s'obtingran dos valors d'ITB, un per a cada extremitat inferior. El valor definitiu serà el menor dels dos obtinguts.

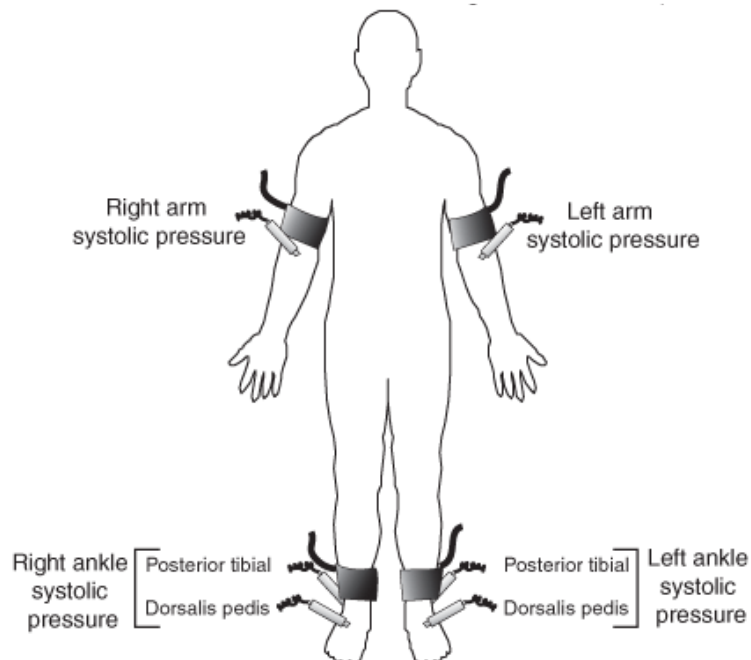


Figura 2. Esquema de la mesura d'índex turmell-braç

En la majoria dels estudis es considera que l'ITB és baix o disminuït quan és $<0,9$ amb una sensibilitat dels 95% i una especificitat dels 99% per a identificar una reducció del flux sanguini $>50\%$ [37]. En els estudis Strong Heart Study [38] i en el Cardiovascular Health Study [30] s'ha descrit que els individus que presentaven valors d'ITB $\geq 1,4$ i en aquells en els que no es pot mesurar l'ITB perquè l'artèria és incompressible, presenten un augment del risc de complicacions coronàries i de la taxa de mortalitat. Per aquest motiu, es considera un ITB patològic aquell que el seu valor estigui fora de rang (0,9 a 1,4) o l'arteria sigui incompressible [39].

Es necessiten estudis per avaluar la necessitat de valorar les variacions en l'ITB segons la tècnica utilitzada [40,41] i definir els valors que millor s'ajustin a la normalitat segons l'edat [42-44].

Alguns estudis refereixen la possibilitat d'utilitzar aparells de mesura automàtica de la pressió arterial [45], i fins i tot prioritzar la palpació [46], descartant-se el mètode oscil·lomètric [47] per la seva escassa concordança, però l'accessibilitat actual a l'eco-Doppler i la seva precisió i fiabilitat la converteixen en l'opció més recomanable.

Una qüestió que resulta rellevant és qui està capacitada per realitzar la prova. Algun estudi indica que tant els especialistes vasculars com els metges d'atenció primària i les infermeres presenten bons índexs de concordança interprofessionals i intraobservador [48].

Doobay i Anand [49] han estudiat recentment la sensibilitat i l'especificitat de l'ITB com predictor d'esdeveniments cardiovasculars en una revisió sistemàtica, a la qual es conclou que la sensibilitat és d'un 40% aproximadament i l'especificitat d'un 90%, en funció de les poblacions estudiades, per la qual cosa pressuposa la utilització en poblacions de risc.

Un ITB $< 0,9$ és diagnòstic de MAP malgrat que més del 80% d'aquests subjectes no tinguin manifestacions clíniques. A més, la presència d'un ITB disminuït s'associa amb una major incidència de complicacions coronàries i cerebrovasculars i un major risc de mortalitat cardiovascular, tant en subjectes en prevenció primària com secundària, i inclús després d'ajustar pels factors de risc clàssics. Per tant, un ITB $< 0,9$ és, a més de diagnòstic de MAP, sinònim d'alt risc cardiovascular [50].

2.7. Relació de la MAP amb la mortalitat general i cardiovascular

Els individus que presenten arteriosclerosi en un territori vascular tenen més freqüentment lesions en d'altres territoris diferents [10]. A la vegada, la presència de malaltia vascular en un territori arterial augmenta el risc de complicacions en altres zones vasculars [51]. Els individus amb MAP presenten una prevalença elevada de malaltia coronària i en menor mesura de malaltia cerebrovascular [10]. En varis estudis s'ha observat que inclús en individus asimptomàtics, un ITB $< 0,9$ s'associa a un major risc de mortalitat total a expenses de la mortalitat coronària i una major incidència de complicacions coronàries no mortals amb una correlació positiva entre els valors disminuïts d'ITB i el número de lesions coronàries. El descens de l'ITB s'associa a una major incidència d'ictus, tot i que el valor predictiu per a les complicacions cerebrovasculars sembla inferior. Els individus amb ITB $\geq 1,4$ presenten un risc de mortalitat major que els individus amb un ITB normal i similar al dels individus amb un ITB $< 0,9$ [39].

Resnik et al. [52], després d'analitzar els resultats en 4.393 pacients, van trobar que tant els valors baixos ($< 0,9$) com alts ($\geq 1,4$) de l'ITB es correlacionaven amb un augment de la mortalitat cardiovascular i general.

Hooi et al. [53], després d'estudiar a 3.649 pacients de 40-78 anys a l'àmbit de la medicina general, van concloure que la MAP asimptomàtica s'associava a un augment de la morbiditat cardiovascular, la mortalitat total i la mortalitat cardiovascular.

Caro et al. [54], després d'un seguiment a llarg termini de 16.640 pacients canadencs, van trobar que la mortalitat cardiovascular era inclús superior a la dels pacients que ja havien tingut un infart de miocardi.

Lamina et al. [55] van estudiar l'associació de l'ITB i la presència de plaques a l'artèria caròtida i femoral amb els esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat total, en una cohort de 1.345 pacients de l'estudi Monica Ausburg, amb un seguiment de 13 anys. En aquest estudi van observar un augment d'un 22% tant per l'IAM com per la mortalitat total per cada descens de l'ITB de 0,1. Van de Meer et al. [56] van obtenir dades similars.

Diehm et al. [57] en un àmbit d'atenció primària i després d'estudiar a pacients majors de 65 anys, van poder comprovar que hi ha una relació lineal entre la presència d'ITB < 0,9 i la mortalitat general.

Wild et al. [58] en un seguiment de la cohort de l'Edimburg Artery Study de pacients de 55-74 anys d'edat d'ambos sexes, van comprovar que independentment de la presència de síndrome metabòlica i ajustant per edat i altres factors de risc, un ITB < 0,9 conferia un risc relatiu d'1,5 per la mortalitat cardiovascular i d'1,5 per esdeveniments cardiovasculars en general.

En una revisió sistemàtica de la literatura mèdica publicada fins 2006, realitzada per Heald et al. [59] es conclou que un ITB < 0,9 augmentava la mortalitat total, la mortalitat cardiovascular, la cardiopatia isquèmica i l'ictus, després d'ajustar per edat, sexe, factors de risc i prevalença de malaltia cardiovascular.

Feringa et al. [60] van realitzar un seguiment de pacients ja diagnosticats de MAP, i en talls després de 1,5 i 10 anys van comprovar la correlació entre les xifres baixes d'ITB i la mortalitat amb un major poder predictiu que el proporcionat per l'anàlisi dels factors de risc.

Weatherley et al. [61] mitjançant un seguiment de 12.186 pacients de la cohort ARIC durant 13 anys van demostrar que l'associació de xifres baixes d'ITB i cardiopatia constituïen un risc semblant en dones i homes d'ambdues races. I que un descens a l'ITB de 0,1 s'acompanya d'un increment del risc aproximadament d'un 30% en els homes d'ambdues races i en les dones negres, i d'un 20% en les dones blanques.

Allison et al. [62] van estudiar la influència de l'ITB > 1,4 en població major de 55 anys sobre la mortalitat cardiovascular i la qualitat de vida, i van trobar una associació positiva en ambdós casos. Welten et al. [63] van corroborar aquestes dades quan van estudiar a pacients que s'havien de sotmetre a algun procediment quirúrgic vascular amb MAP avançada, comparant-les amb els que patien cardiopatia isquèmica. Els resultats van ser pitjors pels pacients del primer grup.

Els autors de l'Ankle Brachial Index Collaboration [64] proposen utilitzar l'ITB per millorar el valor predictiu de les taules de Framingham. Després de revisar estudis que inclouen un total de 24.955 homes i 23.339 dones amb un seguiment de 480.325 persones/any, el risc de mort mesurat per ITB presenta una distribució en "J" amb un risc normal entre 1,11 i 1,40. L'ITB < 0,90 es va associar a un increment de 2 vegades la mortalitat general i cardiovascular i els esdeveniments coronaris. Si incloguéssim en la valoració del risc cardiovascular l'ITB, es modificarien les recomanacions de tractament en un 19% dels homes i un 36% de les dones.

En l'Estudi MERITO [65] realitzat a Espanya, la utilització de l'ITB va servir per classificar com a pacients d'alt risc als no detectats per la taula SCORE que estaven sent infractats respecte als seus factors de risc.

Un altre estudi espanyol realitzat per Merino et al. [66] va avaluar l'associació de la MAP i els esdeveniments coronaris. L'estudi va incloure a 699 pacients de 55-74 anys d'edat d'una zona urbana, i es va realitzar un seguiment de 5 anys. A l'inici, 94 persones (13,4%) presentaven MAP. El subjectes amb MAP va tenir una mortalitat cardiovascular més alta (el 8,6 front a l'1,4%) en comparació a la resta de població i una menor supervivència després d'un esdeveniment (el 78,6% front al 93,3%). La presència de MAP i de cardiopatia isquèmica simptomàtica es va associar de manera independent amb futurs esdeveniments vasculars.

Per últim, Golomb et al. [67] fan una revisió exhaustiva dels aspectes que relacionen la MAP i la mortalitat general i cardiovascular, i obtenen uns resultats semblants als ja comentats.

2.8. Cribatge de la MAP segons les guies de pràctica clínica

El fet que la determinació de l'ITB sigui una prova barata, simple, objectiva, no invasiva i de fàcil realització a la consulta fa que sigui una prova útil per a l'estimació del risc cardiovascular. Tot i això, donat que la prevalença d'ITB patològic és baixa, l'ITB no es pot utilitzar com una prova de cribatge universal i per a ser eficient s'ha de seleccionar al grup d'individus candidats [9].

La ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease [8], la Scottish INtercollegiate Guidelines Network Diagnosis and Management of Peripheral Arterial Disease [68] i la Intersociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [9], Society of Cardiovascular &

Interventional Radiology [69], recomanen utilitzar l'ITB pel cribatge de la malaltia vascular en pacients de risc cardiovascular elevat. A més, les guies més recents americanes i europees que tracten el tema de la predicció del risc CV, recomanen la determinació de l'ITB per afinar en la predicció de risc [70, 71].

Indicacions de realització d'ITB per individus de risc de MAP:

- Pacients de 50-69 anys d'edat amb història de tabaquisme o diabetis.
- Pacients majors de 70 anys.
- Pacients amb simptomatologia suggestiva (claudicació, dolor en repòs).
- Polsos perifèrics anormals.
- Arteriosclerosi coneguda a altres territoris: carotidi, coronari, renal.
- Els diabètics amb un ITB normal s'han de reexaminar cada 5 anys.
- Diabètics amb 10 anys d'evolució independentment de l'edat.
- Pacients amb un risc cardiovascular de entre un 10-20%.

La MAP és una important afecció i el seu valor com a predictor de mortalitat cardiovascular i general, i la relativa facilitat pel diagnòstic que proporciona en aquests moments la realització de l'ITB, converteix aquest mètode diagnòstic en un element insubstituïble en el maneig diari dels pacients amb risc cardiovascular elevat [72,73].

Per altra banda, tenint en compte que és impossible realitzar l'ITB a tota la població, alguns autors, com Bendermacher et al. [74], han ideat un mètode (PREVALENT) per calcular el risc dels pacients de presentar MAP, basat en les dades obtingudes a la història clínica habitual i en un àmbit d'atenció primària d'Holanda. L'estudi inclou 7.454 pacients amb edat superior o igual a 55 anys que presentaven

almenys 1 factor de risc cardiovascular (tabaquisme, HTA, diabetis i hipercolesterolèmia) sense claudicació intermitent. La prevalença total de la MAP en pacients asimptomàtics va ser del 18,4%. Les anàlisis van mostrar un augment significatiu del risc de MAP amb l'edat, el tabaquisme i la HTA. Crida l'atenció el fet que la diabetis presentada aïlladament no resulti un factor de risc destacable per a la MAP asimptomàtica, al contrari del que recullen altres estudis semblants. El sistema de puntuació clínica PREVALENT dona punts a cadascun dels factors de risc: edat: 1 punt per cada 5 anys a partir dels 55 anys; si ha fumat alguna vegada: 2 punts; actualment fumador: 7 punts i la HTA: 3 punts.

En aquest estudi recomanen fer detecció només al pacient amb una puntuació igual o superior a 7 [74].

Tractament

El tractament del pacient amb MAP hauria d'incloure un canvi en l'estil de vida, centrant l'atenció en deixar de fumar, realitzar exercici diari (30 min / dia), reduir l'índex de massa corporal (IMC) fins un valor normal (≤ 25) i adherir-se a la dieta mediterrània [75]. Es pot afegir tractament farmacològic per controlar la pressió arterial i un tractament hipolipemiant per aconseguir cLDL <100 mg / dl . En els pacients diabètics s'ha de controlar la glucosa i situar l'objectiu d'hemoglobina glicada (HbA1c) en $<7\%$.

Deixar de fumar

El tabaquisme és un factor de risc important en el maneig de la MAP. A la població general, el tabac incrementa el risc de patir MAP entre 2 i 6 vegades [76]. Els fumadors actuals que pateixen MAP també tenen més probabilitats de patir una

amputació i més risc de patir complicacions postoperatòries i de mortalitat [77].

Es recomana als fumadors que deixin l'hàbit i se'ls ha d'oferir programes per deixar de fumar. Una teràpia de substitució de nicotina, bupropió o vareniclina pot ajudar a que deixin de fumar els pacients amb alta dependència de la nicotina, dependència que es pot estimar amb el qüestionari de Fagerström o amb biomarcadors com les concentracions de monòxid de carboni exhalades [78].

Els tres fàrmacs es poden utilitzar sense problema en pacients amb MAP [79].

Estatines

Les estatines redueixen el risc de mortalitat, episodis CV i ACV en pacients amb MAP simptomàtica amb i sense malaltia CV. A l'Estudi Health Protection, en una població amb MAP simptomàtica, el tractament amb simvastatina va aconseguir una reducció relativa significativa del 19% i una reducció absoluta del 6,3% en els episodis CV més greus independentment de l'edat, el sexe o les concentracions sèriques de lípids [80]. Tots els pacients amb MAP simptomàtica haurien de reduir la seva concentració sèrica de cLDL per sota de 100 mg / dl o una reducció del cLDL \geq 50% quan no es pugui assolir l'objectiu [81,82]. No existeixen proves de l'efectivitat de les estatines en pacients amb MAP asimptomàtica detectada en el cribratge.

Fàrmacs antiplaquetaris i antitrombòtics

Els fàrmacs antiplaquetaris han demostrat la seva efectivitat en la reducció de la incidència de mort vascular, infart de miocardi no mortal i ACV no mortal en pacients amb MAP simptomàtica (claudicació intermitent, angioplàstia o cirurgia de revascularització arterial perifèrica) [83]. L'àcid acetilsalicílic (AAS) en dosis baixes (75-150 mg al dia) va ser almenys tan eficaç com en dosis diàries més altes. El clopidogrel també ha demostrat se eficaç en pacients amb MAP simptomàtica [84]. Per altra banda, també es coneix que el beneficis de la teràpia dual (AAS i

Clopidogrel) no justifiquen la seva recomanació per a pacients amb MAP a causa de l'alt risc d'hemorràgia [85,86].

Fàrmacs antihipertensius

La hipertensió arterial dels pacients s'hauria de controlar adequadament segons les actuals Guies de la Societat Europea de Hipertensió [87]. En general, es recomana que la pressió arterial es situï en límits de TAS/TAD $\leq 140/90$ mmHg, i $\leq 130/80$ mmHg en pacients amb diabetis o malaltia renal crònica. No obstant això, l'últim objectiu s'ha qüestionat darrerament [88].

En pacients amb risc més elevat, el tractament amb inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (IECA) ha demostrat un efecte beneficiós que va més enllà de la disminució de la pressió arterial [89].

Un element molt important a tenir en compte és que els bloquejadors beta no estan contraindicats en pacients amb MAP. En una metanàlisi d'11 estudis controlats i aleatoritzats, es va concloure que els bloquejadors beta no afectaven negativament la capacitat de deambulació o els símptomes de claudicació intermitent en pacients amb MAP lleu i moderada [45]. A més, hi ha proves sobre el benefici dels bloquejadors beta en aquesta població. Després de 32 mesos de seguiment de 490 pacients amb MAP i antecedents d'infart de miocardi, es va veure que els bloquejadors beta van causar un important descens relatiu de gairebé el 53% en l'aparició de nous episodis coronaris [91].

3. PLANTEJAMENT DE LA RECERCA

Una estratègia clau en la prevenció primària de les MCV és l'ús de les funcions de risc per identificar individus d'alt risc [92,93]. En els darrers anys s'ha avançat en la

predicció de risc. Un exemple és la funció de risc FRESCO [94] que es basa en un estudi multicèntric en què s'inclouen 12 cohorts i està representada la major part de la població espanyola, allarga el rang d'edat fins als 79 anys, no exclou les MCV no mortals, proporciona estimacions per a la MC i la malaltia cerebrovascular per separat. No obstant això, les funcions de risc no aconsegueixen identificar moltes persones que desenvoluparan un esdeveniment cardiovascular en els propers 10 anys [95]. Com a complement a l'estimació del risc, algunes estratègies, com el diagnòstic d'aterosclerosi presimptomàtic, poden millorar la detecció dels pacients d'alt risc [92,96-98]. Per altra banda es coneix que la prevalença en la població de la MAP, varia de 6.9 a 21.4% en els països occidentals. **Tot i que no disposem de dades epidemiològiques locals que corroborin aquestes xifres en el nostre territori.** Aquesta variació depèn bàsicament del criteri de definició de MAP asimptomàtica, el sexe i rang d'edat de la població estudiada [99, 103]. La MAP és típicament asimptomàtica abans de progressar a estadis clínics que van des de la claudicació intermitent fins a la isquèmia crítica de les extremitats [104,105]. Els pacients amb ITB $<0,9$, ja sigui simptomàtica o asimptomàtica, tenen un risc significativament major de mortalitat i els esdeveniments vasculars [106,107]. L'Equip de Treball dels Serveis Preventius als Estats Units (U.S. Preventive Task Force) ha declarat que els perjudicis potencials del cribratge rutinari de la MAP en adults asimptomàtics utilitzant l'ITB, excedeixen els beneficis [108,109]. Aquesta declaració va ser controvertida, i posada en tela de judici, argumentant que no es tenia en compte el potencial benefici que podia implicar en la reducció de la incidència d'altres MCV a banda de la MAP [110,111]. **En l'actualitat no disposem d'un sistema de cribratge per identificar als millors candidats per a la realització d'un ITB.**

Per altra banda, una estratègia d'abordatge es centrar-se en la detecció i el maneig intensiu dels factors de risc en individus amb alta probabilitat de desenvolupar malalties cardiovasculars [112]. En el camp de la hipercolesterolèmia, aquest enfocament es basa en el coneixement que la reducció del risc absolut aconseguit amb el tractament amb estatines [113]. Com ja s'ha comentat, una possibilitat és identificar a individus amb MAP asimptomàtica com a individus d'alt risc, però lamentablement la utilitat d'aquesta prova de detecció segueix sent incerta [110,111] i les guies de pràctica clínica ofereixen recomanacions heterogènies [114]. L'American College of Cardiology, l'American Heart Association, i Consens Inter-Societats per al maneig de pacients amb PAD han recomanat el cribratge de MAP asimptomàtica amb ITB, especialment per a certs grups d'individus asimptomàtics (principalment subjectes amb edats entre 50-69 anys que tenen diabetis o tabaquisme, i tots els pacients majors de 70 anys) [115]. Per contra, el Grup de Treball de Serveis Preventius dels Estats Units es posiciona en contra d'aquesta recomanació [109]. La raó fonamental d'aquest posicionament contrari és **la manca de proves sobre l'efectivitat de les intervencions de reducció de risc en els individus als que s'ha detectat MAP asimptomàtica** [109].

Així doncs, les principals llacunes de coneixement en relació a la MAP asimptomàtica es resumeixen en 1) la manca de dades epidemiològiques locals; 2) la manca d'un sistema de cribratge per identificar als millors candidats per a la realització d'un ITB i 3) la manca de proves sobre l'efectivitat de les intervencions de reducció de risc en els individus als que s'ha detectat MAP asimptomàtica.

4. HIPÒTESIS

1. Hi ha una elevada prevalença de ITB $<0,9$ i de MAP asimptomàtica a la nostra població. Tot i que la seva presència s'associa als factors de risc cardiovascular, una elevada proporció dels individus amb MAP asimptomàtica no s'etiqueten com pacients d'alt risc pels mètodes convencionals.
2. Una funció de risc basada en els factors de risc cardiovasculars ens permetrà seleccionar als millors candidats per al mesurament de l'ITB en prevenció primària en la població espanyola de 50-79 anys. La seva capacitat predictiva superarà la dels criteris de selecció establerts a les guies de pràctica clínica internacionals.
3. L'ús d'estatines s'associa a una reducció en la incidència de la malaltia cardiovascular i la mortalitat en individus amb MAP asimptomàtica detectada per la mesura d'ITB.

5. OBJECTIUS

1. Determinar la prevalença de ITB $<0,9$ i de MAP asimptomàtica, la seva associació amb factors de risc cardiovascular, i l'impacta que la MAP pot tenir en la identificació d'individus d'alt risc cardiovascular.
2. Desenvolupar i validar una funció de risc per seleccionar els millors candidats per al cribratge de MAP a través de la mesura de l'ITB en prevenció primària en la població espanyola de 50-79 anys d'edat; i comparar la seva capacitat predictiva per identificar els pacients amb MAP en comparació als criteris de selecció de establerts a les guies de pràctica clínica internacionals.
3. Avaluar si l'ús d'estatines s'associa a una reducció en la incidència de la malaltia cardiovascular i la mortalitat en individus amb MAP asimptomàtica detectada per la mesura d'ITB.

6. MÈTODES

6.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica

Disseny i població d'estudi

Aquest estudi transversal poblacional (REGICOR-HERMES) es va dur a terme entre 2005 i 2006 a la província de Girona (~ 600.000 habitants), al nord-est d'Espanya [116].

Es va seleccionar una mostra aleatòria estratificada per edat i sexe, representativa de la població entre 35 i 79 anys. Encara que la grandària de la mostra es va calcular per a un estudi transversal de prevalença dels factors de risc [117], amb una prevalença d'ITB <0.9 del 5,2% per als homes i del 3,9% per les dones, respectivament, la grandària de la mostra ens permet detectar diferències de 12 unitats percentuals (valor de $p < 0,05$) amb una potència del 80% en les comparacions de proporcions de factors de risc (en el cas més advers on la proporció sigui propera al 50%) entre els individus amb ITB baix i normal.

Tots els participants van ser degudament informats i van signar el seu consentiment per participar en l'estudi, que va ser aprovat pel comitè d'ètica local.

Variables

Els exàmens van ser realitzats per infermeres i entrevistadors entrenats usant qüestionaris i mètodes de mesurament estàndard [118].

L'índex de massa corporal (IMC) es va calcular com el pes dividit per l'alçada al quadrat (kg / m^2).

La pressió arterial es va mesurar amb un esfigmomanòmetre oscil·lomètric calibrat (OMRON 705 IT) amb un manegot adaptat al perímetre superior del braç (joves, adults, obesos). Després de cinc minuts de repòs, es van prendre dues

mesures, amb almenys 20 minuts de diferència, i es va registrar el valor inferior. Els participants van ser considerats hipertensos si estaven prèviament diagnosticats per un metge, si estaven en tractament, o si la seva pressió arterial sistòlica (PAS) era ≥ 140 o la pressió arterial diastòlica (PAD) ≥ 90 mmHg. La hipertensió no controlada es va definir quan la PAS o PAD $\geq 140 \geq 90$ mmHg (130 / 80 mmHg en els participants amb diabetis).

Es va extreure una mostra de sang després de 10-14 hores de dejuni, amb > 60 segons de venostasis. La determinació de les concentracions totals de colesterol, HDL-C i triglicèrids van seguir mètodes i control de qualitat estandarditzats [118].

La diabetis es defineix quan estava prèviament diagnosticada per un metge, si estaven en tractament, o si la glucèmia en dejú superava els 125 mg / dl.

Es va calcular el risc a 10 anys de cardiopatia coronària a tots els participants 35-74 anys d'edat sense antecedents de malalties cardiovasculars mitjançant la funció de Framingham-REGICOR adaptada a la població Espanyola i validada en aquesta població [119, 120].

Es va utilitzar un qüestionari estandarditzat per determinar el consum de tabac [118]. Els participants van ser classificats com a fumadors (actual o abandonament inferior a 1 any), exfumadors (si abandonament ≥ 1 any) o mai fumadors. En l'anàlisi multivariant, exfumadors i els no fumadors es van considerar els fumadors no actuals en una variable dicotòmica.

Els antecedents de malaltia cardiovascular (infart de miocardi, angina de pit, o malaltia cerebrovascular) es van considerar quan estaven diagnosticats per un metge.

Es van revisar les històries clíniques d'atenció primària i hospitalària per determinar els antecedents i la història de procediments de revascularització de les extremitats inferiors.

Mesura de l'ITB: Després d'un repòs de 5 minuts, es va mesurar la pressió arterial sistòlica en l'artèria braquial, a l'alçada de la fossa antecubital en tots dos braços, amb un dispositiu Doppler continu (SONICAID 421, Oxford Instruments), sonda de 8 MHz. A continuació es determina la PAS en ambdues extremitats inferiors, tant a l'artèria tibial posterior com a l'artèria pèdia. Es selecciona la major PAS trobada a cada extremitat inferior i es divideix entre la major PAS que hagi resultat entre qualsevol de les dues extremitats superiors. D'aquesta manera s'obtidran dos valors d'ITB, un per a cada extremitat inferior. Es va utilitzar per a l'anàlisi el menor dels dos valors de ITB obtinguts a. Un ITB $<0,9$ en qualsevol de les cames es considera moderat a alt risc cardiovascular [104]; ITB en l'interval de 0,9 a la 1.39 es van considerar normals; Els individus amb valors d'ITB $> 1,39$ van ser exclosos de l'avaluació donat que la possible influència de la rigidesa de la paret arterial feia impossible descartar l'obstrucció arterial [64, 121]. Els realitzadors de la prova van ser meticulosament entrenats per un cirurgià vascular d'alt nivell. Es va analitzar la validesa de les mesures independents, es va avaluar el rendiment de l'operador i es va trobar baixa variabilitat inter i intra-operador, amb un coeficient de correlació intraclasse de 0,92 i 0,94, respectivament.

La claudicació intermitent es va avaluar mitjançant el qüestionari d'Edimburg [122].

La MAP es va considerar asimptomàtica quan ITB $<0,9$ i el qüestionari d'Edimburg no va mostrar claudicació intermitent. La MAP es va considerar

simptomàtica quan els pacients amb ITB <0.9 presentaven un resultat definitiu o atípic en el qüestionari d'Edimburg.

Anàlisis estadístiques

La prevalença es va presentar per sexe i ha estat estandarditzada per edat d'acord a la distribució de la població mundial estàndard [123]. Les variables contínues es presenten com a mitjana i desviació estàndard o mediana i rang interquartílic quan la seva distribució diferia de la normalitat. Es va utilitzar la prova t d'Student i de Kruskal-Wallis per a determinar diferències en les variables contínues amb una distribució normal i no normal respectivament. Es va utilitzar la prova de Chi quadrat per les variables categòriques. Es van calcular odds ratio (OR) ajustades de ITB $<0,9$ mitjançant un model logístic ajustat per variables que van mostrar diferències significatives ($p < 0,05$) en l'anàlisi univariant: demogràfiques, comorbiditat, variables clíniques i de gravetat. Les variables importants basades en el criteri clínic, com l'edat, el sexe o la diabetis, també es van incloure com a possibles factors de confusió. Es va utilitzar el paquet estadístic R per a realitzar les anàlisis estadístiques (R Development Core Team (2011). URL <http://www.R-project.org>)

6.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica

Disseny i població d'estudi

A) Amb l'objectiu de derivar la funció de risc de MAP (*REGICOR and Artper Score for aNkle brachial index screening* (REASON)) es va utilitzar les dades de l'estudi REGICOR-HERMES [117], prèviament descrit en l'apartat de mètodes per l'objectiu anterior.

B) La validació del model: l'estudi ARTPER

La validació del model es va portar a terme utilitzant dades d'un estudi transversal, multicèntric realitzat en 24 centres de salut (aproximadament 600.000 habitants) dins de l'àrea metropolitana de Barcelona [124] que recull una mostra representativa de la població de 50 a 79 anys.

En ambdós estudis es va seguir la mateixa metodologia de recollida de dades, que s'ha definit en l'apartat anterior. Les anàlisis per derivar i validar la funció es van portar a terme en la població de 50 a 79 anys i es van excloure els individus amb antecedents de malaltia vascular i aquells que varen presentar un ITB \geq 1.4

Grandària de la mostra

La grandària de la mostra en el conjunt de dades per la derivació, també va proporcionar una potència estadística del 80% per detectar com estadísticament significativa (valor de $p < 0.05$) un odds ratio de 1,5 per a un factor que està present en el 40% dels participants amb ITB normal, suposant que la prevalença ITB < 0.9 és d'aproximadament 6% [124].

La grandària de la mostra en el conjunt de dades per la validació va donar les nostres proves el 80% de potència per detectar com estadísticament significativa (valor de $p < 0.05$) una diferència de 8 unitats percentuals entre la proporció d'ITB < 0.9 esperada i observada en la situació més desfavorable. Aquestes estimacions impliquen una mostra mínima d' 400 individus per grup de validació de risc estratificat, el que permet dividir la mostra en 8 grups per a les proves de Hosmer-Lemeshow de bondat de l'ajust.

Anàlisis estadístiques

Derivació del model REASON.

Per a l'anàlisi univariant es va utilitzar la prova de Chi-quadrat de Pearson per a les variables categòriques i la prova T de Student per a dades independents per a les

variables contínues, amb una distribució normal. Les variables contínues que no seguien una distribució normal es van analitzar mitjançant el test U de Mann-Whitney. A continuació es va utilitzar regressió logística per a derivar un model per predir ITB <0,9. Els coeficients de regressió es van calcular per a les variables que van mostrar diferències significatives ($p < 0,05$) en l'anàlisi univariant. Les variables clíniques importants, com ara l'edat, el sexe o la diabetis, també es van incloure com a possibles factors de confusió.

Validació del model REASON

La precisió i la fiabilitat de la capacitat de classificació del model es va avaluar de la següent manera:

1. Els coeficients estimats pel model de regressió que millor es va ajustar a les dades de validació (millor model de regressió) es van comparar amb els de la funció derivada original mitjançant un test de Z-score.
2. Una prova de calibratge va avaluar la precisió de la funció REASON comparant el risc estimat amb la taxa d'esdeveniments observats en els 8 grups de risc. Es va utilitzar la prova de Hosmer-Lemeshow de bondat de l'ajust per calcular un valor de χ^2 ; Es van considerar valors de $\chi^2 < 12,59$ per indicar un ajust substancial per als 8 grups (que corresponen a un valor de $p > 0,05$).
3. La capacitat de discriminació de la nova funció REASON es va analitzar comparant l'àrea sota la corba obtinguda per les característiques d'operador receptor (ROC) de la funció REASON i l' obtinguda pel millor model de regressió d'ITB <0,9 ajustat a les dades de validació de l'estudi.

Es va fer la comparació de la capacitat predictiva entre la funció REASON i les actuals directrius de l'Inter-Society Consensus (ISC).

Les directrius de l'Inter-Society Consensus pel maneig de la MAP [17] recomanen el cribratge de MAP amb ITB a tots els subjectes asimptomàtics de 50-69 anys amb diabetis o història de tabaquisme, tots els pacients majors de 70 anys i les persones amb un risc cardiovascular a 10 anys entre 10% i 20%.

Es va determinar un punt de tall en la puntuació REASON que tingués la mateixa sensibilitat que l' amb els criteris internacionals del consens inter-societats i es va comparar la resta de característiques de predicció de la prova: especificitat, valors predictius, quocients de versemblança, el nombre de persones necessàries per diagnosticar un participant (NCD), i la proporció dels participants de la població que seran candidats a cribratge.

L'anàlisi estadística es va realitzar amb el paquet estadístic R (R Fundació per a la Computació d'Estadística, Viena, Àustria; versió 2.0).

6.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica

Font de dades

El Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) va ser creat per l' Institut Català de la Salut i l' d'Investigació d'Atenció Primària Jordi Gol. Aquesta base de dades anònima conté informació clínica estandarditzada de més de 5 milions de pacients atesos pels 3.414 metges generals en els 274 centres d'atenció primària que gestiona l' Català de la Salut. Això suposa, aproximadament, el 80% de la població Catalana o el 10% de la població espanyola [125]. Els registres inclouen dades demogràfiques, diagnòstics clínics codificats per la Classificació Internacional de Malalties, desena revisió (CIM-10), informació sobre les derivacions i sobre les altes hospitalàries (CIM-9), proves de laboratori i tractaments (receptes de medicaments i fàrmacs facturats a qualsevol oficina de farmàcia) . Tots els metges segueixen els mateixos protocols clínics per al

registre de dades, i la integritat i continuïtat de les dades són avaluades externament. Un subconjunt dels registres dels metges que superen els estàndards de qualitat de les dades predefinitos [126] constitueixen SIDIAP^Q, que proporciona dades anònimes d' 2 milions de pacients, assignats a 1365 metges, amb un rendiment de gairebé 14 milions de persones-anys de dades clíniques per al període de 2005 fins al 2013. La qualitat de les dades de SIDIAP i la seva representativitat de la població de Catalunya en termes de cobertura geogràfica, distribució d'edat i sexe s'ha documentat anteriorment [125], i de manera específica per a les malalties cardiovasculars i els factors de risc CV [127]. El projecte va ser aprovat pel comitè d'ètica local.

Disseny i població d'estudi

Es va portar a terme un estudi de cohorts retrospectives. Es van incloure en l'estudi tots els pacients entre 35 i 85 anys amb una mesura d'ITB registrada a SIDIAP^Q entre abril de 2006 i desembre de 2011. El seguiment va durar fins a desembre de 2013, garantint almenys dos anys per a cada participant. Es va utilitzar un ITB de 0,95 o menys, en lloc de 0,90, per identificar individus amb MAP asimptomàtica, seguint el mateix criteri que en un assaig clínic previ amb aspirina [128] ja que els individus amb un ITB entre 0,91 i 0,95 es poden considerar en situació de risc cardiovascular elevat [14]. Aquesta elecció es va fer a causa que el punt de tall de 0,95 cobria una proporció més gran de la població [124], i el risc és clarament superior que els pacients amb ITB normal (entre 1 i 1,1) [4]. Tot i que una proporció dels participants amb ITB > 1,4 (6,5% dels que tenen un mesurament d'ITB) podria presentar obstrucció arterial, aquests van ser exclosos de l'anàlisi donat que no es podia descartar o confirmar el diagnòstic.

Totes les mesures d'ITB es van realitzar a la pràctica clínica habitual i pels metges assignats als pacients a cada centre d'atenció primària. Per als pacients amb més

d'una mesura d'ITB, l'anàlisi considera la primera que es va realitzar. Els criteris d'exclusió van ser qualsevol història prèvia de MAP simptomàtica, malaltia coronària (MC), accident cerebrovascular, o procediments de revascularització. Per excloure els casos de MAP simptomàtica es van eliminar tots els casos de: i) els pacients amb qualsevol tipus de diagnòstic d'atenció primària o l'alta hospitalària amb codi que suggerís PAD clínicament reconeguda; ii) els pacients amb qualsevol símptoma de claudicació intermitent - detectada mitjançant una revisió exhaustiva de la informació no codificada (notes de text lliure del metge d'AP) -; iii) els pacients que havien rebut qualsevol medicament relacionat amb la claudicació intermitent (cilostazol, pentoxifilina, buflomedil, naftidrofurilo); i iv) els pacients amb un ITB <0,4, fins i tot en absència de qualsevol símptoma suggestiu.

Mesura de l'exposició

Per evitar el biaix de supervivència i el biaix de mesura de les covariables, es va realitzar un disseny de "nous usuaris", en comptes d'utilitzar els usuaris d'estatines prevalents [129]. Els nous usuaris es van definir com els individus que reben estatines (és a dir, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina o rosuvastatina) per primera vegada o després d'una pausa d' almenys 6 mesos. La data d'aquesta nova prescripció d'estatines es va considerar la data índex. En l'anàlisi descriptiu, es van classificar l'exposició a les estatines d'acord a la capacitat de reducció del colesterol, de la següent manera: baixa, <30%; moderada, 30 al 40%; alta, 40 a 50%, i molt alta, > 50% [130].

Seguiment i Resultats

Els resultats principals en el seguiment van ser la mortalitat total i esdeveniment cardiovascular (ECV), un compost de MC "dura" (infart de miocardi, revascularització cardíaca o mort coronària) i els accidents cerebrovasculars (ictus isquèmic mortal i

no mortal). També es va considerar l'angina i la malaltia coronària (un compost de l'angina i infart de miocardi i revascularització) com a resultats secundaris. Es va realitzar seguiment a cada pacient fins al primer ECV o mort o fins a la data de transferència fora de SIDIAP^Q, i per a la resta de casos es van censurar al final de l'estudi amb data 31 de desembre del 2013.

Efectes adversos

La toxicitat hepàtica i la miopatia es van considerar atribuïbles a les estatines si es van produir dins dels primers 12 mesos des de l'inici del tractament. L'aparició de diabetis, càncer i accident cerebrovascular hemorràgic es consideren més probable que estigui associat amb l'ús a llarg termini i, per tant atribuïble a les estatines si el diagnòstic es va produir després d'un any [131].

Extracció de dades en relació amb possibles factors de confusió.

Es van explorar les variables associades amb la prescripció d'estatines per determinar variables candidates per a la puntuació de propensió al tractament amb estatines. A continuació es van obtenir de SIDIAP^Q: edat, sexe, pressió arterial sistòlica i diastòlica, IMC, factors de risc vascular (diabetis mellitus, la hipertensió, hipercolesterolèmia, tabaquisme, consum d'alcohol), altres comorbiditats a l'inici de l'estudi (fibril·lació auricular, lupus, artritis, asma, malaltia pulmonar obstructiva crònica, hipotiroïdisme, depressió, càncer), altres medicaments (altres hipolipemians, diürètics, betablocadors, antagonistes del calci, inhibidors de l'ECA, antidiabètics, antidepressius, ansiolítics, fàrmacs antiinflamatoris, aspirina, corticosteroides orals), i proves de laboratori (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicèrids, glucosa, hemoglobina glicosilada, filtrat glomerular). A cada participant, també se li va assignar la variable de la puntuació de qualitat de la

pràctica clínica del metge de capçalera al que està assignat (que es correspon al grau d'assoliment dels objectius de control clínic dels pacients) i el valor d'un índex de privació socioeconòmic (índex de MEDEA) [132]. El risc de MC es va calcular utilitzant l'equació de Framingham-REGICOR adaptada a la població espanyola, degudament validada [120].

Anàlisis estadístiques

Les variables categòriques es presenten com a percentatges i les variables contínues, com a mitjana (desviació estàndard) o mediana (1er -3r quartil). Es van calcular els intervals de confiança del 95%.

La validesa de les mesures d'ITB es va avaluar mitjançant el càlcul del coeficient de correlació intraclasse de la mesura d'ITB a SIDIAP^Q amb la registrada en els 134 pacients que també havien participat en un estudi epidemiològic local que utilitza mètodes de mesura estandarditzats [117].

Per substituir els valors perduts de colesterol total, HDL-colesterol, triglicèrids, glucosa, pressió arterial sistòlica i diastòlica, IMC i l'índex de privació socioeconòmic MEDEA es va fer servir un mètode de imputació múltiple utilitzant equacions en cadena (MICE) amb 10 bases de dades [133].

Degut a que l'assignació de tractaments no va ser aleatòria, es va utilitzar un model logístic basat en les covariables confusores per calcular una puntuació de propensió al tractament amb estatines. Es va realitzar un procés d'aparellament entre nous usuaris i no usuaris basat en la puntuació de propensió (per evitar la confusió pel biaix d'indicació) i la data índex (per evitar el biaix de supervivència [134]). L'adequació de l'aparellament es va avaluar mitjançant l'estimació de les diferències estandarditzades de totes les variables rellevants entre els nous usuaris i els no usuaris d'estatines un cop aparellats.

Es van estimar els quocients de riscos de l'exposició d'estatines per a les variables resultat mitjançant models de regressió de riscos proporcionals de Cox. Prèviament es va comprovar la hipòtesi de la proporcionalitat dels riscos. De manera addicional, els models es van ajustar per variables rellevants (factors de risc cardiovascular) per evitar confusió residual. Es van calcular les reduccions de risc absolut i el número de pacients necessaris a tractar (NNT) per evitar un esdeveniment. També es va realitzar una anàlisi de sensibilitat tenint en compte l'exposició a les estatines com a covariable/ variable canviant en el temps. Es va utilitzar el paquet estadístic R per a realitzar les anàlisis estadístiques [135-136].

7. RESULTATS

7.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica

A partir d'una mostra poblacional seleccionada aleatòriament de 8.485 subjectes elegibles entre 35 i 79 anys, 6.262 (73,8%) van accedir a participar-hi. La taxa de resposta no va variar substancialment entre grups d'edat i sexe. Per tant, és raonable suposar que l'estudi té una elevada representativitat.

L'anàlisi va incloure 2.903 homes i 3.269 dones (n = 6.172); es van excloure 78 participants amb ITB > 1,39, (per possible rigidesa de la paret arterial), i 12 participants sense mesura d'ITB.

La Taula 1 mostra les característiques dels participants i la comparació de la presència de factors de risc cardiovascular per sexe en la mostra total de la població 35-79 anys.

Taula 1: Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular per sexe en la mostra poblacional de 35-79 anys a Girona, Espanya.

	Homes	Dones	p-valor
N	2903	3269	
Edat*	56.6 (12.3)	55.9 (12.3)	0.029
Hipertensió	50.6%	41.1%	<0.001
Diabetis	18.6%	11.9%	<0.001
Consum de Tabac			
Fumador actual	29.6%	15.9%	<0.001
Ex-fumador	41.2%	12.8%	<0.001
Mai fumador (%)	29.1%	71.3%	<0.001
Pressió arterial sistòlica*	131 (18)	12 (21)	<0.001
Pressió arterial diastòlica*	80 (10)	77 (10)	<0.001
Hipertensió mal controlada	36.4%	26.7%	<0.001
Colesterol Total *	209 (40)	213 (43)	<0.001
HDL Colesterol*	47 (12)	57 (14)	<0.001
LDL Colesterol*	136 (36)	135 (37)	0.103
Triglicèrids**	104 (78-144)	86 (64-120)	<0.001
Índex de massa corporal*	27.8 (3.8)	27.0(5.1)	<0.001
Risc CV a 10 anys <10%***	87.6%	98.4%	<0.001
Antecedent de revascularització arterial a les extremitats inferiors	0.34%	0.00%	0.001
Qualsevol malaltia CV	8.32%	4.02%	<0.001
ITB<0.9	5.17%	3.88%	0.015
ITB<0.9 i Edinburgh definitiu o atípic	1.17%	0.12%	<0.001
ITB<0.9 i Edinburgh normal	3.92%	3.74%	0.712

*mitjana (Desviació Estàndard). **mediana (1^{er} quartil-3^r quartil). ***Calculat en participants sense malaltia cardiovascular de 35-74 anys. CV: cardiovascular. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat. Edinburgh: qüestionari de claudicació intermitent d'Edinburgh.

Les Taules 2 i 3 mostren la prevalença de ITB <0.9 amb MAP simptomàtica i asimptomàtica per a cada sexe i grups d'edat. En 277 participants es va trobar un ITB <0.9 (4,5%; IC del 95%: 4,0% -5,0%), 150 homes (5,2%; IC del 95%: 4,4% -6,0%) i 127 dones (3,9%; IC del 95%: 3,2% -4,6%). Només el 0,62% (IC del 95%: 0,44% - 0,84%) de la població va presentar un ITB<0.9 amb claudicació intermitent segons el

qüestionari d'Edimburg, un 13.7% (IC del 95%: 9,9% -18,3%) de tots els participants amb ITB <0.9. La prevalença de ITB <0,9 estandarditzada per edat va ser de 4,23% (IC del 95%: 3,57-4,89) en homes i 3,75% (IC del 95%: 3,10-4,41) en les dones.

La prevalença augmenta amb l'edat i va ser més elevada en els participants de 75-79 anys d'edat (14.1%, IC del 95%: 11,3% -17,3%). La prevalença de ITB <0.9 en aquells individus de 75-79 anys d'edat sense malaltia vascular coneguda va ser del 11,9% (IC del 95%: 9,1% -15,3%).

Taula 2: Prevalença d'Índex turmell-braç inferior a 0.9 per grups d'edat en homes.

Grups d'edat	Homes		
	d/n	ITB <0,9	IC 95%
35-44 anys	7/607	1.2%	(0.5%; 2.4%)
45-54 anys	8/709	1.1%	(0.5%; 2.2%)
55-64 anys	27/719	3.8%	(2.5%; 5.4%)
65-74 anys	60/599	10.0%	(7.7%; 12.7%)
75-79 anys	48/269	17.8%	(13.5%; 23.0%)
Tots	150/2903	5.2%	(4.4%; 6.0%)
Tots, estandarditzat per edat segons la població mundial	150/2903	4.2%	(3.6%; 4.9%)
ITB<0.9 i Edinburgh definitiu o atípic	34/2903	1.2%	(0.8%; 1.6%)
ITB<0.9 i Edinburgh normal	116/2903	4.0%	(3.3%; 4.8%)

d: diagnosticat ITB<0.9; n: número de participants; ITB: índex turmell-braç; IC: Interval de confiança

Taula 3: Prevalença d'Índex turmell-braç inferior a 0.9 per grups d'edat en dones.

Grups d'edat	d/n	Dones	
		ITB <0,9	IC 95%
35-44 anys	25/730	3.4%	(2.2%; 5.0%)
45-54 anys	18/841	2.1%	(1.3%; 3.4%)
55-64 anys	24/768	3.1%	(2.0%; 4.6%)
65-74 anys	30/646	4.6%	(3.2%; 6.6%)
75-79 anys	30/284	10.6%	(7.2%; 14.7%)
Tots	127/3269	3.9%	(3.2%; 4.6%)
Tots, estandarditzat per edat segons la població mundial	127/3269	3.8%	(3.1%; 4.4%)
ITB<0.9 i Edinburgh definitiu o atípic	4/3269	0.1%	(0.0%; 0.3%)
ITB<0.9 i Edinburgh normal	123/3269	3.8%	(3.1%; 4.5%)

d: diagnosticat ITB<0.9; n: número de participants; ITB: índex turmell-braç; IC: Interval de confiança

Els participants amb ITB alterat tenien més edat i presentaven més diabetis, i hipertensió. En els homes, amb major percentatge de fumadors. També van presentar amb més freqüència infart de miocardi, angina de pit i accident vascular cerebral. A les taules 4 i 5 es comparen els factors de risc cardiovascular en persones amb i sense ITB <0.9, per sexe.

Taula 4: Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en homes de 35-79 anys.

	Homes		
	ITB<0.9	ITB≥0.9	P
N	150	2753	
Edat*	68.2 (10.0)	56.0 (12.1)	<0.001
Hipertensió	72.0%	49.5%	<0.001
Diabetis	28.7%	18.0%	0.001
Consum de Tabac			
Fumador actual	31.3%	29.5%	<0.001
Ex-fumador	57.3%	40.4%	<0.001
Mai fumador (%)	11.3%	30.1%	<0.001
Pressió arterial sistòlica*	139 (19)	130 (18)	<0.001
Pressió arterial diastòlica*	78 (11)	81 (10)	0.009
Hipertensió mal controlada	58.0%	35.2%	<0.001
Colesterol Total *	202 (43.5)	209(39.8)	0.035
HDL Colesterol*	47 (14)	47 (12)	0.679
LDL Colesterol*	128 (37)	137 (36)	0.003
Triglicèrids**	107 (80-142)	103 (78-144)	0.520
Índex de massa corporal*	27.7 (3.8)	27.8 (3.8)	0.962
Risc CV a 10 anys <10%***	65.3%	88.3%	<0.001
Qualsevol malaltia CV	26.8%	7.32%	<0.001
Edinburgh definitiu o atípic	22.7%	3.49%	<0.001

*mitjana (Desviació Estàndard). **mediana (1er quartil-3r quartil). ***Calculat en participants sense malaltia cardiovascular de 35-74 anys. CV: cardiovascular. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat. Edinburgh: qüestionari de claudicació intermitent d'Edinburgh.

Taula 5: Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en dones de 35-79 anys.

	Dones		p
	ITB<0.9	ITB≥0.9	
N	127	3142	
Edat*	61.0 (14.0)	55.7 (12.2)	<0.001
Hipertensió	58.3%	40.4%	<0.001
Diabetis	22.8%	11.5%	<0.001
Consum de Tabac			
Fumador actual	16.0%	15.9%	0.154
Ex-fumador	7.20%	13.0%	0.154
Mai fumador (%)	76.8%	71.1%	0.154
Pressió arterial sistòlica*	137 (27)	124 (20)	<0.001
Pressió arterial diastòlica*	79 (11)	77 (10)	0.057
Hipertensió mal controlada	45.7%	25.9%	<0.001
Colesterol Total *	216 (49)	213 (43)	0.423
HDL Colesterol*	57 (17)	57 (14)	0.782
LDL Colesterol*	132 (37)	135 (37)	0.442
Triglicèrids**	91 (71-123)	86 (64-120)	0.194
Índex de massa corporal*	26.5 (5.0)	27.0(5.1)	0.293
Risc CV a 10 anys <10%***	96.5%	98.4%	0.163
Qualsevol malaltia CV	16.5%	3.51%	<0.001
Edinburgh definitiu o atípic	3.15%	3.34%	1.000

*mitjana (Desviació Estàndard). **mediana (1er quartil-3r quartil). ***Calculat en participants sense malaltia cardiovascular de 35-74 anys. CV: cardiovascular. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat. Edinburgh: qüestionari de claudicació intermitent d'Edinburgh.

En l'anàlisi multivariant, la presència d'ITB <0,9 es va associar de forma independent i positivament en la població d'estudi amb l'edat, el consum actual de tabac, les malalties cardiovasculars, la hipertensió mal controlada, i també amb la presència de claudicació intermitent en els homes i en les dones la diabetis (Taula 6).

Taula 6: Odds ratios ajustats i interval de confiança del 95% pels factors associats a la presència d'un índex turmell-braç <0.9 en participants de 35-79 anys.

Homes			
Variable	Odds ratio	IC 95%	
Edat (1 any)	1.09	1.07	1.11
Fumador actual	2.14	1.43	3.21
Malaltia cardiovascular	2.13	1.38	3.28
Edinburgh definitiu o atípic	5.22	3.25	8.38
Hipertensió mal controlada	1.52	1.06	2.19
Dones			
Variable	Odds ratio	IC 95%	
Edat (1 any)	1.02	1.01	1.04
Fumador actual	1.89	1.10	3.24
Malaltia cardiovascular	3.26	1.88	5.68
Diabetis	1.59	1.00	2.51
Hipertensió mal controlada	1.74	1.16	2.61

IC: Interval de confiança. Edinburgh: qüestionari de claudicació intermitent d'Edinburgh.

Dels 6.172 individus inclosos, es va calcular el risc a 10 anys de cardiopatia coronària en els 5.228 participants de 35-74 anys d'edat i lliures de malaltia cardiovascular (condicions d'ús necessari de les funcions de risc de Framingham). La mitjana de risc de cardiopatia coronària a 10 anys en el subgrup de 161 pacients amb ITB <0.9 va ser del 9,2% en els homes i 3,0% en dones. Només un 1,9% (IC del 95%: 0,4% -5,3%) dels participants amb ITB <0.9 va presentar un risc de cardiopatia coronària a 10 anys $\geq 20\%$; en el 16,8% (IC del 95%: 11,4% -23,5%) va ser $\geq 10\%$ (Figura 3). La mesura d'ITB i el risc de malaltia coronària a 10 anys van presentar una correlació

significativa i inversa en els participants de 35-74 anys d'edat sense malaltia cardiovascular, la correlació de Spearman va ser modesta: -0.15 ($p < 0,001$) en els homes i -0.11 ($p < 0,001$) en les dones. Entre els participants amb ITB $< 0,9$, aquest coeficient va augmentar a -0.37.

La combinació de l'estimació del risc de cardiopatia coronària amb la mesura d'ITB va canviar la proporció de participants de 35-74 anys amb risc moderat o alt ($\geq 10\%$ a 10 anys) del 6,1%, (IC del 95%: 5,5% -6,8%) al 8,7% (95 % IC: 7,9% -9,5%), un canvi de l'11,4% al 13,5% en homes i del 1,6% al 4,6% en les dones.

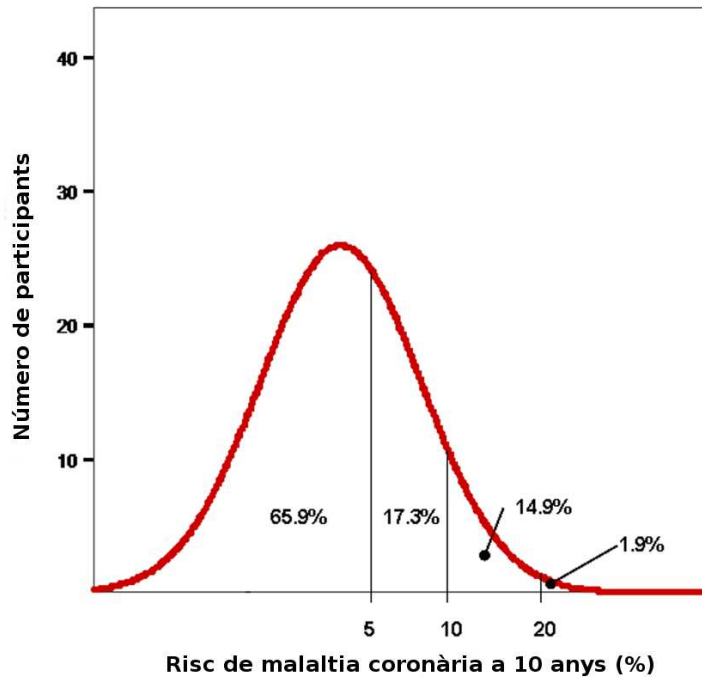


Figura 3. Distribució del risc coronari a 10 anys en els participants de 35 a 74 anys sense malaltia cardiovascular i amb índex turmell-braç $< 0,9$.

7.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica

Les característiques dels participants en la línia basal i la freqüència de factors de risc cardiovascular es resumeixen a la Taula 7. La proporció d'individus amb ITB $< 0,9$ va ser més gran en el conjunt de dades de validació (7,0%; 230 participants, 149

homes i 81 dones) que en la cohort de derivació (5,8%; 235 participants , 139 homes i 96 dones), $p = 0,037$.

Taula 7. Comparació de les característiques i la presència de factors de risc cardiovascular entre individus de l'estudi de derivació i de l'estudi de validació.

	Derivació N= 4046	Validació N= 3285	p-valor
Sexe (dones)	52.0%	55.0%	0.012
Edat *	63.4 (8.59)	63.5 (7.59)	0.602
Hipertensió	59.0%	69.2%	<0.001
Diabetis	19.9%	23.4%	<0.001
Consum de Tabac			
Fumador actual	57.0%	55.2%	0.012
Ex-fumador	27.2%	26.3%	0.012
Mai fumador (%)	15.8%	18.4%	0.012
Pressió arterial sistòlica*	133 (19.7)	138 (18.1)	<0.001
Pressió arterial diastòlica*	80.0 (10.2)	80.7 (9.74)	0.003
Pressió de pols *	53.3 (16.3)	57.4 (14.3)	<0.001
Glucosa†	96.0 (88.0-107)	98.0 (90.0-110)	<0.001
Colesterol Total *	215 (41.6)	217 (38.7)	0.203
HDL Colesterol*	52.6 (14.3)	55.8 (14.4)	<0.001
LDL Colesterol*	139 (36.1)	136 (33.8)	<0.001
Triglicèrids**	101 (76.0-136)	109 (81.0-151)	<0.001
Índex de massa corporal*	28.1 (4.45)	29.0 (4.65)	<0.001
Risc CV a 10 anys >10%‡	10.7%	11.0%	0.364
Índex turmell-braç<0.9	5.81%	7.00%	0.037

* mitjana (Desviació Estàndard). † mediana (1er quartil-3r quartil). ‡Calculat en participants sense malaltia cardiovascular de 35-74 anys. CV: cardiovascular. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat.

Els resultats de l'anàlisi univariant per a tots els predictors potencials d'ITB<0.9 es mostren a la Taula 8. Els participants amb ITB<0.9 van ser de més edat, amb més freqüència homes, fumadors, diabètics i hipertensos, que els participants amb ITB≥0.9.

Taula 8. Comparació de la presència de factors de risc cardiovascular entre individus amb i sense índex turmell-braç<0.9 en l'estudi de derivació.

	ITB≥0.9	ITB<0.9	
	N= 3811	N= 235	p-valor
Sexe (femení)	52.7%	40.9%	<0.001
Edat*	63.1 (8.49)	69.1 (8.19)	<0.001
Hipertensió	58.1%	73.2%	<0.001
Diabetis	19.3%	28.9%	<0.001
Consum de Tabac			
Fumador actual	58.0%	40.8%	<0.001
Ex-fumador	26.6%	37.3%	<0.001
Mai fumador (%)	15.4%	21.9%	<0.001
Pressió arterial sistòlica*	133 (19.5)	142 (21.0)	<0.001
Pressió arterial diastòlica*	80.1 (10.2)	78.7 (10.5)	0.044
Pressió del pols (*)	52.7 (16.0)	62.9 (18.3)	<0.001
Glucosa†	96.0 (87.0-107)	98.0 (89.0-115)	0.012
Colesterol Total *	216 (41.1)	210 (47.6)	0.03
HDL Colesterol*	52.7 (14.1)	51.5 (16.5)	0.213
LDL Colesterol*	139 (36.0)	131 (37.7)	0.001
Triglicèrids**	100 (75.0-136)	103 (78.0-136)	0.381
Índex de massa corporal*	28.1 (4.45)	27.6 (4.34)	0.127
Risc CV a 10 anys >10%‡	10.0%	24.4%	<0.001

* mitjana (Desviació Estàndard). † mediana (1er quartil-3r quartil). ‡Calculat en participants sense malaltia cardiovascular de 35-74 anys. CV: cardiovascular. HDL: lipoproteïnes d'alta densitat. LDL: lipoproteïnes de baixa densitat.

El model multivariant es mostra a la Taula 9. El millor model de regressió logística per predir ITB <0.9 va incloure: l'edat, el sexe (femení), el tabaquisme, la pressió del pols i la diabetis. Els valors beta corresponents per a cada factor es descriuen a la Taula 9.

Taula 9. Odds ratio (OR), interval de confiança del 95% i p-valor pels factors associats a la presència d'un índex turmell-braç<0.9 del model desenvolupat en l'estudi de derivació.

	OR (CI 95%)	Beta	p-valor
Sexe (dones)	1.14 (0.79-1.65)	0.134	0.479
Edat	1.08 (1.06-1.10)	0.075	<0.001
Mai fumador	Ref.	Ref.	Ref.
Ex-fumador	2.26 (1.51-3.36)	0.814	<0.001
Fumador actiu	3.54 (2.27-5.51)	1.264	<0.001
Pressió de pols	1.02 (1.01-1.03)	0.020	<0.001
Diabetis	1.21 (0.89-1.65)	0.193	0.220
Constant		-9.493	

La validació del model

Els participants de l'estudi de validació es van dividir en 8 grups iguals segons a la distribució dels valors de probabilitat de REASON (és a dir: <1,7; 1,7-2,5; 2,6-3,3; 3,4 a 4,5; 4,6 a 6,2; 6,3 a 8,4; 8,5 a 12,5> 12,5). En general, la proporció d'ITB<0.9 observada no va diferir de la predita per REASON en els 8 grups de risc previst en el conjunt de dades de validació (Figura 4).

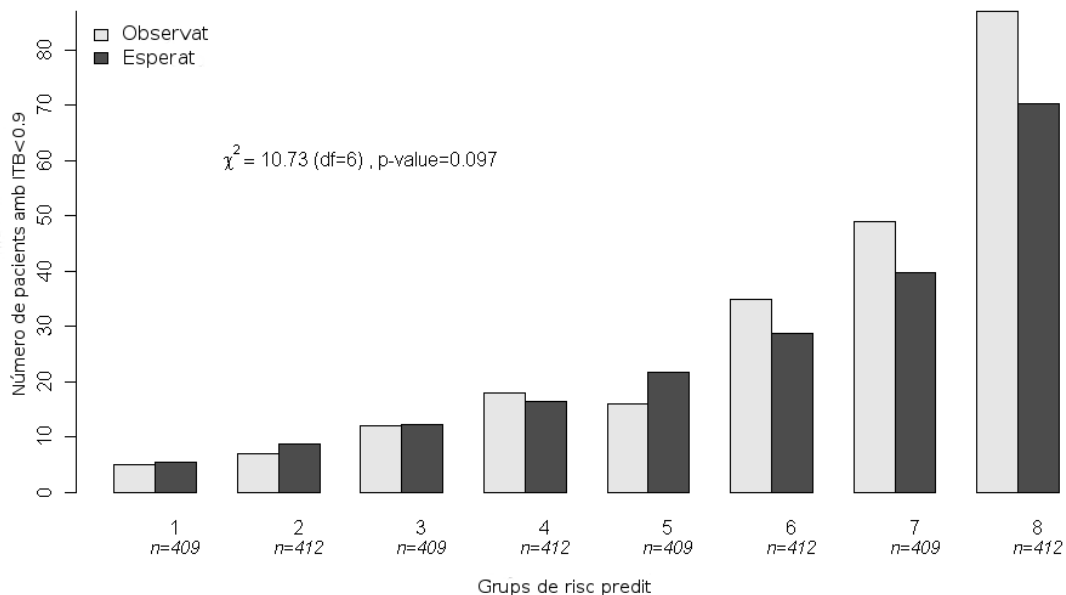


Figura 4. Comparació (test de bondat de l'ajust de χ^2 amb intervals de confiança del 95%) de la proporció d'individus amb ITB<0.9 observada amb l'esperada segons REASON en vuit grups segons la probabilitat de tenir un ITB<0.9 predita per el test de pre-cibratge de REASON. ITB: Índex Turmell Braç

Amb les dades de l'estudi de validació es va derivar el millor model de regressió possible per estimar els coeficients per a cada factor de risc. Cap d'aquests coeficients diferia significativament dels coeficients de la funció de REASON (taula 10).

Taula 10. Estimadors dels coeficients per cada variable inclosa a REASON i en el millor model de regressió possible en el conjunt de dades de validació.

	Estudi de derivació		Estudi de validació		
	Coefficient	DE*	Coefficient	DE*	p-valor
-constant-	-9.493	0.6	-9.601	0.7	0.916
Sexe (dones)	0.134	0.1	-0.107	0.2	0.384
Edat	0.075	0.1	0.074	0.0	0.918
Mai fumador (%)					
Ex-fumador	0.814	0.2	0.750	0.2	0.833
Fumador actual	1.264	0.2	1.388	0.2	0.699
Pressió del pols	0.020	0.0	0.025	0.0	0.443
Diabetis	0.193	0.1	0.526	0.1	0.125

*DE: Desviació estàndard del coeficient.

L'àrea sota la corba ROC obtinguda amb el millor model de regressió ajustat en el conjunt de dades de validació (AUC: 0,76; IC del 95%: 0,72-0,79) va ser similar a la del model REASON (AUC: 0,76; IC del 95%:, 0.73-0.79) (Figura 5).

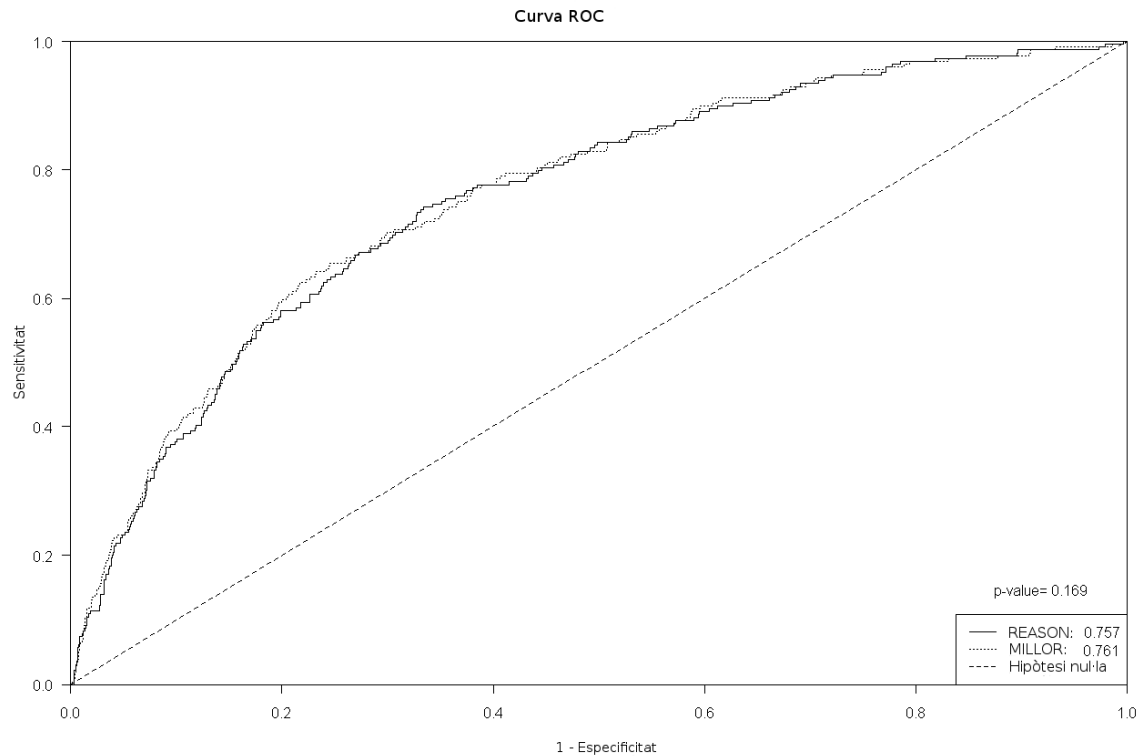


Figura 5. Comparació de l'àrea sota la corba ROC obtinguda amb el millor model de regressió ajustat en el conjunt de dades de validació l'àrea sota la corba ROC obtinguda amb el model REASON.

REASON: REGicor and Artper Score fOr aNkle brachial index screening.

MILLOR: millor model de regressió explicatiu de ITB<0.9 ajustat en el conjunt de dades de validació

ROC: Receiver operator characteristics

La Figura 6 mostra la sensibilitat, l'especificitat i la proporció de candidats per a la detecció d'ITB<0.9 en la població en funció dels valors de REASON.

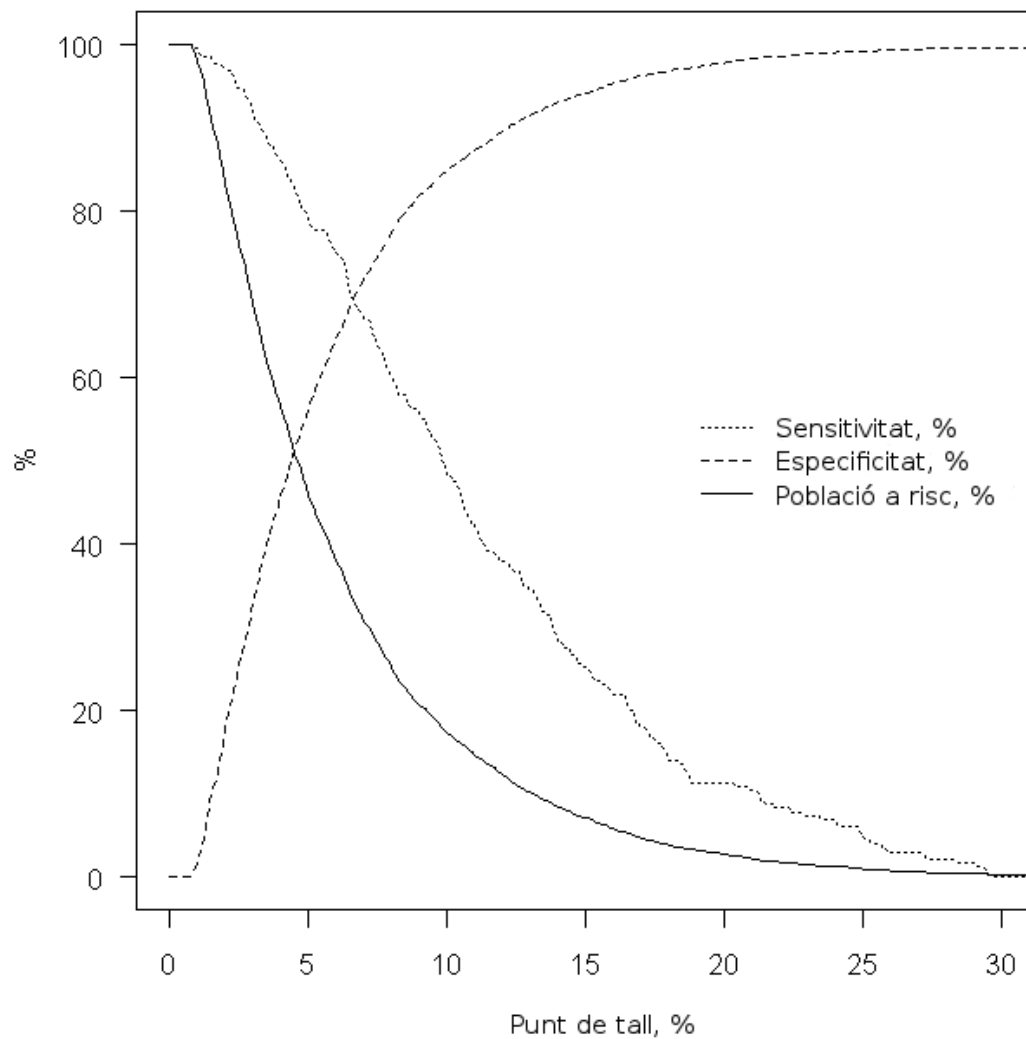


Figura 6. Sensibilitat, especificitat i proporció de candidats per a la detecció d'ITB<0.9 en la població en funció dels punts de tall de REASON

Capacitat de predicció del model REASON en comparació als criteris del consens internacional pel cribratge de MAP asimptomàtica.

Un valor de REASON de 4.1 o més, va presentar la mateixa sensibilitat i una millor especificitat i raó de versemblança positiva de les directrius del consens Inter-Societats. Això implica la necessitat d'un menor nombre de pacients examinats per assolir un diagnòstic positiu de ITB <0,9 i una menor proporció de la població que s'haurà de cribrar amb la mesura d'ITB (Taula 11).

Taula 11. Matriu de classificació del test de pre-cribratge de REASON comparat amb els criteris del Consens Inter-Societats per a detectar individus asimptomàtics amb ITB<0.9.

	Criteris del Consens Inter-Societats	REASON amb probabilitat ≥ 4.1
Tots		
Sensitivitat	85.2% (80.0-89.5)	85.2% (79.9-89.5)
Especificitat	38.3% (36.6-40.1)	47.2% (45.5-49.0)
VPP	9.5% (8.2-10.8)	10.8 (9.4-12.3)
VPN	97.2% (96.1-98.0)	97.7 (96.8-98.4)
RVP	1.4 (1.3; 1.5)	1.6 (1.5-1.7)
RVN	0.7 (0.7; 0.8)	0.6 (0.6-0.7)
NCD	10.6 (9.3-12.1)	9.0 (7.7-10.0)
% a cribrar	63.3% (61.3-64.6)	55.0% (49.1-52.6)
Homes		
Sensitivitat	91.3% (85.5-95.3)	91.2% (85.4-95.2)
Especificitat	17.7% (15.7-19.9)	30.2% (27.7-32.7)
VPP	11.1% (9.4-13.0)	12.7% (10.7-14.8)
VPN	94.8% (91.2-97.2)	96.9% (94.7-98.3)
RVP	1.1 (1.1; 1.2)	1.3 (1.3-1.4)
RVN	0.9 (0.9; 1.0)	0.8 (0.7-0.8)
NCD	9.9 (8.5-11.6)	7.1 (6.1-8.3)
% a cribrar	83.2% (81.2-85.0)	72.0% (64.9-69.6)
Dones		
Sensitivitat	74.1% (63.1-83.2)	74.1% (63.1-83.2)
Especificitat	54.2% (51.9-56.6)	60.4% (58.1-62.7)
VPP	7.1% (5.5-9.0)	8.1% (6.2-10.3)
VPN	97.8% (96.8-98.6)	98.0% (97.0-98.8)
RVP	1.6 (1.4; 1.9)	1.9 (1.6-2.2)
RVN	0.6 (0.5; 0.7)	0.5 (0.5-0.6)
NCD	14.2 (11.1-18.1)	11.7 (9.1-14.9)
% a cribrar	47.0% (44.7-49.3)	41.1% (35.2-39.7)

VPP: Valor predictiu positiu; VPN: Valor predictiu negatiu; NCD: Nombre d'individus cribrats per obtenir un diagnòstic. RVP: raó de versemblança positiva; RVN: raó de versemblança negativa. % a cribrar: proporció de la població a la que serà necessari cribrar amb la mesura d'índex turmell-braç.

Utilitzant els criteris del consens Inter-Societats per determinar els candidats per a la mesura d'ITB, 10.6 individus (IC del 95%: 9.03 a 12.01) haurien de ser seleccionats per obtenir un diagnòstic positiu de ITB <0,9, mentre que amb l'ús de REASON amb un punt de tall de 4,1 es requeririen només 9,0 persones (IC del 95 %: 7.9 a 10.3). Per tant, la població candidata per a la detecció amb ITB disminueix del 63,3% (IC del 95%: 61,3-64,6) amb criteris del Consens Inter Societats a 55,0% (IC del 95%: 53,3-56,7) amb criteris de REASON.

7.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica

Durant el període d'estudi, es va registrar una mesura d'ITB a SIDIAP^Q a 74.280 persones. D'aquests, 12.119 van complir tots els criteris d'inclusió i 3.329 van iniciar la teràpia amb estatines durant el període d'estudi. L'estudi va incloure 5.480 participants (2.740 nous usuaris d'estatines i 2.740 controls aparellats per puntuació de propensió i per data d'inclusió. El diagrama de flux de l'estudi es detalla a la Figura 7.

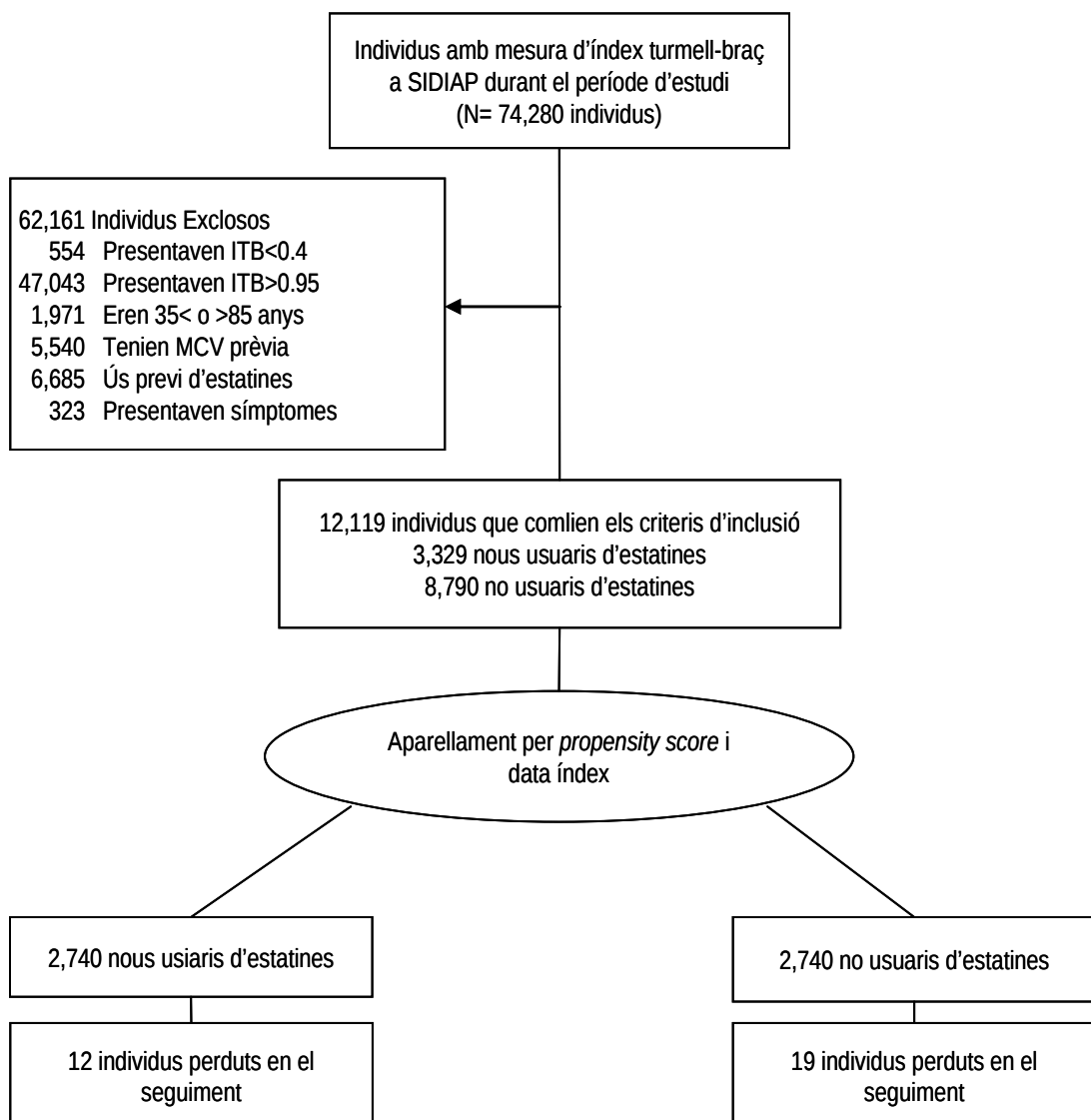


Figura 7. Diagrama resum de la selecció de participants en l'estudi.

ITB: índex turmell-braç; MCV: Malaltia Cardio Vasculat; SIDIAP: Sistema d'Informació per a la Investigació en Atenció Primària

La mitjana de seguiment (1er -3r quartil) va ser de 3,6 anys (4.9-7.8). Només 12 participants en el grup de les estatines i 19 en el grup de les estatines es van perdre durant el seguiment; tots ells traslladats fora de la zona de referència SIDIAP^Q, i van ser censurats en la data de la transferència.

La proporció de valors perduts de les variables incompletes i una comparació del conjunt de dades de casos complerts i el conjunt de dades imputat es mostren a l'Annex (eTaula 1). Els valors mitjans d'aquestes variables van ser similars després del procés d'imputació múltiple.

El 82,3% dels nous usuaris d'estatines es van aparellar amb els no usuaris (Annex, eFigura 1). Els individus no coincidents (que no es van aparellar) van ser lleugerament més joves i amb menor risc cardiovascular i menys hipercolesterolèmia, tot i que aquestes diferències no van ser clínicament significatives (Annex, eTaula2).

Les característiques basals dels participants després del *matching* en funció de l'exposició a estatines es presenten a la Taula 1. No es van observar diferències estadísticament ni clínicament rellevants. Les dones constituïen el 44% de les dues cohorts i la mitjana (desviació estàndard) d'edat va ser de 67,2 (11,0) anys. El 72% dels participants presentaven diabetis, hipertensió en un 75%, consum de tabac en un 29%, i hipercolesterolèmia en el 56%; no obstant això, la mitjana (1er-3er quartil) del risc de MC a 10 anys va ser baixa, 6,9% (3.9 a 11.9%), com era d'esperar en un país mediterrani [137]. Més del 75% dels nous usuaris van ser tractats amb una estatina amb capacitat de reducció de LDL baixa o moderada (Taula 12).

Taula 12. Característiques dels Nous Usuaris i els No-Usuaris d'Estatines Abans i Després de l'Aparellament per *Propensity Score*.

N	Abans de l'Aparellament per Propensity Score			Després de l'Aparellament per Propensity Score		
	Nous Usuaris 3329	No Usuaris 8790	Diferència estàndard	Nous Usuaris 2740	No Usuaris 2740	Diferència estàndard
Edat, mitjana (DE) anys	66.7 (10.7)	66.2 (12.5)	0.043	66.9 (10.7)	67.5 (11.2)	-0.061
Sexe, No (% homes)	1892 (56.8)	4851 (55.2)	0.033	1532 (55.9)	1538 (56.2)	-0.004
ABI, mitjana (DE)	0.80 (0.14)	0.82 (0.12)	-0.211	0.80 (0.14)	0.81 (0.13)	0.014
Fumadors, No (%)	1027 (30.9)	2294 (26.1)	0.105	801 (29.3)	798 (29.2)	0.002
Diabetis, No (%)	2434 (73.1)	5670 (64.5)	0.187	1983 (72.4)	1977 (72.2)	0.005
Hipertensió, No (%)	2528 (75.9)	5909 (67.2)	0.194	2042 (74.6)	2077 (75.8)	-0.029
Hipercolesterolèmia, No (%)	2062 (61.9)	2491 (28.3)	0.717	1516 (55.4)	1543 (56.4)	-0.020
Obesitat, No (%)	1616 (48.6)	4210 (47.9)	0.013	1347 (49.2)	1355 (49.5)	-0.006
Índex de massa corporal, mitjana	29.8 (5.3)	29.6 (5.4)	0.038	29.9 (5.4)	29.9 (5.2)	0.002
Pressió Arterial						
Sistòlica, mitjana (DE), mm Hg	138.0 (17.0)	137.0 (17.5)	0.056	137.9 (17.0)	137.6 (17.3)	0.015
Diastòlica, mitjana (DE), mm Hg	76.6 (10.1)	76.6 (9.9)	0.003	76.5 (10.1)	76.4 (9.8)	0.012
Colesterol Total, mitjana (DE),	219.2 (38.0)	197.0 (34.3)	0.613	213.7 (35.5)	213.4 (34.4)	0.010
Colesterol LDL, mitjana (DE),	137.1 (32.9)	119.3 (29.1)	0.573	132.5 (30.7)	132.5 (29.5)	0.002
Colesterol HDL, mitjana (DE),	51.6 (13.9)	52.6 (14.7)	-0.070	51.7 (14.0)	51.5 (13.9)	0.016
Triglicèrids, mg/dL	158.5 (97.6)	137.6 (90.8)	0.222	154.0 (93.6)	155.5 (108.3)	-0.014
Hemoglobina glicosilada (%)*	7.4 (1.7)	7.2 (1.6)	0.061	7.4 (1.7)	7.3 (1.7)	0.003
Medicació, No (%)						

Arteriopatia Perifèrica Assimptomàtica: Prevalença, detecció i tractament

Aspirina	1386 (41.6)	1674 (19.0)	0.507	990 (36.2)	954 (34.9)	0.028
Diürètic	642 (19.3)	1620 (18.4)	0.022	534 (19.5)	528 (19.3)	0.006
Blocadors-β	346 (10.4)	797 (9.0)	0.050	286 (10.4)	288 (10.5)	-0.003
Inhibidor ECA	1646 (49.4)	3389 (38.6)	0.221	1283 (46.9)	1289 (47.1)	-0.004
Blocadors del Canal del Calci	508 (15.3)	1005 (11.4)	0.113	393 (14.4)	404 (14.8)	-0.011
Hipolipemians no estatines	246 (7.4)	470 (5.4)	0.084	197 (7.2)	215 (7.9)	-0.025
Medicaments antiinflamatoris	852 (25.6)	2081 (23.7)	0.045	682 (24.9)	684 (25.0)	-0.002
Tractaments antidiabètics	1752 (52.6)	3699 (42.1)	0.212	1391 (50.8)	1371 (50.1)	0.015
Estatines per capacitat de reducció						
Baixa (<30%)	98 (2.9)	-----	-----	80 (2.9)	-----	-----
Moderada (30-40%)	2449 (73.6)	-----	-----	2042 (74.6)	-----	-----
Alta (40-50%)	736 (22.1)	-----	-----	580 (21.2)	-----	-----
Molt Alta (>50%)	36 (1.1)	-----	-----	28 (1.0)	-----	-----
Risc Coronari a 10 anys, mitjana	9.13 (6.7)	7.37 (6.1)	0.274	8.8 (6.5)	8.9 (6.8)	-0.012
Comorbiditats No (%)						
Fibril·lació Auricular	207 (6.2)	519 (5.9)	0.013	177 (6.5)	182 (6.6)	-0.006
MRC	572 (17.2)	1251 (14.2)	0.034	467 (17.0)	465 (17.0)	0.001
MPOC	393 (11.8)	955 (10.9)	0.030	316 (11.6)	329 (12.0)	-0.014
Artritis	24 (0.7)	79 (0.9)	-0.020	22 (0.8)	26 (0.8)	-0.006
Asma	117 (3.5)	316 (3.6)	-0.004	97 (3.6)	101 (3.7)	-0.007
Càncer	598 (18.0)	1545 (17.6)	0.010	495 (18.1)	515 (18.8)	-0.019
Hipotiroidisme	233 (6.8)	564 (6.4)	0.023	193 (7.1)	203 (7.4)	-0.014
Depressió	107 (3.2)	252 (2.9)	0.020	86 (3.2)	83 (3.1)	0.005

Arteriopatia Perifèrica Assimptomàtica: Prevalença, detecció i tractament

Nombre de visites, mitjana (DE)	6.4 (7.0)	6.1 (6.9)	0.054	6.2 (7.0)	6.3 (7.0)	-0.013
Nivell Socioeconòmic, N (%)						
1 (Més Privació)	638 (19.2)	1788 (20.3)	-0.029	559 (20.4)	541 (19.8)	0.016
2	624 (18.8)	1801 (20.5)	-0.044	530 (19.4)	563 (20.6)	-0.030
3	656 (19.7)	1765 (20.1)	-0.009	541 (19.8)	552 (20.2)	-0.010
4	687 (20.7)	1735 (19.8)	0.023	552 (20.2)	542 (19.8)	0.009
5 (Menys Privació)	721 (21.7)	1699 (19.3)	0.058	555 (20.3)	538 (19.7)	0.016

DE: Desviació Estàndard; ITB: Índex Turmell-Braç; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low density Lipoprotein; ECA: Enzima Convertora Angiotensina; MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica; MRC: Malaltia renal crònica (Filtrat Glomerular<60 ml/min/1.73m²); *Calculat pels participants amb Diabetis Mellitus

En la validació de la mesura d'ITB, el coeficient de correlació intraclasse entre les mesures d'ITB registrades a SIDIAP^Q i els 134 participants dels quals es va obtenir una mesura d'ITB en un estudi epidemiològic amb mètodes estandarditzats va ser de 0,75 (IC del 95%: 0,62-0,84).

En 201 nous usuaris i 245 no usuaris es va registrar un primer ECV i es van produir 263 i 316 morts, en els grups de nous usuaris i no usuaris, respectivament.

Es van observar diferències en la incidència d'ECV i de mortalitat per qualsevol causa (esdeveniments per 1000 persones-any): 19,7 (17,2-22,5) en nous usuaris davant 24,7 (21,8-27,8) en els no usuaris (Figura 8) i 24,8 (22,0 -27,8) vs 30,3 (27,2-33,6) per 1000 persones-any, respectivament.

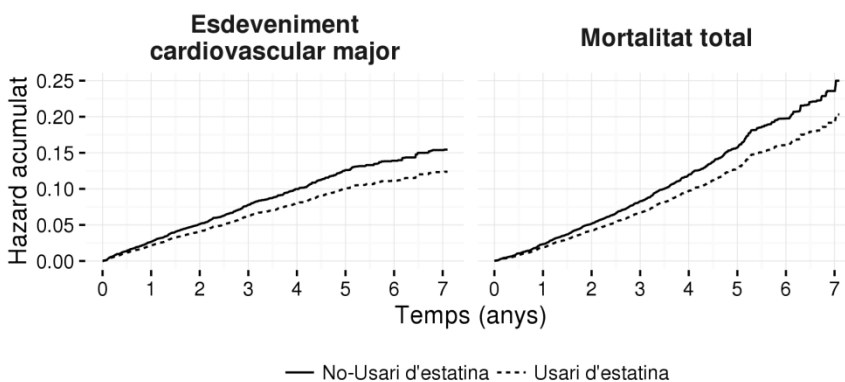


Figura 8. Risc acumulat d'esdeveniment Cardiovascular Major i Mortalitat per tractament i temps de seguiment.

Els quocients de risc per als ECV van diferir significativament entre els grups (Taula 13).

Taula 13. Hazard Ratios d'esdeveniments vasculars incidents i el Numero Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines: Anàlisi per intenció de tractament.

	Grup d'estatines		Grup de no-estatines		HR (95%CI)	NNT
	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)		
Resultats						
Infart Agut de Miocardi	88	8.4 (6.8-10.4)	124	12.2 (10.2-14.5)	0.70 (0.52-0.94)	276
Angina	68	6.5 (5.1- 8.2)	85	8.3 (6.7-10.2)	0.89 (0.69-1.16)	----
Malaltia Coronaria	123	11.9 (9.9-14.2)	162	16.1 (13.8-18.7)	0.74 (0.58-0.95)	233
Ictus	123	11.8 (9.9-14.1)	134	13.2 (11.1-15.6)	0.77 (0.54-1.12)	----
Esdeveniments Cardiovasculars Majors	201	19.7 (17.2-22.5)	245	24.7 (21.8-27.8)	0.80 (0.66-0.97)	200
Mortalitat per qualsevol causa	263	24.8 (22.0-27.8)	316	30.3 (27.2-33.6)	0.81 (0.68-0.97)	239
Efectes Adversos						
Càncer	154	22.2 (18.9-25.8)	140	20.6 (17.4-24.2)	1.08 (0.82-1.39)	----
Ictus hemorràgic	37	4.7 (3.3-6.5)	36	4.7 (3.3- 6.5)	1.01 (0.61-1.68)	----
Diabetis	82	34.8 (27.9-42.6)	68	30.3 (23.7-38.0)	1.16 (0.80-1.69)	----
Hepatotoxicitat	3	----	1	----	----	----
Miopatia	3	----	2	----	----	----

*1000 persones any. NNT: Número necessari a tractar. HR: Hazard Ratio. IC: Interval de confiança

La incidència de ECV es va reduir en un 20% (IC del 95%: 3-34%) i la mortalitat per qualsevol causa en un 19% (IC del 95%: 3-32%), respectivament. El NNT va ser de 200 per ECV, i de 239 per a la mortalitat per qualsevol causa.

Les comparacions de NNT per prevenir un esdeveniment (ECV i la mortalitat per qualsevol causa) durant el seguiment per punts de tall d'ITB i diferents categories de risc coronari, es mostren a la Figura 9. En poques paraules, el NNT va disminuir a mesura que disminueix l'ITB.

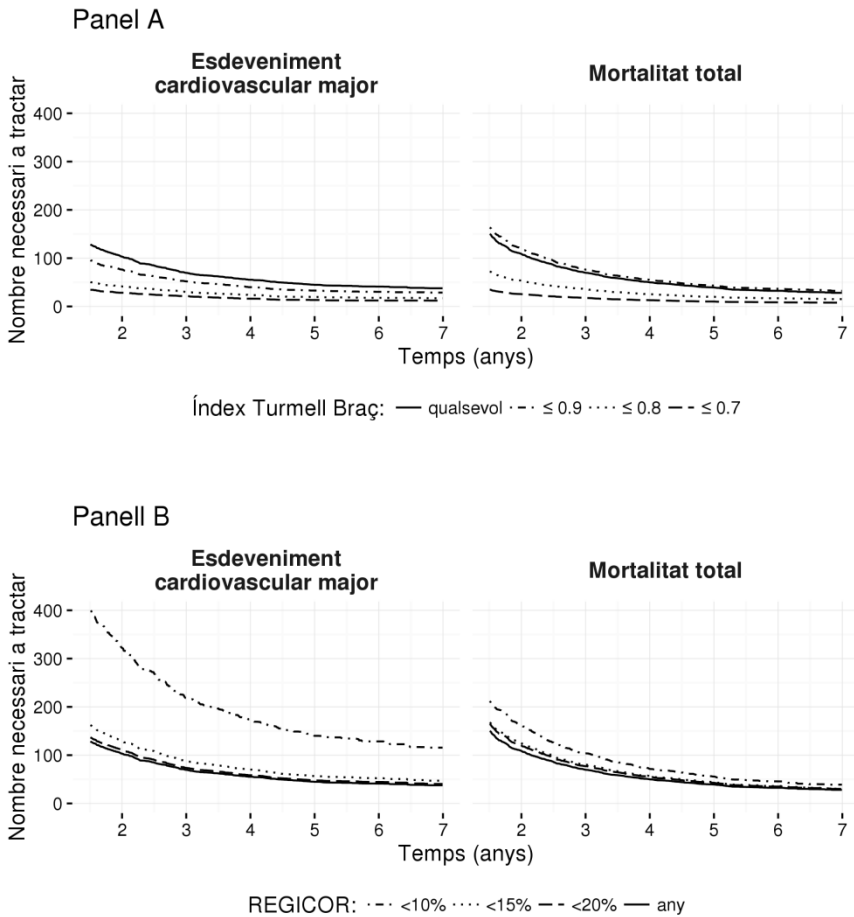


Figura 9. Número Necessari a Tractar per evitar un esdeveniment en 5 anys de seguiment per índex Turmell-Braç (Panell A) i per Risc Coronari Basal (Panell B).

En els anàlisis de sensibilitat els *Hazard Ratios* derivats del model amb un ajust addicional per a hipertensió, hipercolesterolèmia, ús d'aspirina, fàrmacs hipolipemiants no estatines, ITB, i del risc coronari a 10 anys no diferia

significativament del aparellat per propensity score (Annex, etable 4) . L'anàlisi amb el conjunt de dades de casos complerts no va mostrar diferències estadísticament significatives o clínicament rellevants en comparació als fets amb les dades imputades (Annex. etable 3). Els *Hazard Ratios* obtinguts en considerar les estatines com una variable canviant en el temps no van diferir significativament dels obtinguts en l'anàlisi principal per intenció de tractament; les diferències relatives van ser menys de 10% per a tots els resultats (Annex, etable 5). No es va observar un augment significatiu dels esdeveniments adversos atribuïbles a les estatines (Taula 13).

8. DISCUSSIÓ

8.1. Objectiu 1: Prevalença de MAP asimptomàtica

Encara que la majoria dels factors de risc clàssics de MC es van associar a la presència de MAP, menys del 20% dels individus entre 35-74 anys d'edat sense malaltia coronària i amb ITB $<0,9\%$ van presentar un risc de MC a 10 anys $\geq 10\%$. La població considerada amb risc elevat augmenta considerablement quan es combina el criteri de risc de MC a 10 anys $\geq 10\%$ amb la presència d'ITB $<0,9$.

A més una proporció elevada dels participants de 75-79 anys d'edat, a qui no se'ls pot fer el càlcul amb funcions risc per estar fora del rang d'edat, van presentar ITB $<0,9$ i per tant podrien ser considerat d'alt risc mitjançant aquest criteri [64]. D'altra banda, el qüestionari d'Edimburg va revelar símptomes de claudicació intermitent en només una part modesta dels participants amb ITB $<0,9$. Per tant, els nostres resultats donen suport a la idea que les estratègies de cribratge de risc cardiovascular podrien millorar mitjançant l'addició de la mesura d'ITB, sobretot per aquells individus de més de 74 anys.

Aquests resultats coincideixen amb les dades publicades [64] dels països amb alta incidència de malaltia coronària. El nostre estudi confirma aquestes dades en una població mediterrània amb un baix risc conegut de malaltia coronària.

L'edat, el tabaquisme, la hipertensió i la diabetis mellitus són els factors de risc cardiovascular més sovint associats amb la MAP [96, 138]. En el nostre estudi, tot i que la diabetis va ser més freqüent en el grup de MAP en ambdós sexes, es va associar independentment amb la MAP només en les dones. Aquesta troballa és consistent amb l'efecte més perjudicial de la diabetis en el desenvolupament de cardiopatia coronària observada en les dones [139]. La hipertensió no controlada es va associar independentment amb l'ITB baix en ambdós sexes, desplaçant a la hipertensió en el model multivariant.

La presència de claudicació intermitent es va associar significativament amb l'ITB $<0,9$ en els homes. El sexe masculí augmenta el risc d'una obstrucció simptomàtica; la prevalença de MAP asimptomàtica va ser similar en ambdós sexes (Taules 4 i 5). Això suggereix que l'obstrucció arterioscleròtica progressa més ràpidament en els homes que presenten un perfil de risc

cardiovascular pitjor, particularment amb més tabaquisme, que és consistent amb la major taxa d'intervencions de revascularització arterial d'extremitats inferiors observat en els homes. La baixa prevalença d'individus amb ITB $<0,9$ i claudicació intermitent ens indica que la MAP només pot ser àmpliament diagnosticada mitjançant el cribratge sistemàtic que inclou la mesura d'ITB.

La prevalença d'ITB $<0,9$ en el nostre estudi va ser similar a la descrita en altres poblacions [27, 28, 29], i una mica més baixa que en poblacions del nord d'Europa [99, 101]. La gran variabilitat en la prevalença de MAP descrita a la literatura és probablement a causa de les diferents definicions de MAP i dels criteris d'inclusió dels participants en els estudis, en particular els rangs d'edat [99-103].

De fet, l'edat és de particular interès en el nostre estudi. Els nostres resultats mostren que la prevalença de MAP, és relativament alta en la població de 35 a 79 anys d'edat a Espanya; i que gairebé el 14,1% de la població de 75-79 anys va tenir un ITB $<0,9$. La prevalença crua d' ITB $<0,9$ va ser més gran en els homes que en les dones, i especialment en subjectes

majors de 65 anys. Les diferències entre sexes desapareixen amb la prevalença estandarditzada per grups d'edat.

Implicacions dels resultats de l'estudi

La informació proporcionada pel la mesura d'ITB podria combinar-se amb l'estimació del risc o incorporar-se en futures funcions de predicció de risc cardiovascular. L'efecte preventiu de les intervencions en els individus amb MAP simptomàtica és ben conegut [140], i és probable que aquestes intervencions (per exemple, tractament amb estatines i antiagregants plaquetaris), tinguin efectes beneficiosos en subjectes amb MAP subclínica. No obstant, aquesta possibilitat encara no s'ha comprovat en assaigs clínics. Es necessiten més estudis per determinar si l'addició de la mesura d'ITB a una estratègia de cribratge seria cost efectiva i viable en la població general.

Característiques de l'estudi

La grandària de la mostra i l'alta taxa de participació (~ 74%) donen un poder estadístic adequat i garanteixen la validesa externa i la representativitat de la població estudiada. No obstant això, la naturalesa transversal de l'estudi i el rang d'edat

(35 a 79 anys) es poden considerar possibles limitacions a les associacions observades i a la generalització de les nostres troballes.

8.2. Objectiu 2: Detecció de MAP asimptomàtica

REASON és el primer model de risc poblacional derivat i validat per predir el risc de ITB $<0,9$ en persones de 50-79 anys d'edat sense malaltia cardiovascular. Les estimacions es basen en mesures dels factors de risc de MCV coneguts que es realitzen de manera rutinària a les consultes d'atenció primària. REASON ha demostrat proporcionar de manera fiable estimacions precises del risc de tenir un ITB $<0,9$ per als individus de 50-79 anys a Espanya. Aquesta identifica els millors candidats per a realitzar-se una mesura d'ITB, amb la mateixa sensibilitat i una millor especificitat, que la dels criteris de selecció del consens Inter-Societats. Aquesta millora en la capacitat de predicció implica una reducció considerable del número d'individus necessari per establir un diagnòstic i també una reducció de la població candidata per a realitzar-se un ITB. En reduir el nombre de falsos positius però mantenint la sensibilitat, l'ús de

REASON ha de limitar els danys potencials que inclouen la realització de proves innecessàries, i els possibles esdeveniments adversos associats amb els procediments de diagnòstic i els tractaments mèdics [108-110].

D'altra banda, la capacitat predictiva de REASON pot ser modulada canviant el punt de tall del risc (Figura 4). Aquesta característica pot ser útil en l'adaptació dels criteris de selecció de la població candidata als recursos que es poden assignar a la prevenció cardiovascular en cada regió del món.

La millora en la capacitat predictiva aportada per REASON és especialment remarcable en els homes. Aquest fet és rellevant donat que els homes són més propensos a progressar a fases simptomàtiques i crítiques de MAP i altres malalties cardiovasculars [9].

Els sistemes de selecció prèviament publicats han estat dissenyats per als pacients amb símptomes de claudicació [141] i per a la gent gran [142], però només un sistema ha estat desenvolupat per als individus asimptomàtics [143]. El model de predicció clínica PREVALENT incloïa una població asimptomàtica major de 54 amb almenys un factor de risc

(tabaquisme, hipertensió, diabetis, o hipercolesterolèmia), però no ha estat validat i la seva capacitat predictiva encara no ha estat avaluada [143].

El model REASON utilitza variables clíniques que són mesurades rutinàriament en la pràctica clínica habitual per a l'estimació del risc cardiovascular. Això millora la viabilitat de l'implementació de REASON a l'assistència. Una estratègia que combina les funcions de risc clàssiques i la probabilitat de ITB $<0,9$ amb REASON ens permetria detectar a persones amb risc cardiovascular baix o moderat que requereix el mesurament d'ITB. Seria plausible que la informació que proporcioni l'ITB podria permetre la reclassificació dels pacients a una estimació més precisa del seu risc de malaltia cardiovascular [64,110].

El model REASON requereix una validació externa addicional en altres poblacions i en estudis prospectius.

8.3. Objectiu 3: Tractament de MAP asimptomàtica

Fins on sabem, aquest és el primer estudi que descriu l'associació entre l'ús d'estatines i la reducció de l'incidència d'ECV i de mortalitat per qualsevol causa en la població sense malaltia cardiovascular coneguda però amb MAP asimptomàtica identificada per mesura d'ITB. Aquesta reducció es va observar independentment dels nivells de risc de cardiopatia coronària a 10 anys a l'inici de l'estudi que, per la majoria dels participants, estaven molt per sota del llindar de tractament d'acord amb les directrius actuals de prevenció [144]. El tractament amb estatines va produir una reducció absoluta d'ECV del voltant de 5 per cada 1000 persones tractades durant un any i una reducció de mortalitat de més de 4 per cada 1000 persones / any. La reducció absoluta tant d'ECV com de mortalitat per qualsevol causa va ser notablement superior que la observada en els assaigs clínics aleatoris (ACA) en individus en prevenció primària [145], i comparable a l'aconseguida en la prevenció secundària [146] o en individus amb MAP simptomàtica [147]. Això és consistent amb la idea que MAP asimptomàtica

(diagnosticada mitjançant cribratge) i la MAP simptomàtica s'associen a major risc d'ECV i de mortalitat en un grau similar [148].

Així mateix, es va observar que el grau d'obstrucció de les extremitats, que s'estima pel valor d'ITB, es va associar amb canvis notables en el NNT, mentre que els canvis en el risc de malaltia coronària a 10 anys no van produir un efecte substancial, a excepció d'aquells individus amb risc de cardiopatia coronària a 10 anys de 10 % o inferior, en els que el NNT va augmentar. Això podria suggerir que el valor d'ITB prediu millor el benefici de les estatines que el risc estimat amb funcions de risc (Figura 3) en aquesta població.

Els nostres resultats de l'estudi tenen dues implicacions importants. En primer lloc, en absència de malaltia cardiovascular clínicament reconeguda, la presència d'un $ITB \leq 0.95$ asimptomàtic podria ser suficient motiu per indicar l'ús d'estatines de forma independent del risc estimat per les funcions de risc. Recents directrius del ACC / AHA sobre el tractament de colesterol per reduir el risc cardiovascular en adults suggereixen que l'ITB es pot avaluar com un factor

adicional per donar suport al tractament amb estatines en pacients amb risc de malaltia coronària a 10 anys baix i amb nivells moderats de LDL-c [144]. Els nostres resultats donen suport a una estratègia d'aquest tipus, ja que la majoria dels pacients en el nostre estudi compleixen aquestes característiques.

En segon lloc, i consegüentment, el cribratge rutinari de MAP asimptomàtica amb ITB en una població ben definida, podria ser una estratègia útil per a identificar candidats per al tractament amb estatines, la majoria dels quals no serien considerats com a candidats basant-se únicament en les funcions de risc [144, 149]. Una estratègia de cribratge com aquesta podria detectar fins al 85% dels individus amb MAP asimptomàtica [124]. Les característiques dels pacients del nostre estudi són similars a les observades en estudis basats en poblacions de pacients amb ITB baix [124]. Aquests pacients amb MAP asimptomàtica podrien representar entre el 5% i el 17% de la població general, segons el grup d'edat [124].

Aquests resultats, estan basats en dades d'un estudi observacional i per tant no poden proporcionar suficient

evidència per establir recomanacions clíniques, però sí justifiquen el desenvolupament d'ACA per aclarir aquesta qüestió.

Efectes adversos

No es va observar cap augment del risc d'efectes adversos greus atribuïbles a l'ús d'estatines durant el seguiment. Tampoc es va observar un excés de risc de miopatia o toxicitat hepàtica entre els nous usuaris d'estatines. Tot i que els nous usuaris presenten una major incidència de diabetis de nova aparició que els no usuaris (*hazard ratio*: 1,14), la diferència no va ser significativa. El limitat poder estadístic podria explicar aquests resultats ja que existeix evidència prèvia de que les estatines augmenten lleugerament la incidència de diabetis de nova aparició [150]. No obstant això, la diabetis [151], miopatia [152], i hepatopatia [153] són més freqüents en règims intensius d'estatines i en el nostre estudi, aproximadament el 80% dels tractaments amb estatines eren règims de baixa a mitja potència. També hem de considerar que la miopatia lleu o hepatopatia lleu podria estar infra-registrada en la història clínica electrònica.

Tampoc es va observar cap augment en el risc de càncer o d'accident cerebrovascular hemorràgic entre els nous usuaris d'estatines, la qual cosa és consistent amb estudis previs [154,155]. Tot i això, no podem descartar la possibilitat que la incidència de diabetis, càncer o accident cerebrovascular hemorràgic podria augmentar en aquesta població amb exposicions a estatines més perllongades.

Característiques de l'estudi.

S'ha demostrat que els estudis observacionals amb dades clíniques poden replicar adequadament els efectes de les estatines observats en els ACA [156]; tot i que també s'ha suggerit que els estudis observacionals podrien tendir a sobreestimar la mida de l'efecte de les intervencions [157] si diversos punts clau, no s'aborden. En primer lloc, podria fallar la representativitat si en el procés d'aparellament es seleccionés una part petita de la població. En el nostre cas, els individus aparellats van ser molt similars als que no van ser aparellats (Annex, eTaula 2 i eFigura 1)

En segon lloc, si la qualitat de les dades és baixa, es podrien generar errors en la classificació dels pacients. En el nostre cas,

els factors de risc cardiovascular i les malalties considerades com a variables dependents han estat validats prèviament al SIDIAP [127] i la validesa de la mesura d'ITB es va analitzar en un subgrup de 134 participants. A més, la validesa de l'exposició a estatines registrada a l'història clínica va ser confirmada pels registres oficials de facturació de les oficines de farmàcia. No obstant això, no podem excloure un cert grau d'infra-registre dels resultats, el que podria conduir a una classificació errònia però no diferencial en funció del grup d'exposició. Això reduiria la potència estadística, esbiaixant els resultats cap a la hipòtesi nul·la.

En tercer lloc, la confusió per indicació pot produir biaix en els estudis observacionals. Per aquest motiu es va utilitzar un disseny de nous usuaris per estimar els factors de confusió i després es va aparellar amb els no usuaris tenint en compte la puntuació de propensió al tractament amb estatines i també la data d'inclusió. El grup exposat (nous usuaris) va ser comparable amb el grup no exposat (no usuaris) per a totes les variables rellevants (Taula 2).

En quart lloc, la presència de valors perduts pot influir en els resultats. En el nostre estudi, els valors *missing* o perduts no van superar el 30% per cap variable, i l'anàlisi de casos complets no va diferir de l'anàlisi amb dades imputades (Annex, eTaula 1).

En cinquè lloc, per evitar el biaix de supervivència, a més del valor de la puntuació de propensió, es va utilitzar la data índex per aparellar [133]. Això evita el desequilibri de la distribució del temps de prescripció entre els dos grups, el que podria generar un biaix de supervivència [134]. En sisè lloc, es poden produir discrepàncies quan es comparen les estatines com a variable canviant en el temps amb l'enfocament de "intenció de tractar". En el present estudi, aquesta comparació no va produir diferències significatives.

Finalment, el curt període de seguiment és una limitació del nostre estudi, que restringeix la possibilitat de fer anàlisis de subgrups, de manera adequada, com ara una comparació dels pacients en funció de la intensitat de les estatines.

Si aquests resultats es confirmen, es podrien aplicar fàcilment a la pràctica clínica, aconseguint un gran impacte en la prevenció

de les malalties cardiovasculars donat que la prevalença de MAP asimptomàtica no és menyspreable [124,144]. Estudis aleatoritzats a llarg termini són necessaris per confirmar les nostres troballes.

9. CONCLUSIONS

1. La MAP asimptomàtica és relativament freqüent en la població de 35-79 (i en particular els de 74-79 anys d'edat). Tot i que s'associa als factors de risc cardiovascular clàssics la majoria d'individus amb MAP asimptomàtica presenten una estimació de risc coronari a 10 anys baixa. La incorporació de la mesura sistemàtica d'ITB en poblacions específiques pot millorar l'estratificació del risc cardiovascular.
2. La funció REASON proporciona bones estimacions de la probabilitat de tenir un ITB $<0,9$ en els individus de 50-79 anys, especialment en els homes. La capacitat predictiva de REASON és superior a la dels criteris internacionals de selecció actuals, reduint el NCD i la població candidata a fer-se la prova en un 15%, en comparació amb els criteris del consens intersocietats.
3. El tractament amb estatines es va associar de forma significativa amb una reducció tant en els ECV i la mortalitat per qualsevol causa en individus sense MCV però amb MAP asimptomàtica. La reducció absoluta va

ser comparable a l' en la prevenció secundària. Aquests resultats donen suport a la indicació de les estatines en pacients asimptomàtics quan l'ITB \leq 0.95, independentment de l'avaluació de risc del risc de MC.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Memish, Z. A. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–128.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Sistema de Información Sanitaria: Portal Estadístico del SNS - Estadísticas y Estudios - Informes y Recopilaciones. (n.d.). Retrieved April 27, 2016, from <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/indicadoresSalud.htm>
3. Murray, C. J. L., Barber, R. M., Foreman, K. J., Ozgoren, A. A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Vos, T. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*. 2015; 386: 2145–2191.

4. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*, 2014;35: 2950–9.
5. Indicadors de mortalitat. Institut d'Estadística de Catalunya 2013. Retrieved April 27, 2016 from: www.idescat.net.
6. European Society of Cardiology. (2012). 2012 European Cardiovascular Disease Statistics. Retrieved April 27, 2016, from <http://www.escardio.org/The-ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics>
7. Mortalidad proporcional para enfermedades cardiovasculares y otras causas en España en 2002. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Retrieved April 27, 2016 from www.msc.es
8. 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 AAVS/SVS, SCAI, SVMB, SIR 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 AACPR; TASC and VDF. *Circulation* 2006;113:436-654

9. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:S5-67.
10. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, et al. One year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297:1197-206.
11. Martín A, Ortega JM, Fernández R. Frecuentación por patología vascular en atención primaria. *Angiología* 2005;57:237-242
12. Screening for Peripheral Arterial Disease: A Brief Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *AHRQ Pub N: 05-0583-B-EF* a Retrieved April 27, 2016 from www.ahrq.gov

13. Lusic, A. J. Atherosclerosis. *Nature*. 2002;407: 233–41.
14. Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C. Treat-Jacobson, D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126: 2890–909.
15. Arain F, Cooper L. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin proc*. 2008;83:944-50.
16. Forés R, Alzamora T, Baena J, Pera G, Torán P, Ingla J. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:306-9.
17. Criqui M. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6: 3–7.
18. McDermott M, Greenland P, Liu K, Guralnik J, Criqui M, Dolan N, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286:599–606.

19. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Musa R, Kurokawa W, Yoshinaka T, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract.* 2006;23:10–4.
20. McGee S, Boyko E. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med.* 1998;158:1357–64.
21. 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;45:1185-91.
22. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease —results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21:279-85.

23. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:13-8.
24. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1237-43.
25. Murabito JM, Evans JC, D’Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol.* 2005;162:430-7.
26. Kannel W. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* 1994;1:333–339.
27. Selvin E, Erlinger T. 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;110:738-43.

28. Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172:95-105.
29. Murabito J, Evans J, Nieto K, Larson M, Levy D, Wilson P. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143:961-65.
30. Kennedy M, Solomon C, Manolio T, Criqui M, Newman A, Polak J, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older. *Arch Intern Med*. 2005;165:1896-902.
31. Aboyans V, Criqui M, Denenberg J, Knoke J, Ridker P, Fronck A. Risk Factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006;113:2623-29.

32. 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;135:331-40.
33. Criqui MH. Peripheral arterial disease —epidemiological aspects. *Vasc Med.* 2001;6:3-7.
34. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996;25:282-90.
35. 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;18:185-92.
36. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard

cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA. 2001;285:2481-5.

37. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463-69.
38. Resnick H, Lindsay R, McDermott M. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733–9.
39. Vicente I, Lahoz C, Mostaza J. ¿ Nos podemos beneficiar de la determinación del índice tobillo brazo en la consulta de atención primaria?. *Aten Primaria* 2006;38:358-61.
40. Jeelani N, Braithwait B, Tomlin C, MacSweeney S. Variation of method for measurement of brachial artery pressure significantly affects anklebrachial pressure index values. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:25–8.

41. Aboyans V, Lacroix P, Preux P, Vergnenegre A, Ferrieres J, Laskar M. Variability of ankle-arm index in general population according to its mode of calculation. *Int Angiol.* 2002;21:237-43.
42. O'Hare A, Katz R, Shlipak M, Cushman M, Newman A. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum. *Circulation.* 2006;113:388-93.
43. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44:531-6.
44. Price J, Stewart M, Douglas A, Murray G, Fowkes G. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28 980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:370-5.
45. Benchimol A, Bernard V, Pillois X, Tran Hong N, Benchimol D, Bonnet J. Validation of a new method of

detecting peripheral artery disease by determination of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device. *Angiology*. 2004;55:127–34.

46. Migliacci R, Nasorri R, Ricciarini P, Gresele C. Ankle-brachial index measured by palpation for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Fam Pract*. 2008;25: 228–32.
47. Vinyoles E, Pujol E, Casermeiro J, De Prado C, Jabalera S, Salido V. Índice tobillo-brazo en la detección de arteriopatía periférica: estudio de validez y concordancia entre Doppler y método oscilométrico. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:92–4.
48. Holland-Letz T. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med*. 2007;12: 105–12.
49. Doobay A, Anand S. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463–9.

50. Mostaza J, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey J, Pomar J. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:68–73.
51. Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, Vidal-Barraquer F, Clarà A. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:71-6.
52. Resnick H, Lindsay R, McDermott M. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733–9.
53. Hooi J, Kester A, Stoffers H, Rinkens P, Knottnerus J, Van Ree J. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:294–300.
54. Hooi J, Kester A, Stoffers H, Overdijk M, Van Ree J, Knottnerus J. Incidence of and risk factors for asymptomatic

peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study.

Am J Epidemiol. 2001;153:666-72.

55. Lamina C, Meisinger C, Heid I, Lowel H, Ranter B, Koenig W, et al; for The KORA Study Group, Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of followup. Eur Heart J. 2006;27:2580-7.
56. Van der Meer I, Bots M, Hofman A, Del Sol A, Van der Kuip D, Witteman J. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 2004;109:1089-94.
57. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. Eur Heart J. 2006;27:1743-9.
58. Wild S, Byrne C, Smith F, Lee A, Fowkes G. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic

syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006;29:637-42.

59. Heald C, Fowkes F, Murray G, Price J. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61-9.
60. Feringa H, Bax J, Hoeks S, Van Waning V, Elhendy A, Karagiannis S, et al. A Prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:2482-9.
61. Weatherley B, Nelson J, Heiss G, Chambless LL, Sharrett A, Nieto F, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Dis*. 2007;7:3-12.
62. Allison M, Hiatt W, Hirsch A, Coll J, Criqui M. A high ankle-brachial index is associated with increased

cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1292–8.

63. Welten G, Schouten O, Hoeks S, Chonchol M, Vidakovic R, Van Domburg R, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease. A comparison in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51: 1588–96.
64. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle Brachial Index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. JAMA. 2008;30:197–208.
65. Manzano L, Mostaza JM, Suárez C, Cairols M, Redondo R, Valdivielso P, et al. Modificación de la estratificación del riesgo vascular tras la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes sin enfermedad arterial conocida. Estudio MERITO. Med Clin (Barc). 2007;128:241–6.
66. 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.

67. Golomb B, Dang T, Criqui M. Peripheral arterial disease. Morbidity and mortality implications. *Circulation.* 2006;114:688-699.
68. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. Retrieved April 27, 2016 from www.sign.ac.uk.
69. Sacks D, Bakal C, Beatty P. Position statement on the use of the anklebrachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease: a consensus statement developed by the standards division of the Society of Cardiovascular & Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:353–73.
70. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines.. 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. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935-59.

71. Authors/Task Force Members., Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Additional Contributor: Simone Binno (Italy).; Document Reviewers:., De Backer G, Roffi M, Aboyans V, Bachl N, Bueno H, Carerj S, Cho L, Cox J, De Sutter J, Egidi G, Fisher M, Fitzsimons D, Franco OH, Guenoun M, Jennings C, Jug B, Kirchhof P, Kotseva K, Lip GY, Mach F, Mancía G, Bermudo FM, Mezzani A, Niessner A, Ponikowski P, Rauch B, Rydén L, Stauder A, Turc G, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016 ;23(11):NP1-NP96.

72. Gaylis H. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. JAMA. 2002;287:313-4.
73. Belch JJ, Topol E, Agnelli G, Bertrand M, Califf R, Clement D, et al. Screening for peripheral vascular disease: why don't we do it? Int J Clin Pract. 2002;56:412-3.
74. Bendermacher B, Teijink J, Willigendael E, Bartelink M, Peters R, Büller H, et al. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease. The benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. Vasc Med 2007; 12(1):5-1..
75. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3333-41.

76. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health*. 2002;26:219-24.
77. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg*. 1998;28:129-35.
78. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:447-54.
79. Aboyans V, Thomas D, Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:469-77.
80. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.

81. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: 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). *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.

82. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.

83. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.

84. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
85. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
86. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009;30:192-201.
87. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the

European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.
2007;28:1462-536.

88. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009;27:2121-58.
89. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-53.
90. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1991;151:1769-76.

91. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:1284-6.
92. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis.* 2007; 194: 1-45.
93. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-753.
94. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med.* 2014;61:66-74.
95. Comín E, Solanas P, Cabezas C, et al. Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:693-702.

96. Davidsson L, Fagerberg B, Bergström G, Schmidt C.
Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 469-473.
97. Grewal J, Anand S, Islam S, et al. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic “low risk” individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 2008;197: 435-442.
98. Raul D. Santos, Khurram Nasir. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2009; 205:349-356.
99. 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;20:384-92.
100. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M, Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study

- Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004;175:131-138.
101. 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;18:185-192.
102. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E, A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007; 45: 1185-1191.
103. Stoffers H, Rinkens P, Kester A, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognised peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25: 282-290.
104. Leng G, Lee A, Fowkes G, 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;25:1172-1181.

105. Feringa H, Karagiannis S, Schouten O, Vidakovic R, van Waning V, Boersma E, Welten G, Bax J, Poldermans D. Prognostic Significance of Declining Ankle-brachial Index Values in Patients with Suspected or Known Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 2007: 206-213.
106. Kollerits B, Heinrich J, Pichler M, et al. Intermittent claudication in the Erfurt Male Cohort (ERFORT) Study: its determinants and the impact on mortality. A population-based prospective cohort study with 30 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 2008;198:214-22
107. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189:61-9.
108. United States Preventive Services Task Force. Recommendation Statement: Screening for Peripheral Arterial Disease. Washington, DC: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005:1-8.

109. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:474-482.
110. Calonge N and Petitti D. Letter Regarding Article, "The United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Peripheral Arterial Disease: More Harm Than Benefit?" *Circulation.* 2007; 115:e212.
111. Beckman JA, Creager MA, and Jaff MR. Response to Letter Regarding Article, "The United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Peripheral Arterial Disease: More Harm Than Benefit?" *Circulation.* 2007; 115: e213.
112. Rose G. *The Strategy of Preventive Medicine.* Oxford, England: Oxford University Press; 1992.
113. Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as "increased risk". *JAMA.* 2012;307:1489-90.

114. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med.* 2012;125:198-208.
115. Hirsch TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;124:2020-45.
116. Població de Catalunya. [Monograph on the Internet]. Barcelona, Institut d'Estadística de Catalunya 2002. Retrieved April 27, 2016 www.idescat.net.
117. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masia R, Cordon F, Sala J, Juvinya D, Cerezo C, Fito M, Vila J, Covas MI, Marrugat J; on behalf of the REGICOR Investigators. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:653-659.

118. Manual of The MONICA Project [Manual on the Internet]. Geneva, World Health Organisation 2000. Retrieved April 27, 2016 from:
<http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>.
119. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Rohlfes I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003;56:253-61.
120. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, Nam BH, Ramos R, Sala J, Solanas P, Cerdón F, Gené-Badia J, D'Agostino RB, for the VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007;61:40-47.
121. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation 2004;109:733-9.
122. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose

- Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101-9.
123. Ahmad OE, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard GPE Discussion Paper Series: No. 31. Geneva: World Health Organization; 2000.
124. Alzamora MT, Baena-Díez JM, Sorribes M, et al. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health*. 2007;7:348.
125. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:617-21.
126. García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135-45.

127. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:29-37.
128. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.
129. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158:915-20.
130. Weng T, Yang YK, Lin S, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35:139-151.
131. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, et al. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:689-94.

132. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al.
[Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities(the MEDEA project)]. Gac Sanit.
2008;22:179-87.
133. White I, Royston P, Wood A. Multiple Imputation by Chained Equations: Issues and Guidance for Practice.
Statistics in Medicine 2011,30;377-399.
134. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, et al. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. Am J Epidemiol. 2005;162:1016-23.
135. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
URL <http://www.R-project.org/>.
136. Stef van Buuren, Karin Groothuis-Oudshoorn (2011). MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. Journal of Statistical Software, 45, 1-67. URL <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>

137. Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
138. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Int Med* 2000;160:2934-2938.
139. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898-904.
140. Powell J. Three Drug Indications for Patients with Peripheral Arterial Disease Bite the Dust: Report from the American Heart Association Meeting 2007 in Orlando. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 35:49-50.
141. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, et al. Symptomatic peripheral arterial disease: the value of a validated questionnaire and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract*. 2006; 56 :932-7.

142. Makdisse M, Ramos LR, Moreira F, et al. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88: 630-6.
143. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, et al. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease--the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. *Vasc Med.* 2007; 12: 5-11.
144. Goff DC, Lloyd-Jones DM, 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.* 2014;129:S49-73.
145. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
146. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a

- broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
147. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45:645-654
148. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009;120:2053-61.
149. Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, et al. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:186-92.
150. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.

151. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
152. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
153. Gotto AM Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol*. 2003;26:III3-12.
154. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.
155. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149-56.

156. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. *BMJ*. 2000;338:b81.
157. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2012;33:1893-901.

11. MATERIAL SUPLEMENTARI

1. **eTaula 1.** Mitjana (Interval de confiança del 95%) de les variables amb valors perduts en els casos complerts (valors observats) i en el conjunt de dades imputat.
2. **eTaula 2.** Característiques en els individus aparellats i no aparellats per *Propensity Score*.
3. **eTaula 3.** *Hazard Ratios* d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines realitzant l'anàlisi de casos complerts.
4. **eTaula 4.** *Hazard Ratios* d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines per intenció de tractament i combinant aparellament per propensity score amb l'ajust per covariables pronòstiques**.
5. **eTaula 5.** *Hazard Ratios* d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines realitzant anàlisi *time-varying*
6. **eFigura 1.** Zona d'emparellament de les distribucions de Propensity Score entre usuaris i no-usuaris d'estatines

eTaula 1. Mitjana (Interval de confiança del 95%) de les variables amb valors perduts en els casos complets (valors observats) i en el conjunt de dades imputat.

	Valors perduts	Valors Observats	Valors Imputats
Variables imputades			
Colesterol Total, mitjana (IC 95%), mg/dL	15.2%	201.6 (200.9-202.3)	203.1 (202.4-203.7)
Colesterol HDL, mitjana (IC 95%), mg/dL	29.3%	52.2 (51.8-52.4)	52.3 (52.0-52.5)
Colesterol LDL, mitjana (IC 95%), mg/dL	29.9%	122.9 (122.1-123.4)	124.2 (123.6-124.7)
Triglicèrids , mitjana (IC 95%), mg/dL	24.8%	143.4 (141.4-145.7)	143.3 (141.7-144.9)
Glucosa, mitjana (IC 95%), mg/dL	11.0%	134.8 (133.8-135.8)	134.2 (133.2-135.1)
PAS, mitjana (IC 95%), mmHg	1.0%	137.0 (136.7-137.3)	137.2 (136.9-137.5)
PAD, mitjana (IC 95%), mmHg	1.0%	76.5 (76.3- 76.7)	76.5 (76.4-76.7)
Índex de Massa Corporal	9.3%	29.1 (29.0-29.2)	29.6 (29.5-29.7)
Índex de Privació MEDEA	4.3%	0.7 (0.6-0.7)	0.7 (0.6-0.7)

HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; PAS: Presió Arterial Sistòlica; PAD: Presió Arterial Diastòlica

eTaula 2. Característiques en els individus aparellats i no aparellats per *Propensity Score*.

	Individus aparellats	Individus no aparellats	Diferència estandarditzada
N	5480	6639	
Edat, mitjana (DE) anys	67.2 (10.9)	65.6 (12.8)	0.132
Sexe, No (% homes)	3070 (56.0)	3672 (55.30)	0.015
ITB, mitjana (DE)	0.80 (0.1)	0.83 (0.1)	-0.171
Fumadors, No (%)	1600 (29.2)	1720 (25.9)	0.074
Diabetis, No (%)	3961 (72.3)	4142 (62.4)	0.213
Hipertensió, No (%)	4119 (75.2)	4317 (65.0)	0.223
Hipercolesterolèmia, No (%)	3060 (55.9)	1492 (22.5)	0.728
Obesitat, No (%)	2702 (49.3)	3125 (47.1)	0.045
Índex de massa corporal, mitjana (DE)	29.86 (5.3)	29.48 (5.4)	0.071
Sistòlica, mitjana (DE), mm Hg	137.74 (17.1)	136.89 (17.6)	0.049
Diastòlica, mitjana (DE), mm Hg	76.44 (10.0)	76.69 (9.9)	-0.025
Colesterol Total, mitjana (DE), mg/dL	213.56 (34.9)	194.45 (35.9)	0.540
Colesterol LDL, mitjana (DE), mg/dL	132.50 (30.1)	117.33 (30.5)	0.501
Colesterol HDL, mitjana (DE), mg/dL	51.56 (13.9)	52.87 (14.9)	-0.090
Triglicèrids, mg/dL	154.75 (101.2)	133.92 (84.9)	0.223
Medicació, No (%)			
Aspirina	1945 (35.5)	1114 (16.8)	0.436

Arteriopatia Perifèrica Assimptomàtica: Prevalença, detecció i tractament

Diürètic	1062 (19.4)	1199 (18.1)	0.034
Blocadors-β	574 (10.5)	568 (8.5)	0.066
Inhibidor ECA	2572 (46.9)	2462 (37.1)	0.201
Blocadors del Canal del Calci	798 (14.6)	715 (10.8)	0.114
Hipolipemians no estatines	412 (7.5)	303 (4.6)	0.124
Medicaments antiinflamatoris	1367 (24.9)	1565 (23.6)	0.032
Tractaments antidiabètics	2763 (50.4)	2687 (40.5)	0.201
Nombre de visites, mitjana (DE)	6.28 (7.0)	6.04 (6.9)	0.034
Risc Coronari a 10 anys, mitjana (DE)	8.82 (6.6)	7.05 (5.9)	0.280
Co-morbiditats No (%)			
Fibril·lació Auricular	359 (6.6)	366 (5.5)	0.044
MPOC	645 (11.8)	702 (10.6)	0.038
Artritis	43 (0.8)	59 (0.9)	-0.011
Asma	199 (3.6)	233 (3.5)	0.007
Càncer	1010 (18.4)	1132 (17.1)	0.037
Hipotiroidisme	396 (7.2)	400 (6.0)	0.049
Depressió	170 (3.1)	188 (2.8)	0.015
Nivell Socioeconòmic, N (%)			
1 (Més Privació)	1101 (20.1)	1388 (20.9)	-0.020
2	1094 (20.0)	1344 (20.2)	-0.007
3	1093 (19.9)	1294 (19.5)	0.012

Arteriopatia Perifèrica Assimptomàtica: Prevalença, detecció i tractament

4	1094 (20.0)	1330 (20.0)	-0.002
5 (Menys Privació)	1094 (20.0)	1280 (19.3)	0.017

DE: Desviació Estàndard; ITB: Índex Turmell-Braç; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low density Lipoprotein; ECA: Enzima Convertora Angiotensina; MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

eTaula 3. Hazard Ratios d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines realitzant l'anàlisi de casos complets.

	Grup d'estatines N: 1587		Grup de no-estates N: 1587		HR (IC95%)	NNT
	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)		
Resultats						
Infart Agut de Miocardi	41	7.0 (5.0-9.4)	65	11.4 (8.8-14.4)	0.61 (0.41-0.91)	227
Angina	30	5.1 (3.5-7.3)	47	8.2 (6.0-10.8)	0.61 (0.39-0.97)	323
Malaltia Coronaria	57	9.8 (7.4-12.6)	86	15.2 (12.2-18.6)	0.64 (0.46-0.89)	185
Ictus	55	9.4 (7.1-12.2)	64	11.2 (8.6-14.2)	0.84 (0.59-1.21)	----
Esdeveniments Cardiovasculars Majors	93	16.1 (13.0-19.6)	121	21.6 (18.0-25.6)	0.75 (0.57-0.98)	182
Mortalitat per qualsevol causa	125	21.0 (17.6-24.8)	157	26.9 (23.0-31.2)	0.78 (0.61-0.98)	170

*1000 persones any

NNT: Número necessari a tractar. HR: Hazard Ratio. IC: Interval de confiança

eTaula 4. Hazard Ratios d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines per intenció de tractament i combinant aparellament per propensity score amb l'ajust per covariables pronòstiques**.

	Grup d'estatines N: 1587		Grup de no-estatines N: 1587		HR (IC95%)	NNT
	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)		
Resultats						
Infart Agut de Miocardi	88	8.4 (6.8-10.4)	124	12.2 (10.2-14.5)	0.71 (0.53-0.95)	272
Angina	68	6.5 (5.1- 8.2)	85	8.3 (6.7-10.2)	0.78 (0.59-1.10)	----
Malaltia Coronaria	123	11.9 (9.9-14.2)	162	16.1 (13.8-18.7)	0.75 (0.58-0.96)	238
Ictus	123	11.8 (9.9-14.1)	134	13.2 (11.1-15.6)	0.90 (0.69-1.19)	----
Esdeveniments Cardiovasculars Majors	201	19.7 (17.2-22.5)	245	24.7 (21.8-27.8)	0.81 (0.66-0.98)	202
Mortalitat per qualsevol causa	263	24.8 (22.0-27.8)	316	30.3 (27.2-33.6)	0.82 (0.68-0.97)	178

*1000 persones any

NNT: Número necessari a tractar. HR: Hazard Ratio. IC: Interval de confiança

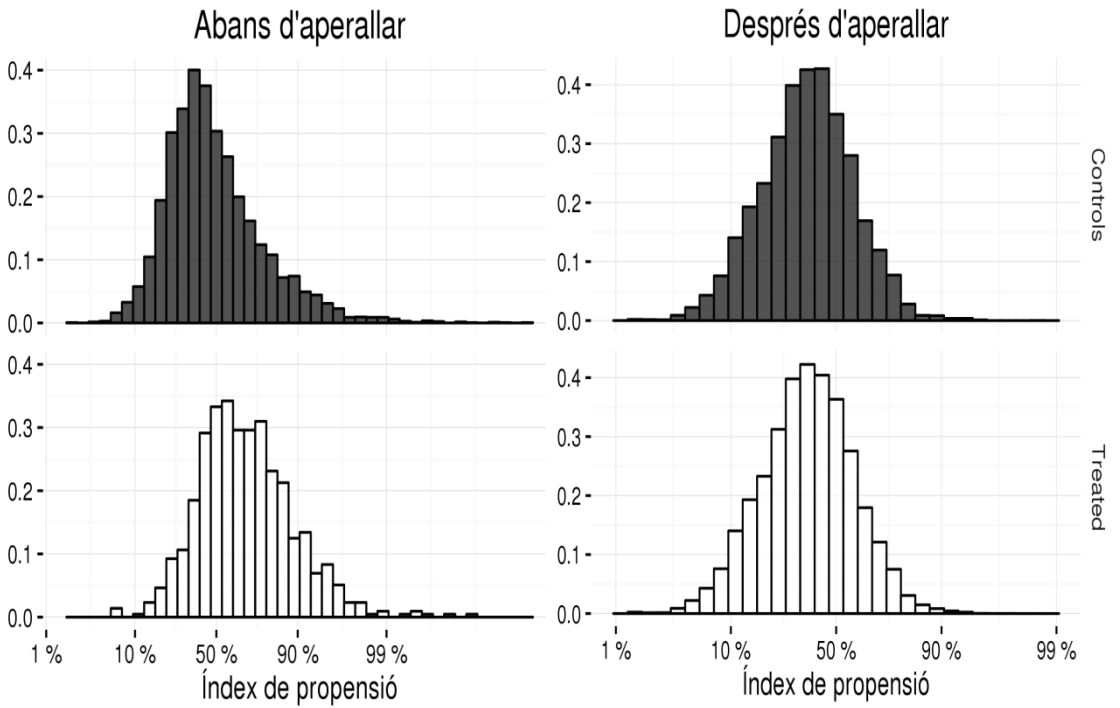
**EL model s'ha ajustat per: hièrtensió, hipercolesterolèmia, ús d'aspirina, hipolipemians no-estatines, índex turmell-braç, i risc coronari a 10 anys.

eTaula 5. Hazard Ratios d'esdeveniments vasculars incidents i el Número Necessari a Tractar anual per prevenir un esdeveniment per a l'ús d'estatines realitzant anàlisi *time-varying*

	Grup d'estatines N: 1587		Grup de no-estatines N: 1587		HR (IC95%)	NNT
	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)	Casos	Taxa d'incidència* (IC95%)		
Resultats						
Infart Agut de Miocardi	89	9.3 (7.3-11.4)	123	10.0 (8.0-12.0)	0.74 (0.55-1.01)	----
Angina	66	6.9 (5.2-8.7)	87	6.9 (5.3-8.6)	0.83 (0.59-1.16)	----
Malaltia Coronària	118	12.7 (10.3-15.1)	167	13.5 (11.2-15.8)	0.79 (0.62-1.01)	----
Ictus	101	10.6 (8.5-12.8)	156	12.7 (10.6-14.9)	0.77 (0.60-1.00)	----
Esdeveniments Cardiovasculars Majors	174	19.1 (16.2- 21.9)	272	22.4 (19.4-25.4)	0.75 (0.61-0.92)	302
Mortalitat per qualsevol causa	225	23.3 (20.1-26.5)	354	30.2 (26.7-33.7)	0.74 (0.62-0.87)	144

*1000 persones any

NNT: Número necessari a tractar. HR: Hazard Ratio. IC: Interval de confiança



eFigura 1. Zona d'emparellament de les distribucions de Propensity Score entre usuaris i no-usuaris d'estatines

12. ARTICLES DERIVATS DE LA TESI

12.1. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk

12.2. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index

12.3. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population with Low Ankle Brachial Index



Prevalence of Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease and the Value of the Ankle-brachial Index to Stratify Cardiovascular Risk

R. Ramos^{a,b,c,*}, M. Quesada^{b,c,d}, P. Solanas^{b,c}, I. Subirana^a, J. Sala^{c,e}, J. Vila^a, R. Masiá^{c,e}, C. Cerezo^{b,c}, R. Elosua^a, M. Grau^{a,d}, F. Cerdón^{b,c}, D. Juvinyà^f, M. Fitó^a, M. Isabel Covas^a, A. Clarà^g, M. Ángel Muñoz^{d,h}, J. Marrugat^a, on behalf of the REGICOR Investigators¹

^a Research on Inflammatory and Cardiovascular Disorders Program (RICAD), Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular (ULEC), Cardiovascular, Epidemiology and Genetics Research Group (EGEC), Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Spain

^b Unitat de Recerca i Unitat Docent de Medicina de Família de Girona, IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Spain

^c Institut de Investigació Biomedica de Girona (IdIBGi), Spain

^d Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^e Servei de Cardiologia i Unitat Coronària, Hospital de Girona Josep Trueta, Girona, Spain

^f Universitat de Girona, Spain

^g Servei de Angiologia i Cirurgia Vasculat, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^h Àrea Bàsica de Salut Montornés –Montmeló, Institut Català de la Salut, Spain

Submitted 7 January 2009; accepted 16 April 2009

Available online 10 June 2009

KEYWORDS

Peripheral vascular diseases;
Risk assessment;
Primary prevention;
Risk factors

Abstract Objectives: To determine the prevalence of ankle-brachial index (ABI) < 0.9 and symptomatic peripheral arterial disease (PAD), association with cardiovascular risk factors (CVRF), and impact of adding ABI measurement to coronary heart disease (CHD) risk screening.

Design: Population-based cross-sectional survey of 6262 participants aged 35–79 in Girona, Spain.

Methods: Standardized measurements (CVRF, ABI, 10-year CHD risk) and history of intermittent claudication (IC), CHD, and stroke were recorded. ABI < 0.9 was considered equivalent to moderate-to-high CHD risk ($\geq 10\%$).

Results: ABI < 0.9 prevalence was 4.5%. Only 0.62% presented low ABI and IC. Age, current smoker, cardiovascular disease, and uncontrolled hypertension independently associated with ABI < 0.9 in both sexes; IC was also associated in men and diabetes in women. Among participants 35–74 free

* Corresponding author. Rafel Ramos, MD, PhD, Unitat de Recerca de Medicina de Família, IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Girona, Spain. Tel.: +34 607074712; fax: +34 972214100.

E-mail address: rramos.girona.ics@gencat.cat (R. Ramos).

¹ See the roster of REGICOR Investigators at: www.regicor.org/regicor_inv.

of cardiovascular disease, 6.1% showed moderate-to-high 10-year CHD risk; adding ABI measurement yielded 8.7%. Conversely, the risk function identified 16.8% of these participants as having 10-year CHD risk > 10%. In participants 75–79 free of cardiovascular disease, the prevalence of ABI < 0.9 (i.e., CHD risk \geq 10%) was 11.9%.

Conclusions: ABI < 0.9 is relatively frequent in those 35–79, particularly over 74. However, IC and CHD risk \geq 10% indicators are often missing. Adding ABI measurement to CHD-risk screening better identifies moderate-to-high cardiovascular risk patients.

© 2009 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Primary prevention of cardiovascular diseases, a major public health challenge in developed and developing countries,¹ is guided by risk estimation using mathematical algorithms.² However, risk functions fail to identify many individuals who will develop a cardiovascular event within 10 years.³ As a complement to risk estimation, some strategies, including diagnosing pre-symptomatic atherosclerosis, can improve detection of high-risk patients.¹

The population prevalence of peripheral arterial disease (PAD), the atherosclerotic occlusive disease of arteries distal to the aortic bifurcation, ranges from 6.9% to 21.4% depending on PAD definition, sex, and age range in western countries.^{4–8} PAD risk factors are common to other atherosclerotic diseases,⁹ and PAD indicates high risk of coronary heart disease (CHD), stroke, and mortality irrespective of intermittent claudication (IC).^{10–14} PAD is typically asymptomatic before progressing to clinical stages ranging from IC to critical limb ischemia.^{10,11} Ankle-brachial index (ABI) is a simple, inexpensive, and non-invasive PAD measurement,¹⁵ even at the pre-symptomatic phase when intervention can improve prognosis and prevent or delay severe complications.^{16,17} Sensitivity and specificity of a 0.9 ABI cut-off value are \sim 95% for detecting angiographically positive PAD in symptomatic individuals.^{16–19}

These characteristics imply the equivalent of high cardiovascular risk, suggesting that ABI can offer additional information about a patient's cardiovascular risk. Cardiovascular prevention programs could include ABI measurement for PAD screening.⁵ The study aimed to determine the prevalence of ABI < 0.9 and of symptomatic PAD, their association with cardiovascular risk factors, and the impact on identifying otherwise undetected moderate-to-high-risk individuals if ABI measurement were added to population screening for CHD risk.

Methods

Population

This population-based cross-sectional study was conducted between 2005 and 2006 in Girona province (\sim 600,000 inhabitants), northeastern Spain.²⁰

We selected a random population sample of participants aged 35–79 years from the city of Girona (\sim 70,000 inhabitants) and two rural towns, stratified by age and sex. Although sample size was calculated for a cross-sectional risk factor prevalence study,²¹ with a prevalence of low ABI of 5.2% and 3.9% for men and women, respectively, our

comparisons in men and women were powered at 80% to detect as statistically significant (p -value < 0.05) differences between low and normal ABI participants of at least 12% units in a categorical variable, with a point estimate of 50% (most conservative approach).

All participants were duly informed and signed their consent to participate in the study, approved by the local ethics committee.

Measurements

Examinations were performed by trained nurses and interviewers using standard questionnaires and measurement methods.²²

Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by squared height (kg/m^2).

Blood pressure was measured with a calibrated oscillometric sphygmomanometer (OMRON 705 IT) using a cuff adapted to upper arm perimeter (young, adult, obese). After 5 min rest, two measurements were taken, at least 20 min apart, and the lower value recorded. Participants were considered hypertensive if previously diagnosed by a physician, under treatment, or presenting systolic blood pressure (SBP) \geq 140 or diastolic blood pressure (DBP) \geq 90 mmHg. Uncontrolled hypertension was defined as SBP \geq 140 or DBP \geq 90 mmHg (130/80 mmHg in participants with diabetes).

Blood was drawn after 10–14 h fasting, with >60 s of venostasis. Methods and quality control of determination of total cholesterol, HDL-c and triglyceride concentrations are detailed elsewhere.²¹

Diabetes was defined as history of diabetes, diabetes treatment or fasting glycemia > 125 mg/dl.

CHD risk was calculated in all participants 35–74 years old and free of cardiovascular disease using the Framingham function adapted to Spain and validated in this population. In summary, this methodology maintains the original model structure (including variables) and the original β -coefficients but substitutes local incidence and risk factor prevalence for the Framingham coronary event incidence rate and risk factor prevalence. This function has been shown to accurately and reliably predict CHD risk for patients aged 35–74.^{23,24}

A standardized smoking questionnaire was used to evaluate cigarette consumption.²² Participants were classified as smokers (current or quit < 1 year), former smokers (quit \geq 1 year) or never smokers. In the multivariate analysis, former smokers and never smokers were considered non-current smokers in a dichotomized variable.

History of cardiovascular disease (myocardial infarction, angina, or stroke) was considered when diagnosed by a physician. Primary care and hospital clinical records of all participants were reviewed for history of arterial limb revascularization procedures.

ABI measurement

After a 5-min rest, systolic blood pressure was measured in the brachial artery in the antecubital fossa in both arms, with a continuous Doppler device (SONICAID 421, Oxford Instruments), 8 MHz probe. The cuff was then applied to the distal calf, and the Doppler probe was used to determine 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 highest of the two systolic pressures in lower limbs (posterior and anterior tibial arteries) to the average of the right and left brachial systolic pressures, unless there was a discrepancy ≥ 10 mmHg between the two arms (in which case the highest reading was used). The lower of the two ABI values obtained from the left and the right ankle was used for analysis. ABI < 0.9 in either leg was considered moderate-to-high cardiovascular risk^{5,10–15}; ABIs in the 0.9–1.39 range were considered normal; ABI > 1.39 was excluded from evaluation since the possible influence of arterial wall stiffness made it impossible to discard arterial obstruction.^{13,25} Operators were meticulously trained by a senior vascular surgeon. A protocol of independent measurements assessed operator performance and found low inter- and intra-operator variability, showing an intraclass correlation coefficient of 0.92 and 0.94, respectively.

Edinburgh questionnaire

Claudication was assessed using participants' answers (as noted) to the Edinburgh questionnaire²⁶:

1. Do you get any pain or discomfort in your legs when you walk? (Yes)
2. Does this pain ever occur when you are standing still or sitting? (No)
3. Do you get this pain if you walk uphill or hurry? (Yes)
4. Do you get this pain if you walk at an ordinary pace on level ground? (No = mild, Yes = moderate/severe)
5. What happens to the pain if you stand still? (It goes away)
6. Does the pain disappear within 10 min or less when you stand still (Yes)
7. Where do you get the pain or discomfort? (leg diagram is presented to patient)

Based on the conditions fulfilled by the response, patients were classified as follows:

- 1) Definite claudication
 - All responses to questions 1–6 as noted above
 - Calf area marked on the diagram of the leg (question 7)
- 2) Atypical claudication
 - All responses to questions 1–6 as noted above
 - Thigh or buttock marked on the diagram of the leg, in the absence of calf pain (question 7)
- 3) No claudication. Any other combination of responses

PAD was considered asymptomatic when ABI < 0.9 and the Edinburgh questionnaire showed no IC. Symptomatic PAD included patients with ABI < 0.9 and definite or atypical IC based on the Edinburgh questionnaire.

Statistical analysis

Prevalence is presented by sex and is standardized for age according to the age distribution of the standard world population.²⁷ Continuous variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range when their distribution departs from normal (glycemia, triglycerides). Kruskal–Wallis or Student's *t*-test was used for differences in continuous variables and Chi square tests for categorical variables. Adjusted odds ratios (OR) of ABI < 0.9 were estimated by a logistic model for demographic, comorbidity, clinical and severity variables that showed significant differences ($p < 0.05$) in the univariate analysis. Important variables based on clinical judgment, such as age, sex or diabetes, were also included as potential confounders.

Results

From a randomly selected population sample of 8485 eligible subjects aged 35–79 years, 6262 (73.8%) agreed to participate. The response rate did not vary substantially by age and sex groups. Therefore, it is reasonable to suppose that age and gender selection bias is minimized. Analysis included 2903 men and 3269 women ($n = 6172$); 78 participants with ABI > 1.39 , suggesting arterial wall stiffness, and 12 participants without ABI measurement were excluded.

Table 1 shows participant characteristics, comparing the presence of cardiovascular risk factors by sex in the total population sample aged 35–79. Table 2 shows prevalence of ABI < 0.9 with symptomatic PAD by sex and age groups. ABI < 0.9 was present in 277 participants (4.5%, 95%CI: 4.0–5.0%), 150 men (5.2%, 95%CI: 4.4–6.0%) and 127 women (3.9%, 95%CI: 3.2–4.6%). Only 0.62% (95%CI: 0.44–0.84%) with low ABI presented IC as assessed by the Edinburgh questionnaire (13.7% (95%CI: 9.9–18.3%) of all participants with ABI < 0.9). Age-standardized prevalence of ABI < 0.9 was 4.23 (95%CI: 3.57–4.89) in men and 3.75 (95%CI: 3.10–4.41) in women.

Prevalence of ABI < 0.9 was highest in participants 75–79 years old (14.1%, 95%CI: 11.3–17.3%). Prevalence of ABI < 0.9 in those individuals 75–79 years old free of known vascular disease was 11.9% (95%CI: 9.1–15.3%).

Low-ABI participants were older and more often diabetic, hypertensive, and, in men, current smokers. Myocardial infarction, angina, and stroke were significantly more prevalent in ABI < 0.9 individuals, along with higher 10-year CHD risk in the 35–74 age group for whom this risk function is calibrated. Table 3 compares cardiovascular risk factors in individuals with and without ABI < 0.9 , by sex.

ABI < 0.9 was independently and positively associated in the study population with age, current smoker, cardiovascular disease, and uncontrolled hypertension, and also with IC in men and diabetes in women (Table 4).

From the 6172 included individuals, CHD risk was calculated in all participants 35–74 years old and free of

Table 1 Comparison of presence of cardiovascular risk factors by sex in a population sample aged 35–79 years in Girona, Spain

	Men	Women	p-Value
N	2903	3269	
Age ^a	56.6 (12.3)	55.9 (12.3)	0.029
Hypertension	50.6%	41.1%	<0.001
Diabetes	18.6%	11.9%	<0.001
Smoking			
Current or former smoker ≤1 year	29.6%	15.9%	<0.001
Former smoker >1 year	41.2%	12.8%	<0.001
Never smoker (%)	29.1%	71.3%	<0.001
Systolic blood pressure ^a	131 (18)	125 (21)	<0.001
Diastolic blood pressure ^a	80 (10)	77 (10)	<0.001
Uncontrolled hypertension	36.4%	26.7%	<0.001
Total cholesterol ^a	209 (40)	213 (43)	<0.001
HDL cholesterol ^a	47 (12)	57 (14)	<0.001
LDL cholesterol ^a	136 (36)	135 (37)	0.103
Triglycerides ^b	104 (78–144)	86 (64–120)	<0.001
Body mass index ^a	27.8 (3.8)	27.0 (5.1)	<0.001
10-year CVD risk < 10% ^c	87.6%	98.4%	<0.001
History of arterial limb revascularization	0.34%	0.00%	0.001
Any cardiovascular disease	8.32%	4.02%	<0.001
ABI < 0.9	5.17%	3.88%	0.015
ABI < 0.9 and Edinburgh definite or atypical	1.17%	0.12%	<0.001
ABI < 0.9 and Edinburgh normal	3.92%	3.74%	0.712

CVD: cardiovascular disease. HDL: high density lipoproteins. LDL: low density lipoproteins. Edinburgh: Edinburgh intermittent claudication questionnaire.

^a Mean (Standard deviation).

^b Median (1st quartile–3rd quartile).

^c Calculated for CVD-free participants aged 35–74 years free of cardiovascular disease.

cardiovascular disease (necessary use conditions of Framingham CHD-risk functions), for a total of 5228 participants who fulfilled this condition. Mean 10-year CHD risk in the subgroup of 161 patients with ABI < 0.9 was 9.2% in men and 3.0% in women. Only 1.9% (95%CI: 0.4–5.3%) of participants with ABI < 0.9 presented CHD risk ≥ 20%; in 16.8% (95%CI: 11.4–23.5%) it was ≥ 10% (Fig. 1). Although ABI and 10-year CHD risk were significantly and inversely correlated in participants aged 35–74 and free of

cardiovascular disease, the Spearman correlation was modest: -0.15 ($p < 0.001$) in men and -0.11 ($p < 0.001$) in women. Among participants with ABI < 0.9, this coefficient increased to -0.37 .

Combining CHD-risk estimation with ABI measurement changed the proportion of participants aged 35–74 years with moderate-to-high (≥ 10%) CHD risk from 6.1% (95%CI: 5.5–6.8%) to 8.7% (95%CI: 7.9–9.5%), a change of 11.4 to 13.5% in men, and 1.6 to 4.6% in women.

Table 2 Prevalence of ankle-brachial index less than 0.9 by sex and age groups in a population sample aged 35–79 years in Girona, Spain

	Men			Women		
	d/n	ABI < 0.9	95% CI	d/n	ABI < 0.9	95% CI
Ages groups						
35–44 years	7/607	1.2%	(0.5%; 2.4%)	25/730	3.4%	(2.2%; 5.0%)
45–54 years	8/709	1.1%	(0.5%; 2.2%)	18/841	2.1%	(1.3%; 3.4%)
55–64 years	27/719	3.8%	(2.5%; 5.4%)	24/768	3.1%	(2.0%; 4.6%)
65–74 years	60/599	10.0%	(7.7%; 12.7%)	30/646	4.6%	(3.2%; 6.6%)
75–79 years	48/269	17.8%	(13.5%; 23.0%)	30/284	10.6%	(7.2%; 14.7%)
All	150/2903	5.2%	(4.4%; 6.0%)	127/3269	3.9%	(3.2%; 4.6%)
All age standardized by world population	150/2903	4.2%	(3.6%; 4.9%)	127/3269	3.8%	(3.1%; 4.4%)
ABI < 0.9 and Edinburgh definite or atypical	34/2903	1.2%	(0.8%; 1.6%)	4/3269	0.1%	(0.0%; 0.3%)
ABI < 0.9 and Edinburgh normal	116/2903	4.0%	(3.3%; 4.8%)	123/3269	3.8%	(3.1%; 4.5%)

d: Diagnosed ABI < 0.9; n: number of participants; ABI: ankle-brachial index; CI: Confidence interval.

Table 3 Comparison of presence of cardiovascular risk factors between individuals with and without ankle-brachial index < 0.9 in men and women aged 35–79 years

	Men			Women		
	ABI < 0.9	ABI ≥ 0.9	<i>p</i>	ABI < 0.9	ABI ≥ 0.9	<i>p</i>
N	150	2753		127	3142	
Age ^a	68.2 (10.0)	56.0 (12.1)	<0.001	61.0 (14.0)	55.7 (12.2)	<0.001
Hypertension	72.0%	49.5%	<0.001	58.3%	40.4%	<0.001
Diabetes	28.7%	18.0%	0.001	22.8%	11.5%	<0.001
Smoking						
Current or former smoker ≤1 year	31.3%	29.5%	<0.001	16.0%	15.9%	0.154
Former smoker >1 year	57.3%	40.4%	<0.001	7.20%	13.0%	0.154
Never smoker	11.3%	30.1%	<0.001	76.8%	71.1%	0.154
Systolic blood pressure ^a	139 (19)	130 (18)	<0.001	137 (27)	124 (20)	<0.001
Diastolic blood pressure ^a	78 (11)	81 (10)	0.009	79 (11)	77 (10)	0.057
Uncontrolled hypertension	58.0%	35.2%	<0.001	45.7%	25.9%	<0.001
Total cholesterol ^a	202 (43.5)	209(39.8)	0.035	216 (49)	213 (43)	0.423
HDL cholesterol ^a	47 (14)	47 (12)	0.679	57 (17)	57 (14)	0.782
LDL cholesterol ^a	128 (37)	137 (36)	0.003	132 (37)	135 (37)	0.442
Triglycerides ^b	107 (80–142)	103 (78–144)	0.520	91 (71–123)	86 (64–120)	0.194
Body mass index ^a	27.7 (3.8)	27.8 (3.8)	0.962	26.5 (5.0)	27.0 (5.1)	0.293
10-year CVD risk < 10% ^c	65.3%	88.3%	<0.001	96.5%	98.4%	0.163
Cardiovascular disease	26.8%	7.32%	<0.001	16.5%	3.51%	<0.001
Edinburgh definite or atypical	22.7%	3.49%	<0.001	3.15%	3.34%	1.000

ABI: ankle-brachial index. CVD: cardiovascular disease. HDL: high density lipoproteins. LDL: low density lipoproteins. Edinburgh: Edinburgh intermittent claudication questionnaire.

^a Mean (Standard deviation).

^b Median (1st quartile–3rd quartile).

^c Calculated for CVD-free participants aged 35–74 years.

Discussion

Although most classical CHD-risk factors were associated to PAD, less than 20% of those 35–74 years old and free of CHD with ABI < 0.9 were at ≥10% 10-year CHD risk. Including ABI < 0.9 in the screening process results in a considerable

increase in the proportion of moderate-to-high-risk population when combined with 10-year CHD risk ≥ 10% by risk functions. Many participants aged 75–79, not amenable to CHD-risk function calculations, presented ABI < 0.9 (i.e., symptomatic or asymptomatic PAD) and could be considered at high risk.^{5,10–15} Furthermore, the Edinburgh questionnaire revealed IC symptoms in only a modest portion of participants with ABI < 0.9. Therefore, our results support the idea that cardiovascular risk screening strategies could be improved by adding ABI measurement, particularly for those beyond age 74. These findings concur with recently published data¹³ of countries with high incidence of CHD. Our study confirms this data in a Mediterranean population with a known low risk of CHD.

Age, smoking, hypertension and diabetes mellitus are the cardiovascular risk factors most often associated with PAD.^{4,9,16} In our study, although diabetes was more prevalent in the PAD group in both sexes, it independently associated with PAD only in women. This finding is consistent with the more deleterious effect of diabetes on CHD development observed in women.²⁸ Uncontrolled hypertension was independently associated with low ABI in both sexes, displacing hypertension in the multivariate model.

Presence of IC was significantly related to ABI < 0.9 in men. Male sex increased the risk of a symptomatic obstruction; asymptomatic PAD prevalence was similar in both sexes (Table 2). This suggests that atherosclerotic obstruction progresses faster in men who present a worse

Table 4 Adjusted odds ratios and 95% confidence interval for factors independently related to ankle brachial index < 0.9 in participants aged 35–79 years

Variable	Odds ratio	95%	CI
<i>Men</i>			
Age (1 year)	1.09	1.07	1.11
Current smoker	2.14	1.43	3.21
Cardiovascular disease	2.13	1.38	3.28
Edinburgh definite or atypical	5.22	3.25	8.38
Uncontrolled hypertension	1.52	1.06	2.19
<i>Women</i>			
Age (1 year)	1.02	1.01	1.04
Current smoker	1.89	1.10	3.24
Cardiovascular disease	3.26	1.88	5.68
Diabetes	1.59	1.00	2.51
Uncontrolled hypertension	1.74	1.16	2.61

CI: confidence interval. Edinburgh: Edinburgh intermittent claudication questionnaire.

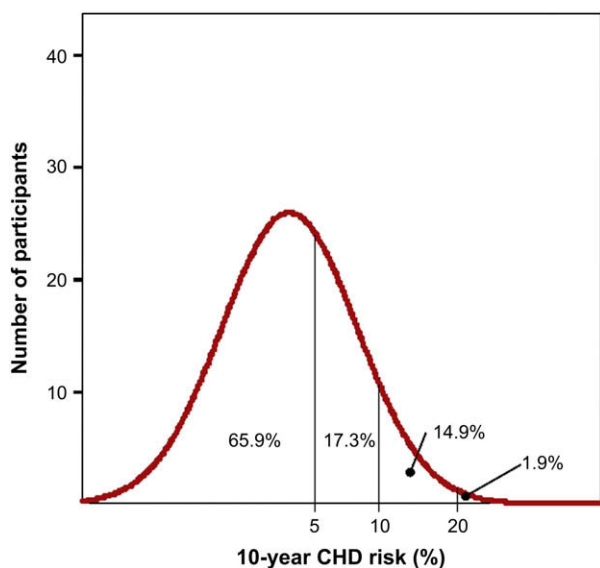


Figure 1 Distribution of 10-year coronary heart disease risk estimation in participants aged 35–74 years free of cardiovascular disease with ankle-brachial index < 0.9 .

cardiovascular risk profile, particularly smoking, which is consistent with the higher arterial limb revascularization rate observed in men. The low prevalence of individuals with ABI < 0.9 and IC indicates that PAD can only be comprehensively diagnosed by systematic screening that includes ABI measurement.

The prevalence of ABI < 0.9 in our study was similar to that described elsewhere,^{12,29,30} slightly lower than in northern Europe.^{4,6} The large variability in reported PAD prevalence is probably due to differing definitions of PAD and participant inclusion criteria, particularly age ranges.^{4–8}

Indeed, age is of particular interest in our study. Our findings show that the prevalence of PAD, as defined by ABI < 0.9 , is relatively high in the 35 to 79-year-old population in Spain; almost 14.1% of the population aged 75–79 presented some stage of this disease. The crude prevalence of ABI < 0.9 was higher in men than in women, with the highest PAD prevalence in men observed in subjects older than 65 years. Age-standardized prevalence canceled the sex-based difference.

Implications of the study results

Systematic CHD-risk screening that combines ABI measurement – a quick, easy, and low-cost technique to diagnose inferior limb arterial obstruction with high sensitivity and specificity^{16,18,19} – with 10-year CHD-risk functions is supported by the considerable prevalence of ABI < 0.9 in the 35–79 age group. In addition, diagnosing asymptomatic PAD identifies individuals at increased risk of suffering cardiovascular events^{10–16} despite an apparently low 10-year CHD risk by risk functions. Information provided by ABI measurement could be combined with 10-year CHD-risk estimation by CHD-risk functions, or incorporated in future cardiovascular prediction functions. The preventive effect of interventions in individuals with

symptomatic PAD is well known,^{31–34} and it is likely that these interventions have beneficial effects of early risk factor modification and medication (e.g., anti-platelet drugs and statins) in subjects with subclinical disease. However, this likelihood remains to be ascertained in future clinical trials. Cost-effectiveness of ABI screening is unknown. Our data show that some 48 (100/2.1) men have to be screened with ABI to detect 1 more subject with an elevated risk of CHD, and some 33 (100/3) women. Current knowledge supports the international consensus criteria for PAD screening,^{15,16} but more studies are needed to determine whether adding the ABI measurement in a screening strategy would be cost-effective and feasible in the general population.

Study characteristics

The sample size and high participation rate ($\sim 74\%$) yield adequate statistical power and guarantee external validity and representativeness of the studied population. However, the cross-sectional nature of the study and the age range (35–79 years) may be considered potential limitations to the observed associations and to the generalizability of our findings. We chose to extend the screening age range down to 35 years to test the magnitude of prevention achievable with early primary prevention in younger subjects, which was unknown in Spain.

In conclusion, we found ABI < 0.9 to be associated with most classical CHD-risk factors, as expected, but also relatively frequent in the population aged 35–79 (and particularly those aged 74–79) with no claudication symptoms and an apparent 10-year coronary risk $< 10\%$, based on CHD-risk functions. Incorporating systematic ABI measurement into screening for CHD risk may improve cardiovascular risk stratification and increase early identification of patients with moderate-to-high cardiovascular risk, particularly in those beyond the age range for which risk functions were established.

Conflict of Interest

We have no potential conflicts of interest to report for any of the funding sources listed in acknowledgements.

Acknowledgements

We thank Susana Tello and Lenny Franco for data management, Ruth Martí and Isabel Ramió for data collection. We appreciate the English revision of the manuscript by Elaine Lilly, Ph.D., of Writer's First Aid.

This project was supported by grants FIS 2003/HERMES PI20471 from the *Fondo de Investigación Sanitaria* (FIS); AATRM 034/33/02 of the *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*; "Beca para investigación básica y clínica en Cardiología 2002" from the *Fundación Española del Corazón* and *Sociedad Española de Cardiología*; and AGAUR, Generalitat de Catalunya (2005SGR00577); and by Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009) and Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

References

- 1 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;**28**:2375–414.
- 2 Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 2004;**148**: 16–26.
- 3 Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol* 2007;**60**:693–702.
- 4 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**:384–92.
- 5 Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M, Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004;**175**:131–8.
- 6 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**:185–92.
- 7 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**:1185–91.
- 8 Stoffers H, Rinkens P, Kester A, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognised peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:282–90.
- 9 Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Int Med* 2000;**160**:2934–8.
- 10 Leng G, Lee A, Fowkes G, 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.
- 11 Feringa H, Karagiannis S, Schouten O, Vidakovic R, van Waning V, Boersma E, et al. Prognostic significance of declining ankle-brachial index values in patients with suspected or known peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**206**–13.
- 12 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**:961–5.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000;**101**:e16–22.
- 16 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, on behalf of the TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**33**:S1–75.
- 17 Hyatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;**344**:1608–21.
- 18 Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;**18**:253–65.
- 19 Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**: 1463–9.
- 20 *Població de Catalunya*. [Monograph on the Internet]. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya. Available from: www.idescat.net; 2002 [Cited 2006 Jan 08].
- 21 Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masia R, et al. on behalf of the REGICOR Investigators. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995–2000–2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14**: 653–9.
- 22 *Manual of The MONICA Project* [Manual on the Internet]. Geneva: World Health Organisation. Available from: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>; 2000 [Cited 2006 Jan 08].
- 23 Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**:253–61.
- 24 Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al for the VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health* 2007;**61**:40–7.
- 25 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.
- 26 Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;**45**:1101–9.
- 27 Ahmad OE, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. *Age standardization of rates: a new WHO standard*. In: *GPE Discussion Paper Series: No. 31*. Geneva: World Health Organization; 2000.
- 28 Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;**27**:2898–904.
- 29 Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. *Circulation* 2004;**110**:738–43.
- 30 Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;**172**:95–105.
- 31 Singer D, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**35**:701–8.
- 32 Powell J. Three drug indications for patients with peripheral arterial disease bite the dust: report from the American Heart Association Meeting 2007 in Orlando. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**35**:49–50.
- 33 Giusti V. Management of obesity in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**34**:576–82.
- 34 Lee H, Mehta T, Ray B, Heng M, McCollum P, Chetter I. Non-randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of a supervised exercise programme for claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**33**:202–7.



Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Derivation and validation of REASON: A risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index[☆]

Rafel Ramos^{a,e,*,1}, Jose Miguel Baena-Díez^{b,h,1}, Miquel Quesada^{a,c,e,1}, Pascual Solanas^{a,e,1}, Isaac Subirana^{b,1}, Joan Sala^{d,e,1}, Maite Alzamora^{f,1}, Rosa Forès^{f,1}, Rafel Masiá^{d,1}, Roberto Elosua^{b,1}, María Grau^{b,1}, Ferran Cordón^{a,e,1}, Guillem Pera^{g,1}, Fernando Rigo^{i,1}, Ruth Martí^{a,1}, Anna Ponjoan^{a,1}, Carlos Cerezo^{a,1}, Ramon Brugada^{e,1}, Jaume Marrugat^{b,1}

^a Research Unit in Primary Care, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol) and Primary Care Services, Catalan Institute of Health (ICS), Girona, Catalunya, Spain

^b Research on Inflammatory and Cardiovascular Disorders Program (RICAD), Lipids and Cardiovascular Epidemiology Research Group (ULEC) and Cardiovascular, Epidemiology and Genetics Research Group (EGEC), Municipal Institute for Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

^c Doctoral Program in Public Health and Biomedical Research Methods, Autonomous University of Barcelona, Spain

^d Coronary Care Unit and Cardiology Service, Hospital Josep Trueta, Biomedical Research Institute, Girona (IdIBGi), ICS, Catalunya, Spain

^e Department of Medical Sciences, School of Medicine, University of Girona, Spain

^f Riu Nord-Riu Sud Primary Care Center, Sta Coloma de Gramenet, ICS, Spain

^g North Metropolitan Research Unit in Primary Care, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), ICS, Spain

^h La Marina Primary Care Center, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

ⁱ Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the Balearic Islands (CORSAIB) Study Group, Balearic Islands Health Services, Palma de Mallorca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 July 2010

Received in revised form 22 October 2010

Accepted 11 November 2010

Available online 19 November 2010

Keywords:

Ankle brachial index

Screening

Primary prevention

Peripheral vascular disease

Arteriosclerosis

ABSTRACT

Background: The recommendation of screening with ankle brachial index (ABI) in asymptomatic individuals is controversial. The aims of the present study were to develop and validate a pre-screening test to select candidates for ABI measurement in the Spanish population 50–79 years old, and to compare its predictive capacity to current Inter-Society Consensus (ISC) screening criteria.

Methods and results: Two population-based cross-sectional studies were used to develop ($n = 4046$) and validate ($n = 3285$) a regression model to predict $ABI < 0.9$. The validation dataset was also used to compare the model's predictive capacity to that of ISC screening criteria.

The best model to predict $ABI < 0.9$ included age, sex, smoking, pulse pressure and diabetes. Assessment of discrimination and calibration in the validation dataset demonstrated a good fit (AUC: 0.76 [95% CI 0.73–0.79] and Hosmer–Lemeshow test: χ^2 : 10.73 (df = 6), p -value = 0.097).

Predictions (probability cut-off value of 4.1) presented better specificity and positive likelihood ratio than the ABI screening criteria of the ISC guidelines, and similar sensitivity. This resulted in fewer patients screened per diagnosis of $ABI < 0.9$ (10.6 vs. 8.75) and a lower proportion of the population aged 50–79 years candidate to ABI screening (63.3% vs. 55.0%).

Conclusion: This model provides accurate $ABI < 0.9$ risk estimates for ages 50–79, with a better predictive capacity than that of ISC criteria. Its use could reduce possible harms and unnecessary work-ups of ABI screening as a risk stratification strategy in primary prevention of peripheral vascular disease.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

[☆] This project was supported by basic and clinical research grants from the Fundación Española del Corazón and Sociedad Española de Cardiología in 2002 and from the Generalitat de Catalunya in 2005 (AGAUR 2005SGR00577); by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 2003/HERMES PI20471, FIS 2006/ARTPER PI070403); Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 034/33/02); Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (Red HERACLES RD06/0009); and by the Department de Salut, Generalitat de Catalunya.

* Corresponding author at: Research Unit in Primary Care, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol) and Primary Care Services, Catalan Institute of Health (ICS), Girona, Catalunya, Spain. Tel.: +34 972 212670; fax: +34 972 214100.

E-mail address: rramos.girona.ics@gencat.cat (R. Ramos).

¹ On behalf of the REGICOR (www.regicor.org/regicor.inv) and PERART Investigators (<http://www.idiapjgol.org/noticies/upload/documents/appendix.pdf>).

1. Introduction

A key strategy in primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) is to use risk functions to identify high-risk individuals [1,2]. However, risk functions fail to identify many individuals who will develop a cardiovascular event within 10 years [3]. As a complement to risk estimation, some strategies, including diagnosing pre-symptomatic atherosclerosis, can improve detection of high-risk patients [1,4–6].

Patients with ABI < 0.9, whether symptomatic or asymptomatic, have significantly higher risk of mortality and vascular events [7,8] and ABI provides independent risk information compared with the coronary risk functions [9,10]. Even though ABI is a simple, non-invasive and inexpensive technique [11], it requires access to a Doppler device and a well trained professional who applies a standardized measurement of ABI [12]. The United States Preventive Services Task Force has stated that potential harms of routine ABI screening for PAD exceed benefits in asymptomatic adults [13,14]. This conclusion was controversial because it did not take into account the potential for preventing other CVD outcomes [15,16] through ABI screening.

Effectiveness of ABI screening is unknown, but the characteristics of the target population are probably a factor. Inter-Society Consensus (ISC) Practice Guidelines for the management of patients with PAD indicate that ABI should be performed in the high risk population [17]. The evidence level of these recommendations is limited and their accuracy in population detection of PAD has not been well studied. The aims of the present study were to develop and validate a pre-screening test to select the best candidates for ABI measurement in the Spanish population 50–79 years old and free of known CVD, and to compare its predictive capacity to identify PAD patients to that of the ISC screening criteria.

2. Methods

2.1. Patient data sources

2.1.1. Derivation data: the REGICOR-HERMES study

Derivation of the REgicor and Artper Score fOR ankle brachial index screening (REASON) was achieved using data from a population-based study conducted between 2005 and 2006 in Girona province (~600,000 inhabitants), northeastern Spain [10].

2.1.2. Validation data: the PERART study

Validation was carried out using data from a cross-sectional, multicenter study performed in 24 healthcare centers (~600,000 inhabitants) within the metropolitan area of Barcelona [18].

Personal history of CVD (myocardial infarction, angina, stroke and PAD) was recorded by questionnaire and verified using data from the electronic medical record. Intermittent claudication (IC) was assessed by the Edinburgh questionnaire [19]. Symptomatic PAD was defined when ABI < 0.9 and IC based on the Edinburgh questionnaire was present. From both original studies we selected participants free of previous history of CVD (angina, myocardial infarction stroke or symptomatic PAD) and, given the very low prevalence of ABI < 0.9 in the population younger than 50 years, limited the study to those aged 50–79 years.

2.2. Measurements

Examinations were performed by trained nurses and interviewers using standard questionnaires and measurement methods. Both studies followed the same methods in the data collection [10,18].

Personal history of hypercholesterolemia, diabetes mellitus, arterial hypertension and smoking were recorded. All diagnoses were verified using data from the electronic medical record. Body

mass index (BMI) was calculated as weight divided by squared height (kg/m^2).

Blood pressure was measured with a calibrated oscillometric sphygmomanometer (OMRON 705 IT). Pulse pressure was calculated as the difference between systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

Blood was drawn after 10–14 h fasting. Methods and quality control for the determination of glycaemia, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and triglyceride concentrations are detailed elsewhere [10,18].

Coronary heart disease (CHD) risk was calculated in all participants 50–74 years old and free of CVD using the Framingham function adapted to Spain and validated in this population [20].

A standardized smoking questionnaire was used to evaluate cigarette consumption [10]. Participants were classified as smokers (current or quit < 1 year), former smokers (quit ≥ 1 year) or never smokers.

2.3. ABI measurement

A continuous Doppler device was used in both studies to measure systolic pressure of the posterior tibial and dorsalis pedis arteries of each leg. Right and left ABI were calculated as the ratio of the highest systolic pressure in each lower limb to the highest (right or left) brachial systolic pressure. The lowest resulting ABI value was used for analysis.

Participants with ABI > 1.39 were excluded from evaluation because the possible influence of arterial wall stiffness made it impossible to discard arterial obstruction.

2.4. Statistical analysis

2.4.1. Statistical power

Our sample size in the derivation cohort (235 cases with ABI < 0.9 and 3811 participants with ABI ≥ 0.9) allowed us to estimate a sensitivity of 85% with a precision of ± 4.5 percent units, and of ± 1.5 percent units for a specificity of 50%, which yields the largest standard deviation and in consequence requires the highest sample size.

The sample size in the derivation dataset, also provided a statistical power of 80% to detect as statistically significant (p -value < 0.05) an odds ratio of 1.5 for a factor that is present in 40% of normal ABI participants, assuming that low ABI prevalence is approximately 6% [10].

The sample size in the validation dataset gave our tests 80% power to detect as statistically significant (p -value < 0.05) a difference of 8 percent units between expected and observed low ABI in the most adverse situation, i.e., 30% observed low ABI. These estimations yielded a minimum sample size of approximately 400 individuals per risk-stratified validation group, which allows 8 groups for the Hosmer–Lemeshow tests of goodness of fit.

2.4.2. Model derivation and development procedure

Univariate analysis: Pearson's chi-squared test was used for categorical variables and unpaired Student's t -test for continuous variables if a normal distribution for that variable could be shown. Non-parametric continuous variables were analyzed using the Mann–Whitney U -test. Logistic regression was then used to derive a model to predict ABI < 0.9. The regression coefficients were estimated for variables that showed significant differences ($p < 0.05$) in univariate analysis. Important clinical variables, such as age, sex or diabetes, were also included as potential confounders.

2.4.3. Validation of REASON

Accuracy and reliability of the classification provided by the model was assessed as follows:

1. Coefficients estimated by the regression model that best fitted the validation data (best regression model) were compared with those of the original derived function by a z score test.
2. A calibration test assessed the accuracy of the REASON function by comparing the estimated risk with the observed event rate in the 8 risk groups. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was used to calculate a χ^2 value; χ^2 values < 12.59 were considered to indicate a substantial fit for the 8 groups (corresponding to a p -value > 0.05).
3. The discrimination capacity of the new function was analyzed by comparing the area under the curve obtained by the REASON receiver operator characteristics (ROC) and that obtained by the regression model of ABI < 0.9 event best fitted to the study data.

2.4.4. Comparison of the REASON predictive capacity of ABI < 0.9 to that of current ISC guidelines

ISC guidelines for the management of PAD [17] recommend ABI screening in all asymptomatic subjects aged 50–69 years who also have diabetes or smoking history, all patients over the age of 70 years, and subjects with a 10-year risk of a cardiovascular event between 10% and 20% in whom further risk stratification is warranted.

A classification matrix with the ISC guidelines screening criteria was calculated on the validation cohort. We looked then for a cut-off value in the REASON score that yielded equal sensitivity to that obtained with the ISC guidelines and compared the rest of test characteristics: specificity, predictive values, likelihood ratios, number of individuals screened to diagnose one participant (NSD), and proportion of participants to screen.

Statistical analysis was done with R Statistical Package (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; Version 2.0).

3. Results

Baseline participant characteristics and frequency of cardiovascular risk factors are summarized in Table 1. The ABI < 0.9 rate was higher in the validation dataset (7.0%; 230 participants, 149 men and 81 women) than in the derivation cohort (5.8%; 235 participants, 139 men and 96 women), $p = 0.037$.

3.1. Predictors of ABI < 0.9 in the derivation study

Results of univariate analysis for all potential predictors are shown in Table 2. Low-ABI participants were older, more often men, diabetic and hypertensive, and more frequently smokers than participants with ABI ≥ 0.9 . The multivariate model is shown in Table 3. The best logistic regression model to predict ABI < 0.9 included age, sex (female), smoking, pulse pressure and diabetes. The corresponding beta values for each factor are described in Table 3.

3.2. Model validation

Participants of the validation dataset were divided in 8 equal groups attending to the distribution of REASON probability values (i.e.: <1.7; 1.7–2.5; 2.6–3.3; 3.4–4.5; 4.6–6.2; 6.3–8.4; 8.5–12.5; >12.5). Overall, the proportion of observed ABI < 0.9 did not differ from that predicted by REASON in the 8 groups of predicted risk in the validation dataset (Supplementary Figure 1).

We fitted a regression model with the validation study data to estimate the coefficients for each risk factor. None of these coefficients significantly differed from those of REASON (Table 4). The

Table 1

Comparison of participant characteristics and the presence of cardiovascular risk factors between the derivation and the validation datasets.

	Derivation dataset N = 4046	Validation dataset N = 3285	p-Value
Sex (women)	52.0%	55.0%	0.012
Age ^a	63.4 (8.59)	63.5 (7.59)	0.602
Hypertension	59.0%	69.2%	<0.001
Diabetes	19.9%	23.4%	<0.001
Smoking			
Never smoker (%)	57.0%	55.2%	0.012
Former smoker >1 year	27.2%	26.3%	0.012
Current or former smoker ≤ 1 year	15.8%	18.4%	0.012
Systolic blood pressure ^a	133 (19.7)	138 (18.1)	<0.001
Diastolic blood pressure ^a	80.0 (10.2)	80.7 (9.74)	0.003
Pulse pressure ^a	53.3 (16.3)	57.4 (14.3)	<0.001
Glucose ^b	96.0 (88.0–107)	98.0 (90.0–110)	<0.001
Total cholesterol ^a	215 (41.6)	217 (38.7)	0.203
HDL cholesterol ^a	52.6 (14.3)	55.8 (14.4)	<0.001
LDL cholesterol ^a	139 (36.1)	136 (33.8)	<0.001
Triglycerides ^b	101 (76.0–136)	109 (81.0–151)	<0.001
Body mass index ^a	28.1 (4.45)	29.0 (4.65)	<0.001
10 year CHD risk >10% ^c	10.7%	11.0%	0.364
Ankle brachial index <0.9	5.81%	7.00%	0.037

CVD: cardiovascular disease. HDL: high density lipoproteins. LDL: low density lipoproteins.

^a Mean (standard deviation).

^b Median (1st quartile–3rd quartile).

^c Calculated for participants aged 50–74 years.

Table 2

Comparison of the presence of cardiovascular risk factors between individuals with and without ankle brachial index < 0.9 in the derivations dataset.

	ABI ≥ 0.9 N = 3811	ABI < 0.9 N = 235	p-Value
Sex (female)	52.7%	40.9%	<0.001
Age ^a	63.1 (8.49)	69.1 (8.19)	<0.001
Hypertension	58.1%	73.2%	<0.001
Diabetes	19.3%	28.9%	<0.001
Smoking			
Never smoker (%)	58.0%	40.8%	<0.001
Former smoker >1 year	26.6%	37.3%	<0.001
Current or former smoker ≤ 1 year	15.4%	21.9%	<0.001
Systolic blood pressure ^a	133 (19.5)	142 (21.0)	<0.001
Diastolic blood pressure ^a	80.1 (10.2)	78.7 (10.5)	0.044
Pulse pressure ^a	52.7 (16.0)	62.9 (18.3)	<0.001
Glucose ^b	96.0 (87.0–107)	98.0 (89.0–115)	0.012
Total cholesterol ^a	216 (41.1)	210 (47.6)	0.03
HDL cholesterol ^a	52.7 (14.1)	51.5 (16.5)	0.213
LDL cholesterol ^a	139 (36.0)	131 (37.7)	0.001
Triglycerides ^b	100 (75.0–136)	103 (78.0–136)	0.381
Body mass index ^a	28.1 (4.45)	27.6 (4.34)	0.127
10 year CHD risk >10% ^c	10.0%	24.4%	<0.001

CVD: cardiovascular disease. HDL: high density lipoproteins. LDL: low density lipoproteins.

^a Mean (standard deviation).

^b Median (1st quartile–3rd quartile).

^c Calculated for participants aged 50–74 years.

Table 3

Odds ratio (OR), 95% confidence interval and p-value of the model derived from the derivations dataset.

	OR (CI 95%)	Beta	p-Value
Sex (women)	1.14 (0.79–1.65)	0.134	0.479
Age	1.08 (1.06–1.10)	0.075	<0.001
Never smoker (%)	Ref.	Ref.	Ref.
Former smoker >1 year	2.26 (1.51–3.36)	0.814	<0.001
Current or former smoker ≤ 1 year	3.54 (2.27–5.51)	1.264	<0.001
Pulse pressure	1.02 (1.01–1.03)	0.020	<0.001
Diabetes	1.21 (0.89–1.65)	0.193	0.220
Constant		–9.493	

Table 4

Estimates of the coefficients for each variable included in the REASON pre-screening test and in the best regression model of the validation dataset.

	Derivation dataset		Validation dataset		p-Value
	Coefficient	ED	Coefficient	ED	
Constant	-9.493	0.676	-9.601	0.762	0.916
Sex (female)	0.134	0.189	-0.107	0.202	0.384
Age	0.075	0.010	0.074	0.011	0.918
Never smoker (%)					
Former smoker >1 year	0.814	0.203	0.750	0.224	0.833
Current or former smoker ≤1 year	1.264	0.226	1.388	0.231	0.699
Pulse pressure	0.020	0.004	0.025	0.005	0.443
Diabetes	0.193	0.157	0.526	0.151	0.125

ED: Standard deviation of the coefficient.

area under the ROC curve obtained with the best-fitting regression model in the validation dataset (AUC: 0.76; 95% CI: 0.72–0.79) was similar to that of REASON (AUC: 0.76; 95% CI: 0.73–0.79) in the validation dataset (Supplementary Figure 2).

3.3. Prediction capacity of REASON to detect individuals with ABI < 0.9, compared to that of current guidelines or consensus criteria

Fig. 1 shows the sensitivity, specificity and proportion of candidates for ABI screening in the population according to REASON probability cut-off values.

A REASON value of 4.1 or over, presented the same sensibility and better specificity and positive likelihood ratio than the ISC guidelines. This resulted in fewer patients screened per positive diagnosis of ABI < 0.9 and a lower proportion of the population considered candidates for ABI measurement (Table 5).

Using ISC criteria to determine candidates for ABI measurement, 10.6 individuals (95% CI: 9.3–12.1) were screened to obtain one positive diagnosis of ABI < 0.9, while using REASON with a 4.1 cut-off value required only 9.0 individuals (CI 95%: 7.9–10.3). Therefore,

the candidate population for ABI screening decreases from 63.3% (CI 95%: 61.3–64.6) with ISC criteria to 55.0% (CI 95%: 53.3–56.7) with REASON criteria.

4. Discussion

This study provides the first population-derived and validated model to predict risk of ABI < 0.9 in people 50–79 years old who are initially free of CVD. The estimates are based on routine measurements of known CVD risk factors. REASON has proven to reliably provide accurate ABI < 0.9 risk estimates for those aged 50–79 years in Spain. This predictive capacity better determines good candidates for ABI measurement, with equal sensitivity and better specificity, than that of the ISC screening criteria. This improvement in the predictive capacity results in a considerable reduction of the NSD and of the candidate population for ABI screening. Therefore, by reducing the number of false positives at similar sensibility, the use of REASON should limit the potential harms including needless

Table 5

Classification matrix of the REASON pre-screening test compared to ISC criteria to detect individuals with ABI < 0.9.

	The ISC practice guidelines	REASON at probability 4.1
All		
Sensitivity	85.2% (80.0–89.5)	85.2% (79.9–89.5)
Specificity	38.3% (36.6–40.1)	47.2% (45.5–49.0)
PPV	9.5% (8.2–10.8)	10.8 (9.4–12.3)
NPV	97.2% (96.1–98.0)	97.7 (96.8–98.4)
PLR	1.4 (1.3; 1.5)	1.6 (1.5–1.7)
NLR	0.7 (0.7; 0.8)	0.6 (0.6–0.7)
NSD	10.6 (9.3–12.1)	9.0 (7.9–10.3)
% to screen	63.3% (61.3–64.6)	55.0% (53.3–56.7)
Men		
Sensitivity	91.3% (85.5–95.3)	91.2% (85.4–95.2)
Specificity	17.7% (15.7–19.9)	30.2% (27.7–32.7)
PPV	11.1% (9.4–13.0)	12.7% (10.7–14.8)
NPV	94.8% (91.2–97.2)	96.9% (94.7–98.3)
PLR	1.1 (1.1; 1.2)	1.3 (1.3–1.4)
NLR	0.9 (0.9; 1.0)	0.8 (0.7–0.8)
NSD	9.9 (8.5–11.6)	8.4 (7.1–9.9)
% to screen	83.2% (81.2–85.0)	72.0% (69.6–74.2)
Women		
Sensitivity	74.1% (63.1–83.2)	74.1% (63.1–83.2)
Specificity	54.2% (51.9–56.6)	60.4% (58.1–62.7)
PPV	7.1% (5.5–9.0)	8.1% (6.2–10.3)
NPV	97.8% (96.8–98.6)	98.0% (97.0–98.8)
PLR	1.6 (1.4; 1.9)	1.9 (1.6–2.2)
NLR	0.6 (0.5; 0.7)	0.5 (0.5–0.6)
NSD	14.2 (11.1–18.1)	11.5 (8.7–13.7)
% to screen	47.0% (44.7–49.3)	41.0% (38.8–43.3)

PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; NSD: Number of individuals screened to obtain one diagnosis. PLR: Positive likelihood ratio; NLR: Negative likelihood ratio. % to screen: proportion of participants to screen with ankle brachial index. ISC: Inter-Society Consensus.

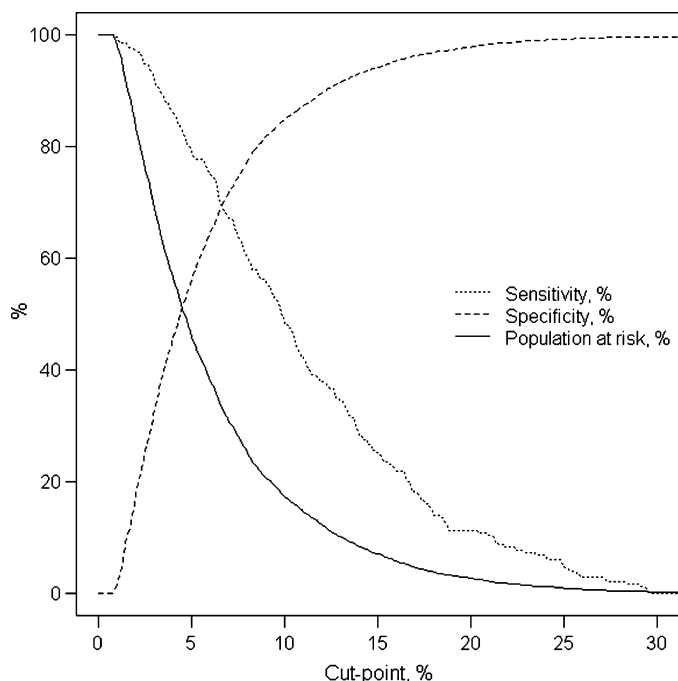


Fig. 1. Sensitivity, specificity, and percentage of population candidates for ankle brachial index screening in relation to the REASON probability cut-off values.

work-ups, and possible adverse events associated with diagnostic procedures and medical treatments [13–15].

Furthermore, the predictive capacity of REASON can be modulated by changing the risk cut-off value (Fig. 1). This feature may be helpful in adapting the screening criteria to the resources that can be allocated for cardiovascular prevention in each world region.

REASON is especially better at predicting low ABI in men. This finding must be highlighted because men are typically more likely to progress to symptomatic and critical phases of PAD and other CVD [17].

Previous pre-screening systems have been designed for patients with symptoms of claudication [21] and for older individuals [22], but only one system has been developed for asymptomatic individuals [23]. The PREVALENT clinical prediction model included an asymptomatic population older than 54 with at least one risk factor (smoking, hypertension, diabetes, or hypercholesterolemia), but it has not been validated and its predictive capacity has not yet been evaluated [23].

REASON used clinical data routinely collected in general practice for cardiovascular risk estimation. This improves the feasibility of applying REASON in initial cardiovascular risk screening, using classical risk factors in computerized clinical calculators. A strategy that combines classical risk functions and the probability of ABI < 0.9 with REASON would allow us to detect individuals with low or moderate cardiovascular risk who require ABI measurement. It is plausible that ABI information could help to reclassify patients into a more accurate CVD risk estimation [9,15,24,25], which in turn should result in higher motivation for patients to accept recommendations on smoking cessation, exercise and diet. The preventive effect of anti-platelet, anti-hypertensive and statin treatment has been established in patients with symptomatic PAD [26]. It is likely that these interventions may also benefit individuals with asymptomatic PAD, although this likelihood will need to be confirmed in future clinical trials [25].

4.1. Study characteristics

The population with known CVD was excluded from the data used to derive REASON because strict control of CVD risk factors is already necessary in those patients. The validity of the REASON approach has been proven: β -coefficient comparison, the calibration test and analysis of discrimination capacity all indicated that REASON accurately predicts the probability of ABI < 0.9. The area under the ROC curve obtained with the model when applied to the validation data indicates good discrimination capacity.

The REASON model may require further validation in other populations and in prospective studies.

In conclusion, REASON provides accurate ABI < 0.9 risk estimates for ages 50–79, especially in men, with a better predictive capacity than that of current screening criteria, reducing NSD and the candidate population for ABI screening by 15%, compared to ISC criteria. Its use could reduce possible harms and unnecessary work-ups of ABI screening as a risk stratification strategy in primary prevention of cardiovascular diseases.

Conflicts of interest

The authors have no potential conflicts of interest to report for any of the funding listed at the first page of the article.

Acknowledgements

We thank Susanna Tello and Lenny Franco for data management, and Martina Sidera, and Montserrat Piqué for data collection. We appreciate the English revision of the manuscript by Elaine Lilly, Ph.D., of Writer's First Aid.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.015.

References

- [1] European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2007;194:1–45.
- [2] D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- [3] Comín E, Solanas P, Cabezas C, et al. Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:693–702.
- [4] Davidsson L, Fagerberg B, Bergström G, Schmidt C. Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis* 2010;209:469–73.
- [5] Grewal J, Anand S, Islam S, et al. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis* 2008;197:435–42.
- [6] Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: should we treat subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;205:349–56.
- [7] Kollerits B, Heinrich J, Pichler M, et al. Intermittent claudication in the Erfurt Male Cohort (ERFORT) Study: its determinants and the impact on mortality. A population-based prospective cohort study with 30 years of follow-up. *Atherosclerosis* 2008;198:214–22.
- [8] Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF, Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:61–9.
- [9] 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.
- [10] Ramos R, Quesada M, Solanas P, 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.
- [11] Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000;101:e16–22.
- [12] Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:961–7.
- [13] United States Preventive Services Task and Force. Recommendation statement: screening for peripheral arterial disease. Washington, DC: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. pp. 1–8.
- [14] U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:474–82.
- [15] Calonge N, Petitti D. Letter regarding article "The United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Peripheral Arterial Disease: More Harm Than Benefit?". *Circulation* 2007;115:e212.
- [16] Beckman JA, Creager MA, Jaff MR. Response to letter regarding article "The United States Preventive Services Task Force Recommendation Statement on Screening for Peripheral Arterial Disease: More Harm Than Benefit?". *Circulation* 2007;115:e213.
- [17] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1–75.
- [18] Alzamora MT, Baena-Díez JM, Sorribes M, et al. Peripheral arterial disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2007;7:348.
- [19] Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40–7.
- [20] Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101–9.
- [21] Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, et al. Symptomatic peripheral arterial disease: the value of a validated questionnaire and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract* 2006;56:932–7.
- [22] Makdisse M, Ramos LR, Moreira F, et al. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:630–6.
- [23] Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, et al. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease – the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. *Vasc Med* 2007;12:5–11.

- [24] Perlstein TS, Creager MA. The ankle-brachial index as a biomarker of cardiovascular risk it's not just about the legs. *Circulation* 2009;120:2033–5.
- [25] Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. For the German epidemiological trial on ankle brachial index study group mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053–61.
- [26] Hyatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–21.

Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index



Rafel Ramos, MD, PhD,^{a,b,c,d} Maria García-Gil, MD, PhD,^{a,b,d} Marc Comas-Cufí, MSc,^{a,b} Miquel Quesada, MD,^{a,b,c,d} Jaume Marrugat, MD, PhD,^{e,f} Roberto Elosua, MD, PhD,^{d,e} Joan Sala, MD, PhD,^{c,f} María Grau, MD, PhD,^e Ruth Martí, PhD,^{a,b,c} Anna Ponjoan, MPH,^{a,b,c} Lia Alves-Cabratosa, MD,^{a,b} Jordi Blanch, MSc,^{a,b} Bonaventura Bolibar, MD^{a,g}

ABSTRACT

BACKGROUND Evidence is lacking about the effectiveness of risk reduction interventions in patients with asymptomatic peripheral arterial disease.

OBJECTIVES This study aimed to assess whether statin therapy was associated with a reduction in major adverse cardiovascular events (MACE) and mortality in this population.

METHODS Data were obtained from 2006 through 2013 from the Catalan primary care system's clinical records database (SIDIAP). Patients age 35 to 85 years with an ankle-brachial index ≤ 0.95 and without clinically recognized cardiovascular disease (CVD) were included. Participants were categorized as statins nonusers or new-users (first prescription or represcribed after at least 6 months) and matched 1:1 by inclusion date and propensity score for statin treatment. Conditional Cox proportional hazards modeling was used to compare the groups for the incidence of MACE (myocardial infarction, cardiac revascularization, and ischemic stroke) and all-cause mortality.

RESULTS The matched-pair cohort included 5,480 patients (mean age 67 years; 44% women) treated/nontreated with statins. The 10-year coronary heart disease risk was low (median: 6.9%). Median follow-up was 3.6 years. Incidence of MACE was 19.7 and 24.7 events per 1,000 person-years in statin new-users and nonusers, respectively. Total mortality rates also differed: 24.8 versus 30.3 per 1,000 person-years, respectively. Hazards ratios were 0.80 for MACE and 0.81 for overall mortality. The 1-year number needed to treat was 200 for MACE and 239 for all-cause mortality.

CONCLUSIONS Statin therapy was associated with a reduction in MACE and all-cause mortality among participants without clinical CVD but with asymptomatic peripheral arterial disease, regardless of its low CVD risk. The absolute reduction was comparable to that achieved in secondary prevention. (J Am Coll Cardiol 2016;67:630-40)

© 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

From the ^aInstitut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Catalunya, Spain; ^bISV Research Group, Research Unit in Primary Care, Primary Care Services, Girona, Catalan Institute of Health (ICS), Catalunya, Spain; ^cBiomedical Research Institute, Girona (IdIBGi), ICS, Catalunya, Spain; ^dTransLab Research Group, Department of Medical Sciences, School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain; ^eCardiovascular Epidemiology and Genetics Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; ^fCoronary Unit and Cardiology, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain; and the ^gUniversitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain. This project was supported by clinical research grants from the Ministerio de Salud (EC10-84, EC10-83); Spain's Ministry of Science and Innovation through the Carlos III Health Institute, cofinanced with European Union ERDF funds (Network for Prevention and Health Promotion in primary care RedIAPP RD12/0005, Programa HERACLES RD12/0042, and Miguel Servet Contract CP12/03287); and by the Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Agency for Health Technology Assessment (AATRM 034/33/02), and Agency for Management of University and Research Grants (2005SGR00577). Drs. Ramos and Garcia-Gil collaborate (without receiving any personal fee) in 2 projects of primary care for the institute IDIAP Jordi Gol funded by AstraZeneca and AMGEN that are unrelated to the present work. Dr. Marrugat has received lecture fees from Ferrer-in-Code; holds a patent with Gendiag SL; and has received payment for development of educational presentations from AstraZeneca. Dr. Bolibar has signed collaborations as a scientific director of the IDIAP Jordi Gol with several drug companies interested in using the SIDIAP data for research purposes (Sanofi, AstraZeneca, AMGEN, Bioiberica, Novartis, and Merck Sharp & Dohme), none of which are related to the present work. All other

Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



Prescription of statins to prevent cardiovascular disease (CVD) is mainly a “high-risk” strategy focused on detection and intensive management of risk factors in individuals with a high probability of developing CVD (1). In the lipid management arena, this approach is grounded in the knowledge that the absolute risk reduction achieved with statin therapy improves with increasing CVD risk (2).

Detection of asymptomatic peripheral arterial disease (PAD) using the ankle-brachial index (ABI) in screening procedures is a potentially useful strategy to identify candidates for intensive risk-factor management (3) because low ABI values are associated with an increased risk of CVD and total mortality, independent of the CVD risk calculated by the Framingham function (4). Moreover, ABI measurement is reliable, simple, and inexpensive, and therefore suitable for target-population risk screening (5).

SEE PAGE 641

Unfortunately, the usefulness of this screening remains uncertain (6,7), and available guidelines offer heterogeneous recommendations (8). The American College of Cardiology, American Heart Association, and Inter-Society Consensus for the management of patients with PAD have recommended ABI screening, especially for certain groups of asymptomatic individuals (principally subjects age 50 to 69 years who also have diabetes or smoking history, and all patients age >70 years) (9). In contrast, the U.S. Preventive Services Task Force recommends against routine ABI screening in asymptomatic adults (8). One fundamental reason for this uncertainty is the lack of evidence about the effectiveness of risk reduction interventions when asymptomatic PAD is detected (10).

In this study, we aimed to assess whether statin use was associated with a reduction in incidence of CVD and mortality in individuals with asymptomatic PAD detected by ABI measurement.

METHODS

DATA SOURCE. The Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) was created by the Catalan Institute of Health and the Jordi Gol Primary Care Research Institute. This anonymized database contains standardized, cumulated,

clinical information about nearly 5 million patients attended by the 3,414 general practitioners (GPs) in the 274 primary care practices managed by the Catalan Institute of Health, consisting of approximately 80% of the Catalan population or 10% of the Spanish population (11). The records include demographic data; clinical diagnoses coded by International Classification of Diseases, 10th revision; referral and hospital discharge information (International Classification of Diseases-9th revision); laboratory tests; and treatments (drug prescriptions and drugs invoiced at any community pharmacy). All GPs follow the same clinical protocols for data recording, and completeness and continuity are assessed externally. A subset of records from GPs who surpass pre-defined data quality standards (12) constitute The Information System for the Development of Research in Primary Care, Quality (SIDIAP^Q), which provides anonymized data on approximately 2 million patients, attended by 1,365 GPs, yielding nearly 14 million person-years of clinical data for 2005 through 2013. The high quality of these data and its representativeness of the population of Catalonia in terms of geographic, age, and sex distributions has been previously documented (12), specifically for CVD and cardiovascular risk factors (13). Ethics approval for observational research using SIDIAP^Q data was obtained from a local ethics committee.

PARTICIPANTS AND STUDY DESIGN. A cohort study was designed for matched-pair analysis on the basis of study inclusion date and propensity score (PS) for statin treatment. All patients age 35 to 85 years with an ABI measurement recorded in SIDIAP^Q between April 2006 and December 2011 were eligible for inclusion. Follow-up lasted till December 2013, guaranteeing at least 2 years of data for each participant. Although individuals with an ABI between 0.91 and 0.95 can be considered to be at “borderline” cardiovascular risk (14), we used an ABI of ≤ 0.95 instead of 0.90 to identify individuals with asymptomatic PAD, as in a previous clinical trial with aspirin (15). This choice was made because the 0.95 cut-point covered a wider proportion of the population (16), with notably higher risk than patients with ABI between 1 and

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ABI = ankle-brachial index
CHD = coronary heart disease
GP = general practitioner
MACE = major adverse cardiovascular event
NNT = number needed to treat
PAD = peripheral arterial disease
PS = propensity score
RCT = randomized clinical trial
SIDIAP^Q = The Information System for the Development of Research in Primary Care, Quality

authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Ramos and Garcia contributed equally to this work.

Manuscript received October 30, 2015; accepted November 3, 2015.

1.1 (4). Although a proportion of the participants with ABI >1.4 (6.5% of those with an ABI measurement) could present with arterial obstruction, they were excluded from analysis because toe-brachial index measurements were not available to discard or confirm the diagnosis.

All ABI measurements were performed during outpatient examinations by each participant's GP in the primary care setting. For patients with more than 1 ABI measurement, the analysis used the first one taken. Exclusion criteria were any previous history of symptomatic PAD, coronary heart disease (CHD), stroke, or revascularization procedures. Symptomatic PAD was specifically ruled out by excluding: 1) patients with any primary care or hospital discharge diagnosis code suggesting clinically recognized PAD; 2) patients with any symptom of intermittent claudication detected by thorough revision of uncoded information (GP's free text notes); 3) patients who had been prescribed any drug related to intermittent claudication (cilostazol, pentoxifylline, buflomedil, or naftidrofuryl); and 4) patients with an ABI <0.4, even in the absence of any suggestive symptom.

STATIN EXPOSURE. To prevent survivor bias and covariate measurement bias, a "new-users design" was selected over prevalent statin users (17). New-users were defined as receiving statins (i.e., simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, rosuvastatin, or atorvastatin) for the first time or after a hiatus of at least 6 months. The date of this new statin prescription was considered the index date. In descriptive analysis, we classified patients' statins exposure according to the drug's cholesterol reduction capacity as follows: low, <30%; moderate, 30% to 40%; high, 40% to 50%; and very high, >50% (18).

FOLLOW-UP AND OUTCOMES. Onset of vascular diseases during follow-up was identified from relevant SIDIAP^Q codes in both primary care and hospital discharge records. Primary outcomes were total mortality and major adverse cardiovascular event (MACE), a composite of hard CHD (myocardial infarction, cardiac revascularization, or coronary death) and stroke (fatal and nonfatal ischemic stroke). We also considered angina and coronary heart disease (a composite of angina and hard CHD) as secondary outcomes. Follow-up continued until the earliest date of a primary outcome, transfer out of the SIDIAP^Q database Catalan reference area, death, or censoring on December 31, 2011.

ADVERSE EFFECTS. Liver toxicity and myopathy were considered attributable to statins if they occurred within 12 months of initiating treatment. New-onset diabetes, cancer, and hemorrhagic stroke

were considered more likely to be associated with long-term use, and thus were attributed to statins if the diagnosis occurred after 1 year (19).

DATA EXTRACTION RELATING TO POTENTIAL CONFOUNDERS. We explored the variables associated with statin prescription to determine candidate variables for the statin treatment PS. The following were obtained from SIDIAP^Q: age, sex, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, smoking, and high alcohol consumption), other comorbidities at baseline (atrial fibrillation, lupus, arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, depression, and cancer), other medication (nonstatin lipid-lowering drugs, diuretic agents, beta-blockers, calcium-channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antidiabetic agents, psychoanaleptics, psycholeptics, anti-inflammatory drugs, aspirin, and oral corticosteroids), and laboratory tests (total cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, glycosylated hemoglobin, and glomerular filtration rate). For each participant, we also recorded a quality score for the GP's clinical practice derived from standard external evaluation procedures and a deprivation index (MEDEA index) (20). The CHD risk was calculated using the Framingham function adapted to the Spanish population, duly validated (21).

STATISTICAL ANALYSES. Categorical variables are presented as percentages and continuous variables as mean \pm SD or median (1st and 3rd quartiles), both with 95% confidence intervals (CIs) when required. Validity of ABI measures was assessed by estimating the intraclass correlation coefficient of the SIDIAP^Q ABI measure with that recorded for the 134 patients who had also participated in a local epidemiological survey that used standardized measurement methods (16).

We used 10 multiple imputations by chained equations (22) to replace missing baseline values for total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, and MEDEA deprivation index. In addition to incorporating the missing-at-random assumption, we compared complete-case only results with the multiple imputation as a sensitivity analysis.

Because of nonrandom treatment allocation, a logistic model on the basis of confounding covariates was used to calculate a statin therapy PS. Maximum cardinality matching of new-users and nonusers was

performed on a weighted bipartite graph on the basis of PS (to avoid confounding by indication bias) and on prescription time distribution (to avoid immortal time bias [23]). Matching was 1:1 within a caliper of one-quarter of the PS SD. Adequacy of matching was assessed by estimating the standardized differences between statin new-users and nonusers for all variables.

The hazard ratios of statin exposure were calculated for outcome events using conditional Cox proportional hazard regression models, and proportionality of hazards assumption was tested. Additional regression adjustments were performed after PS matching to prevent residual confounding in a sensitivity analysis. Variables not sufficiently balanced after PS matching and those associated with a worse prognosis were also included in the models. Absolute risk reductions and 1-year number needed

to treat (NNT) for 1 additional patient to survive to this specific time point were calculated. We also carried out sensitivity analysis considering the exposure to statins as a time-varying covariate and compared the results with the intention-to-treat approach. Statistical analyses used R software version 3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (24,25).

RESULTS

During the study period, an ABI measurement was recorded in the SIDIAP^Q database for 74,280 individuals. Of these, 12,119 fulfilled all inclusion criteria and 3,329 initiated statin therapy during the study period. The study included 5,480 participants (2,740 statin new-users and 2,740 control subjects) matched by PS and inclusion date. The study flow

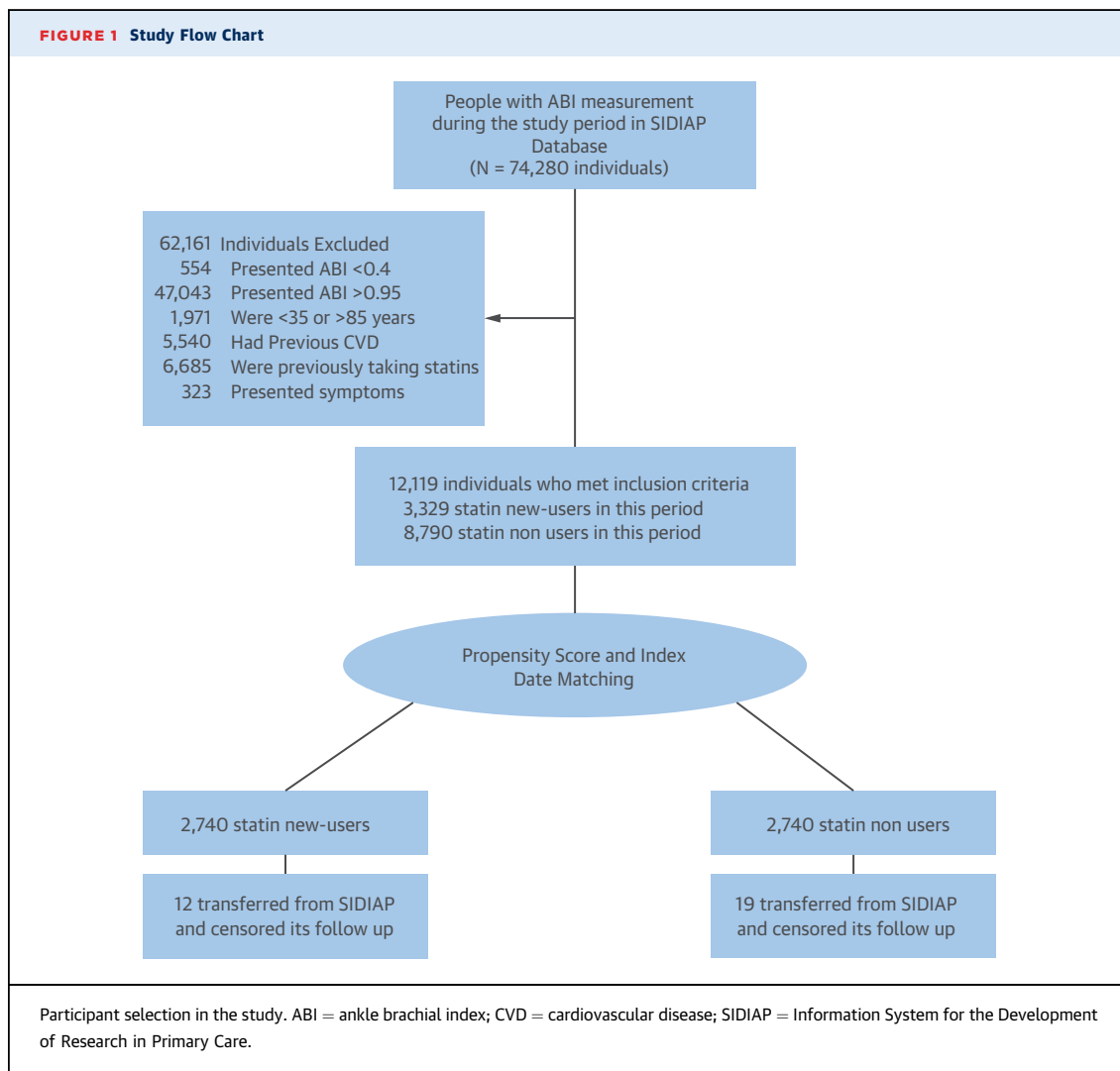


chart is detailed in [Figure 1](#). Median follow-up was 3.6 years (1st and 3rd quartiles, 4.9 and 7.8). Only 12 participants in the statin group and 19 in the non-statin group were lost to follow-up; all of them transferred out of the SIDIAP^Q reference area and were censored at their transfer date.

The proportion of missing data for incomplete variables and a comparison of the complete-case dataset and imputed dataset are shown in [Online Table 1](#). The mean values of these variables remained similar after multiple imputations. The proportion of statin users matched with nonusers was 82.3% ([Online Figure 1](#)), and no significant clinical differences between matched and unmatched individuals were observed, although unmatched individuals were slightly younger, had a slightly lower CHD risk profile, and were less hyperlipidemic ([Online Table 2](#)).

Baseline characteristics for statin new-users and nonusers before and after PS matching are presented in [Table 1](#). No significantly or clinically relevant standardized differences were observed. Women constituted 44% of both cohorts and the mean age was 67.2 ± 11.0 years. Diabetes was present in nearly 72% of participants, hypertension in 75%, smoking in 29%, and hypercholesterolemia in 56%; nonetheless, median 10-year CHD risk was low, at 6.9% (1st and 3rd quartiles, 3.9% and 11.9%), as expected in a Mediterranean country (26). Over 75% of new-users were treated with a statin of low and moderate LDL-reduction capacity ([Table 1](#)). The ABI measurements registered in SIDIAP^Q presented an intraclass correlation coefficient of 0.75 (95% CI: 0.62 to 0.84) with the 134 participants for whom an ABI measurement under standardized methods was available from an epidemiological study.

EFFECTIVENESS ENDPOINTS. A first MACE occurred in 201 and 245 participants, and death in 263 and 316 participants, in the new-users and nonusers groups, respectively.

Differences were observed in MACE and all-cause mortality rates (in events per 1,000 person-years): 19.7 (95% CI: 17.2 to 22.5) in new-users versus 24.7 (95% CI: 21.8 to 27.8) in nonusers ([Figure 2](#)) and 24.8 (95% CI: 22.0 to 27.8) in new-users versus 30.3 (95% CI: 27.2 to 33.6) in nonusers, respectively. Hazard ratios for primary endpoint events significantly differed between groups ([Table 2](#)). MACE decreased relatively by 20% (95% CI: 3% to 34%) and all-cause mortality by 19% (95% CI: 3% to 32%). The 1-year NNTs were for 200 MACE and 239 for all-cause mortality.

Comparisons of NNT with statins to prevent 1 event (MACE and all-cause mortality) during follow-up are

shown in the [Central Illustration](#) by ABI cut-points and 10-year CHD risk categories. Briefly, NNT decreased with ABI cut-point.

The complete-case analysis showed no statistical or clinically relevant differences from the hazard ratios obtained in previously described analyses of the multiple imputations dataset ([Online Table 3](#)). Hazard ratios from the model with additional adjustment for hypertension, hypercholesterolemia, aspirin use, nonstatin lipid-lowering drug use, ABI, and 10-year coronary heart disease risk did not significantly differ from the PS matching model ([Online Table 4](#)). The hazard ratios obtained when considering statins as a time-varying covariate did not significantly differ from those of the intention-to-treat approach; the relative differences were <10% for all outcomes ([Online Table 5](#)). We observed no significant increase of adverse events attributable to statins ([Table 2](#)).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to report the association between statins and both MACE and mortality reduction among individuals free of clinical CVD, but with asymptomatic PAD identified by ABI. This reduction was observed regardless of 10-year CHD risk levels at baseline, which for most participants were well below the treatment threshold according to current prevention guidelines (27). Statin treatment produced an absolute reduction in MACE of about 5 per 1,000 individuals/year and in overall mortality of over 4 per 1,000 individuals/year. The absolute reduction in both MACE and all-cause mortality was notably higher than that reported in individuals at low risk in randomized clinical trials (RCTs) (28) and was comparable to that achieved in secondary prevention (29) or in individuals with symptomatic PAD (30). This is consistent with the idea that asymptomatic PAD (diagnosed through screening) and symptomatic PAD are associated with vascular events and mortality to a similar extent (31).

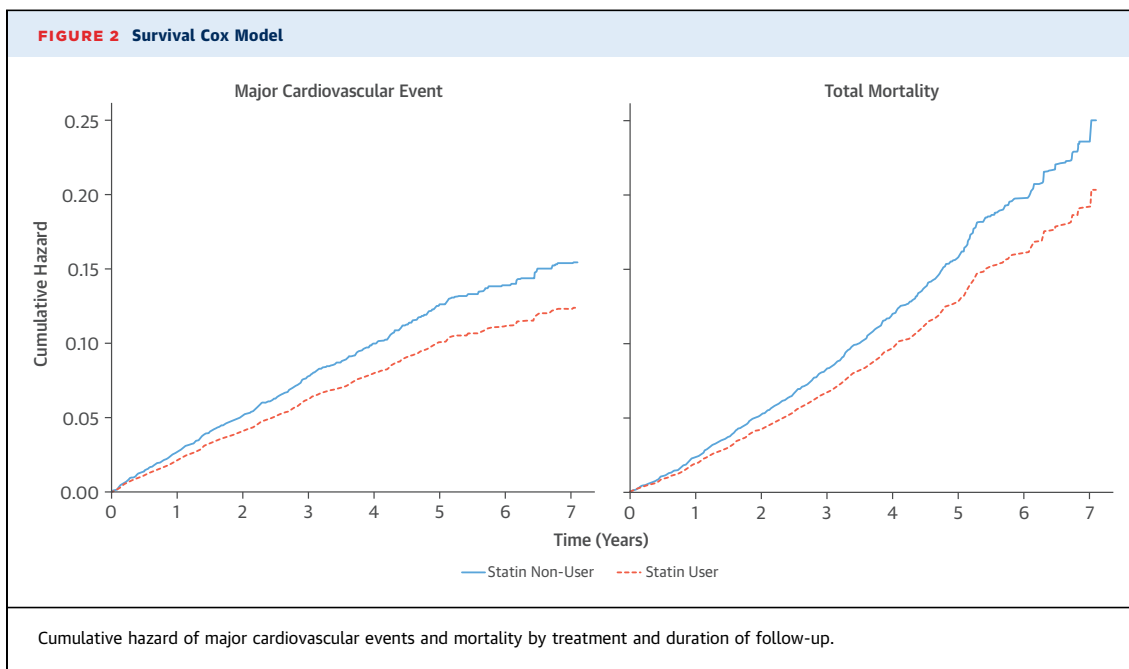
Furthermore, we observed that the degree of limb obstruction, estimated by the ABI value, was associated with noticeable changes in NNT, whereas changes in 10-year CHD risk produced no substantial effect, except for those individuals with 10-year CHD risk of $\leq 10\%$, in which case the NNT increased. This could suggest that the ABI value better predicts the benefit of statins than does the estimated risk on the basis of CVD risk charts ([Central Illustration](#)) in this population.

Our study results have 2 major implications. First, in the absence of clinically recognized CVD, asymptomatic ABI ≤ 0.95 might be sufficient to indicate

TABLE 1 Characteristics of Participants in Statin New-User and Nonuser Groups Before and After Propensity Score Matching

	Before Propensity Score Matching			After Propensity Score Matching		
	Statin New-Users (n = 3,329)	Statin Nonusers (n = 8,790)	Standardized Difference	Statin New-Users (n = 2,740)	Statin Nonusers (n = 2,740)	Standardized Difference
Age, yrs	66.7 ± 10.7	66.2 ± 12.5	0.043	66.9 ± 10.7	67.5 ± 11.2	-0.061
Male	1,892 (56.8)	4,851 (55.2)	0.033	1,532 (55.9)	1,538 (56.2)	-0.004
ABI	0.80 ± 0.14	0.82 ± 0.12	-0.211	0.80 ± 0.14	0.81 ± 0.13	0.014
Smokers	1,027 (30.9)	2,294 (26.1)	0.105	801 (29.3)	798 (29.2)	0.002
Diabetes	2,434 (73.1)	5,670 (64.5)	0.187	1,983 (72.4)	1,977 (72.2)	0.005
Hypertension	2,528 (75.9)	5,909 (67.2)	0.194	2,042 (74.6)	2,077 (75.8)	-0.029
Hypercholesterolemia	2,062 (61.9)	2,491 (28.3)	0.717	1,516 (55.4)	1,543 (56.4)	-0.020
Obesity	1,616 (48.6)	4,210 (47.9)	0.013	1,347 (49.2)	1,355 (49.5)	-0.006
Body mass index, kg/m ²	29.8 ± 5.3	29.6 ± 5.4	0.038	29.9 ± 5.4	29.9 ± 5.2	0.002
Blood pressure						
Systolic, mm Hg	138.0 ± 17.0	137.0 ± 17.5	0.056	137.9 ± 17.0	137.6 ± 17.3	0.015
Diastolic, mm Hg	76.6 ± 10.1	76.6 ± 9.9	0.003	76.5 ± 10.1	76.4 ± 9.8	0.012
Total cholesterol, mg/dl	219.2 ± 38.0	197.0 ± 34.3	0.613	213.7 ± 35.5	213.4 ± 34.4	0.010
LDL cholesterol, mg/dl	137.1 ± 32.9	119.3 ± 29.1	0.573	132.5 ± 30.7	132.5 ± 29.5	0.002
HDL cholesterol, mg/dl	51.6 ± 13.9	52.6 ± 14.7	-0.070	51.7 ± 14.0	51.5 ± 13.9	0.016
Serum triglycerides, mg/dl	158.5 ± 97.6	137.6 ± 90.8	0.222	154.0 ± 93.6	155.5 ± 108.3	-0.014
Glycosylated hemoglobin, %*	7.4 ± 1.7	7.2 ± 1.6	0.061	7.4 ± 1.7	7.3 ± 1.7	0.003
Medication						
Aspirin	1,386 (41.6)	1,674 (19.0)	0.507	990 (36.2)	954 (34.9)	0.028
Diuretic	642 (19.3)	1,620 (18.4)	0.022	534 (19.5)	528 (19.3)	0.006
Beta-blocker	346 (10.4)	797 (9.0)	0.050	286 (10.4)	288 (10.5)	-0.003
ACE inhibitor/ARB	1,646 (49.4)	3,389 (38.6)	0.221	1,283 (46.9)	1,289 (47.1)	-0.004
Calcium-channel blocker	508 (15.3)	1,005 (11.4)	0.113	393 (14.4)	404 (14.8)	-0.011
Nonstatin lipid lowering	246 (7.4)	470 (5.4)	0.084	197 (7.2)	215 (7.9)	-0.025
Anti-inflammatory drugs	852 (25.6)	2,081 (23.7)	0.045	682 (24.9)	684 (25.0)	-0.002
Antidiabetic therapy	1,752 (52.6)	3,699 (42.1)	0.212	1,391 (50.8)	1,371 (50.1)	0.015
Statin by LDL reduction capacity						
Low (<30%)	98 (2.9)	—	—	80 (2.9)	—	—
Moderate (30%-40%)	2,449 (73.6)	—	—	2,042 (74.6)	—	—
High (40%-50%)	736 (22.1)	—	—	580 (21.2)	—	—
Very high (>50%)	36 (1.1)	—	—	28 (1.0)	—	—
10-yr CHD risk	9.13 ± 6.7	7.37 ± 6.1	0.274	8.8 ± 6.5	8.9 ± 6.8	-0.012
Comorbidities						
Atrial fibrillation	207 (6.2)	519 (5.9)	0.013	177 (6.5)	182 (6.6)	-0.006
CKD	572 (17.2)	1,251 (14.2)	0.034	467 (17.0)	465 (17.0)	0.001
COPD	393 (11.8)	955 (10.9)	0.030	316 (11.6)	329 (12.0)	-0.014
Arthritis	24 (0.7)	79 (0.9)	-0.020	22 (0.8)	26 (0.8)	-0.006
Asthma	117 (3.5)	316 (3.6)	-0.004	97 (3.6)	101 (3.7)	-0.007
Cancer	598 (18.0)	1,545 (17.6)	0.010	495 (18.1)	515 (18.8)	-0.019
Hypothyroidism	233 (6.8)	564 (6.4)	0.023	193 (7.1)	203 (7.4)	-0.014
Depression	107 (3.2)	252 (2.9)	0.020	86 (3.2)	83 (3.1)	0.005
Number of visits	6.4 ± 7.0	6.1 ± 6.9	0.054	6.2 ± 7.0	6.3 ± 7.0	-0.013
Socioeconomic status						
1 (most deprived)	638 (19.2)	1,788 (20.3)	-0.029	559 (20.4)	541 (19.8)	0.016
2	624 (18.8)	1,801 (20.5)	-0.044	530 (19.4)	563 (20.6)	-0.030
3	656 (19.7)	1,765 (20.1)	-0.009	541 (19.8)	552 (20.2)	-0.010
4	687 (20.7)	1,735 (19.8)	0.023	552 (20.2)	542 (19.8)	0.009
5 (less deprived)	721 (21.7)	1,699 (19.3)	0.058	555 (20.3)	538 (19.7)	0.016

Values are mean ± SD or n (%). *Calculated for all participants with diabetes mellitus.
 ABI = ankle brachial index; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; CHD = coronary heart disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CKD = chronic kidney disease (glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m²); HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.



statin use independently of the risk estimated by risk functions. Recent American College of Cardiology/American Heart Association guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults suggest that ABI can be assessed as an additional factor to support statin therapy in patients at low 10-year coronary heart disease risk and with moderate LDL cholesterol blood level (27). Our results support such a strategy,

because most patients in our study meet these characteristics.

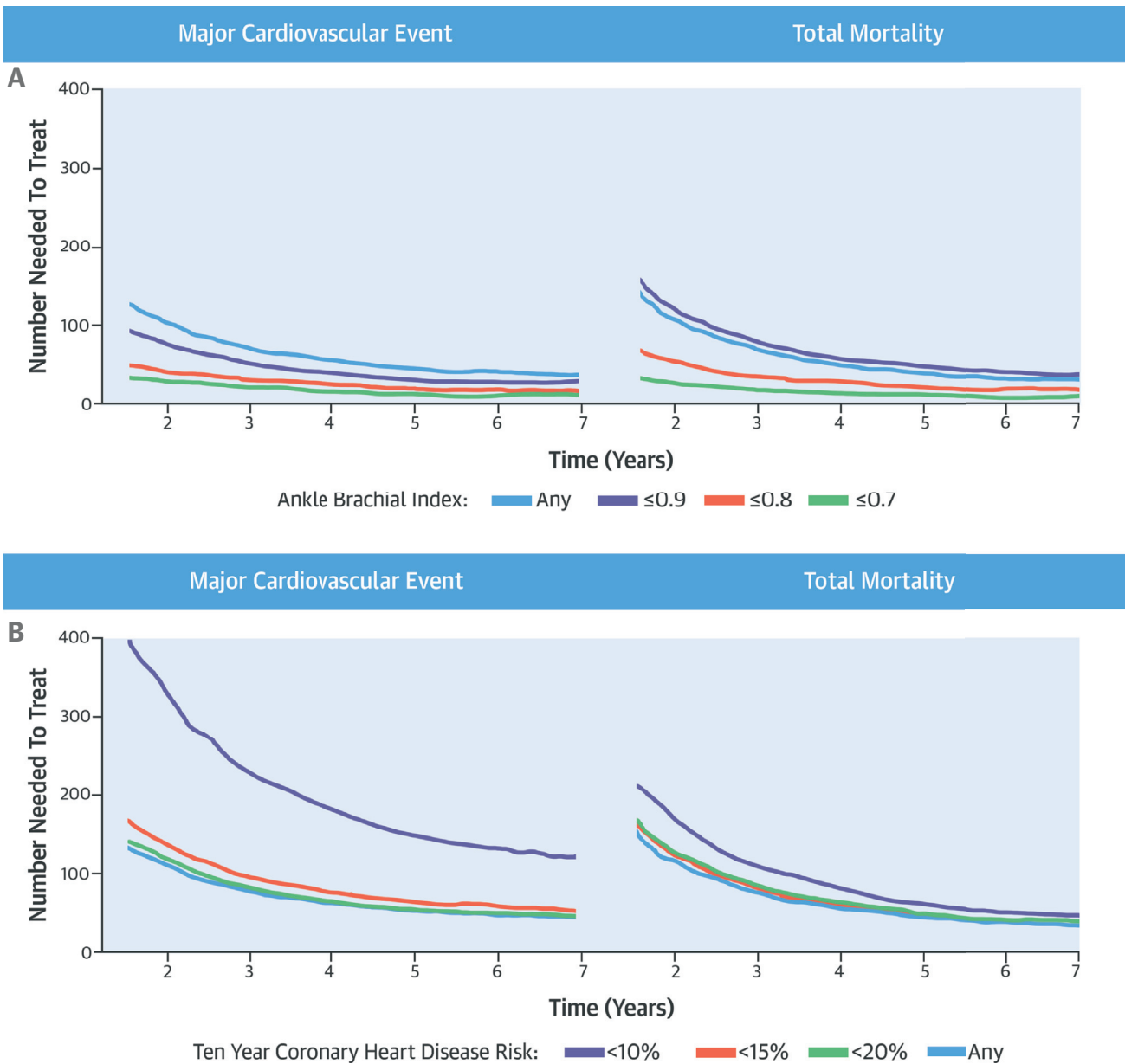
Second, and consequently, routine ABI screening for asymptomatic PAD in the targeted population could be a useful strategy (32) to identify candidates for statin therapy, most of whom would not be considered candidates solely on the basis of risk functions (16). A targeted population ABI screening could detect up to 85% of those individuals with

TABLE 2 Hazard Ratios of Incident Cardiovascular Events and Mortality and the 1-Year Number Needed to Treat to Prevent 1 Event by the Use of Statins: Intention-to-Treat Analysis

	Statin New-Users		Statin Nonusers		HR (95% CI)	NNT
	Events	Incidence Rate* (95% CI)	Events	Incidence Rate* (95% CI)		
Outcomes of interest						
Hard coronary heart disease	88	8.4 (6.8-10.4)	124	12.2 (10.2-14.5)	0.70 (0.52-0.94)	276
Angina	68	6.5 (5.1-8.2)	85	8.3 (6.7-10.2)	0.89 (0.69-1.16)	—
Coronary heart disease	123	11.9 (9.9-14.2)	162	16.1 (13.8-18.7)	0.74 (0.58-0.95)	233
Stroke	123	11.8 (9.9-14.1)	134	13.2 (11.1-15.6)	0.77 (0.54-1.12)	—
Major cardiovascular event	201	19.7 (17.2-22.5)	245	24.7 (21.8-27.8)	0.80 (0.66-0.97)	200
All-cause mortality	263	24.8 (22.0-27.8)	316	30.3 (27.2-33.6)	0.81 (0.68-0.97)	239
Adverse effects						
Cancer	154	22.2 (18.9-25.8)	140	20.6 (17.4-24.2)	1.08 (0.82-1.39)	—
Hemorrhagic stroke	37	4.7 (3.3-6.5)	36	4.7 (3.3-6.5)	1.01 (0.61-1.68)	—
Diabetes	82	34.8 (27.9-42.6)	68	30.3 (23.7-38.0)	1.16 (0.80-1.69)	—
Hepatotoxicity	3	—	1	—	—	—
Myopathy	3	—	2	—	—	—

*Per 1,000 person-years.
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat.

CENTRAL ILLUSTRATION Statins and Asymptomatic Low Ankle Brachial Index: Number Needed to Treat



Ramos, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(6):630-40.

The number needed to treat to prevent 1 event over a 5-year follow-up by ankle brachial index (A) and by coronary heart disease risk at baseline (B).

asymptomatic PAD (32). Patient characteristics in our study are similar to those observed in population-based studies of patients with low ABI (32,33), and could represent 5% to 17% of the general population, depending on age group (16,32,33).

These results, on the basis of observational data, may not provide enough evidence to establish clinical

recommendations, but they do justify the performance of RCTs to further elucidate this question.

ADVERSE EFFECTS. No excess risk of serious adverse effects attributable to statin use was observed during follow-up. Excess risks of myopathy or liver toxicity were also absent among statins new-users. Although new-users presented a higher incidence of new

diabetes than nonusers (hazard ratio: 1.14), the difference was not significant. Limited statistical power might explain these results because there is evidence that statins slightly increase the incidence of new-onset diabetes (34). However, diabetes (35), myopathy (36), and hepatopathy (37) are more frequent in intensive regimens; in our study, approximately 80% of statin treatments were low-to-medium-potency regimens. We also have to consider that mild myopathy or mild hepatopathy might be underestimated in electronic medical records.

We also observed no increased risk of cancer or hemorrhagic stroke among statins new-users, which is consistent with previous studies (38,39). We cannot discard the possibility that the incidence of diabetes, cancer, or hemorrhagic stroke could increase in this population with longer statin exposure.

STUDY CHARACTERISTICS THAT MERIT CONSIDERATION.

When data are collected in well-designed, quality-assured databases and analyzed using appropriate methods, electronic medical records offer an outstanding opportunity to answer relevant questions related to medical treatments' effectiveness, close to actual clinical practice, and at a reasonable cost (40). This electronic database approach probably will be a noteworthy aspect of modern epidemiology in this 21st century (41). Researchers have demonstrated that such studies properly replicate the effects of statins observed in RCTs (42); it also has been suggested that observational studies could tend to overestimate the effect size of interventions (43) if several key points are not well addressed. First, a matching algorithm might fail to capture a broadly representative population. In our case, matched individuals were very similar to those who were not matched (Online Table 2, Online Figure 1) and also to those with low ABI in population-based epidemiological studies in the same population (32,33). The exception is the proportion of diabetes (twice as high in our study), which is probably due to diabetes guidelines strongly recommending ABI screening (44). We cannot discard that this might affect our results to some extent, but the general characteristics of our study participants support their representativeness of the asymptomatic PAD population, which provides external validity for targeted population screening (32).

Second, low data quality could generate misclassification. In this study, the presence of cardiovascular risk factors and outcomes were previously validated in SIDIAP (13), and the validity of ABI measurement was verified in a subgroup of 134 participants. Moreover, the validity of statin exposure in the medical records was confirmed by the official invoicing records from

community pharmacies. Nevertheless, we cannot exclude some degree of under-reporting of outcomes, which could lead to a nondifferential misclassification; this would reduce statistical power, biasing results toward the null hypothesis.

Third, confounding indications can produce bias in observational studies. We used a new-users design to estimate confounding factors and then matched new-users with nonusers by PS and index date. The exposed (new-users) group was comparable with the nonexposed (nonusers) group for all relevant variables (Table 2). Furthermore, the hazard ratios obtained in a model with additional adjustments for relevant covariates did not vary significantly from the PS matching model. However, relative effect sizes of statins observed in our study were remarkably similar to those reported in RCTs, suggesting that we succeeded in overcoming potential confounders (28,29).

Fourth, the presence of missing data can influence the results. In our study, missing values did not exceed 30% for any variable, and the characteristics of the complete-case analysis did not differ from imputed data (Online Table 1) nor from individuals who also participated in a previous epidemiological study (32,33).

Fifth, immortal time bias can arise when the determination of an individual's treatment status involves a delay or waiting period during which, by design, death or the study outcome cannot be analyzed. To prevent this potential bias, in addition to PS we used prescription time-distribution matching (23). With this method, the overall distribution of the nonusers index date is matched to that of the users' time of first prescription. This prevents the imbalance of prescription time distribution between the 2 groups, which can generate a survival bias (23).

Sixth, discrepancies may occur when comparing statins as a time-varying covariate with the "intention-to-treat" approach. In the present study, this comparison yielded no significant differences.

If these results are confirmed, they could easily be applied in clinical practice and have a large effect on CVD prevention, because a non-negligible 5% to 17% of individuals have the characteristics reported here (16,32,33). Medical prescriptions in primary prevention account for part of the increasing economic burden of CVD in developed countries, so this strategy could be focused on actual high-risk individuals, ensuring cost-effectiveness (45). Our results on the basis of data from daily medical practice suggest this approach. Longer-term RCTs are needed to confirm our findings. Reliable cost-effectiveness estimates for the ABI screening strategy should also be obtained.

STUDY LIMITATIONS. The short follow-up period is a limitation of our study, restricting the possibility of performing subgroups analyses adequately such as a comparison of patients receiving high- versus moderate- to low-intensity statins. Another limitation is that we did not assess the association of statins with the incidence of adverse limb outcomes, which has been reported in secondary prevention of PAD in the REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) study (46), and therefore did not measure this outcome in the follow-up.

CONCLUSIONS

Statin therapy was safely and significantly associated with a reduction in both MACE and total mortality in study participants without clinical CVD but with asymptomatic PAD. The absolute reduction was comparable to that achieved in secondary prevention. These results support the statin indication in asymptomatic patients when ABI is ≤ 0.95 , regardless of CVD risk assessment.

ACKNOWLEDGMENTS For providing data on hospital discharges, the authors thank the Registre del conjunt mínim de bases de dades (CMBD), Divisió de Registres de demanda i d'Activitat, Àrea de Serveis i Qualitat, Servei Català de la Salut. The authors also thank

Eduardo Hermosilla, Francesc Fina, Jordi Rodríguez, Josep M^a Ramos, and Juan Antonio Camus for data management support, as well as Elaine Lilly, PhD, of Writer's First Aid for revision of the English text.

REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE: Dr. Rafel Ramos, Research Unit, Primary Care, Girona, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Carrer Maluquer Salvador, 11, 17002 Girona, Spain. E-mail: ramos.girona.ics@gencat.cat.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN SYSTEMS-BASED PRACTICE: Regardless of other risk factors and in the absence of a clinical history of CVD, statin therapy in patients with asymptomatic PAD is associated with a reduction in MACE and all-cause mortality. The absolute risk reduction is comparable to that achieved in secondary prevention settings.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Prospective clinical trials should address the utility of systematic screening for PAD and implementation of statin therapy on the basis of measurement of the ABI alone as a population-based strategy for prevention of fatal and nonfatal cardiovascular events.

REFERENCES

- Rose G. *The Strategy of Preventive Medicine*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992.
- Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as "increased risk." *JAMA* 2012;307:1489-90.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
- 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.
- Perlstein TS, Creager MA. The ankle-brachial index as a biomarker of cardiovascular risk. It's not just about the legs. *Circulation* 2009;120:2033-5.
- United States Preventive Services Task Force. Recommendation Statement: Screening for Peripheral Arterial Disease. Washington, DC: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005:1-8.
- Beckman JA, Jaff MR, Creager MA. The United States Preventive Services Task Force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm than benefit? *Circulation* 2006;114:861-6.
- Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med* 2012;125:198-208.
- Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2020-45.
- U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:474-82.
- Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)* 2012;138:617-21.
- García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135-45.
- Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:29-37.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-909.
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al, for the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8.
- Ramos R, Quesada M, Solanas P, 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.
- Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20.
- Weng T, Yang YK, Lin S, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
- Grosso A, Douglas I, Hingorani A, et al. Post-marketing assessment of the safety of strontium

- relate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:689-94.
- 20.** Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project)]. *Gac Sanit* 2008;22:179-87.
- 21.** Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al., for the VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
- 22.** White I, Royston P, Wood A. Multiple Imputation by Chained Equations: Issues and Guidance for Practice. *Statistics in Medicine* 2011;30:377-99.
- 23.** Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, et al. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol* 2005;162:1016-23.
- 24.** R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. Available at: <http://www.R-project.org/>. Accessed July 3, 2015.
- 25.** van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45, 1-67. 2011. Available at: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>. Accessed July 3, 2015.
- 26.** Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al., for the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707-15.
- 27.** Goff DC, Lloyd-Jones DM, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935-59.
- 28.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- 29.** The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 30.** Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.
- 31.** Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al., for the German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.
- 32.** Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, et al. 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.
- 33.** Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, et al. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:186-92.
- 34.** Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- 35.** Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- 36.** Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al., for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
- 37.** Gotto AM Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol* 2003;26:1113-12.
- 38.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
- 39.** McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-56.
- 40.** Califf RM, Sanderson I, Miranda ML. The future of cardiovascular clinical research: informatics, clinical investigators, and community engagement. *JAMA* 2012;308:1747-8.
- 41.** Lauer MS. Time for a creative transformation of epidemiology in the United States. *JAMA* 2012;308:1804-5.
- 42.** Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. *BMJ* 2000;338:b81.
- 43.** Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012;33:1893-901.
- 44.** American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
- 45.** Capewell S, Lloyd-Jones DM. Optimal cardiovascular prevention strategies for the 21st century. *JAMA* 2010;304:2057-8.
- 46.** Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al., for the REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:2864-72.

KEY WORDS asymptomatic, peripheral arterial disease, primary prevention, statin therapy

APPENDIX For supplemental tables and a figure, please see the online version of this article.