



# Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

**DIAGNÓSTICO DE SALUD DE LA COMUNIDAD**

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA EN  
POBLACION DE EDAD IGUAL O MAYOR DE 50 AÑOS Y SU RELACION CON  
LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

**SALVADOR TRANCHE IPARRAGUIRRE**



# Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO**

**DIAGNÓSTICO DE SALUD DE LA COMUNIDAD**

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA EN  
POBLACION DE EDAD IGUAL O MAYOR DE 50 AÑOS Y SU RELACION CON  
LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

**SALVADOR TRANCHE IPARRAGUIRRE**



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: PREVALENCIA DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA EN POBLACION DE EDAD IGUAL O MAYOR DE 50 AÑOS Y SU RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Inglés: PREVALENCE OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE IN POPULATIONS OF 50 YEARS OF AGE AND MORE AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

2.- Autor	
Nombre: Salvador Tranche Iparraguirre	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: DIAGNOSTICO EN SALUD DE LA COMUNIDAD	
Órgano responsable: Departamento de Medicina	

### RESUMEN (en español)

Las enfermedades cardiovasculares suponen una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Su evolución temporal es desigual pues mientras que la enfermedad coronaria y el ictus presentan una tendencia decreciente, la enfermedad arterial periférica (EAP) se ha incrementando un 22% en el período 2000-2010. Los estudios epidemiológicos publicados en nuestro país, son escasos y con resultados dispares.

#### Objetivos

- Conocer la prevalencia de enfermedad arterial periférica en población de edad  $\geq 50$  años del Concejo de Oviedo.
- Verificar la relación de la EAP con los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.
- Comparar las características clínicas y prevalencia de los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en los pacientes con EAP sintomáticos y asintomáticos.
- Analizar el impacto que la presencia de EAP puede tener en la mortalidad.

#### Sujetos y Métodos

Estudio poblacional prospectivo de seguimiento de una cohorte de personas de edad  $\geq 50$  años residentes en la ciudad de Oviedo, obtenidos por muestreo



aleatorio simple de la base de datos de tarjeta sanitaria individual. La muestra se cuantificó en base a la prevalencia estimada en otros estudios, con un error alfa de 0,05 y precisión deseada 0,03, lo que resultó en un tamaño muestral de 453 personas. Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos, clínicos. A todos los sujetos se les realizó un electrocardiograma, bioquímica general y medición del índice tobillo-brazo (ITB) considerándose patológico un  $ITB \leq 0,9$ . El estudio fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Principado de Asturias-

### **Resultados**

Se incluyeron 511 personas, de 66,6(9,7) años de edad media, 37,4% varones. La prevalencia de EAP definida por  $ITB \leq 0,9$ , fue del 12,36% en población general que ascendía al 18,6% en población de riesgo. El 3,7% de la población presentaba un  $ITB > 1,4$ .

El cuestionario de Edimburgo no se mostró útil para la detección de EAP (Sensibilidad 56%, Especificidad 95%). Los pacientes con EAP en comparación con la población sin EAP, eran de mayor edad (72,67(10,7) vs 65,81(9,3),  $p < 0,001$ ), se asociaban con prevalencias más elevadas de hipertensión arterial (41,2% vs 29,8%,  $p = 0,046$ ), fibrilación auricular (16,7% vs 3,3%,  $p < 0,001$ ), albuminuria (22,9% vs 7,5%,  $p = 0,001$ ), Insuficiencia renal crónica (41,3% vs 24,8%  $p = 0,006$ ), insuficiencia cardiaca (6,3% vs 0%),  $p < 0,001$ ) y enfermedad cardiovascular global (20,6% vs 8,1%,  $p = 0,005$ ). En el análisis multivariante la edad, la albuminuria y la insuficiencia cardiaca se asociaron de forma independiente con la EAP. El 78% de los pacientes con EAP no estaban diagnosticados, con predominio de mujeres (28,2% vs 11,4%,  $p = 0,03$ ). El 58,7% de los pacientes con EAP no presentaba síntomas y únicamente el tabaquismo y la microalbuminuria alcanzaron significación estadística [OR 6,0 IC 95% (1,43-125,08),  $p = 0,008$ ] y [OR 0,18, IC95% (80,51-0,69),  $p = 0,012$ ], respectivamente en los pacientes sintomáticos. Tras un seguimiento de 41,96(12,1) meses se produjeron 40 eventos cardiovasculares no mortales(7,82) y 43(8,41%) exitus. En el seguimiento se incrementaron de forma significativa la prevalencia de todos los factores de riesgo (a excepción del



tabaquismo y la función renal) y de enfermedad cardiovascular. Destacaron cifras más bajas de antigregación en los pacientes con EAP (50,8% vs 74,2%, $p=0,02$ ) ,mayor prevalencia de tabaquismo(22% vs 3,7%, $p=0,04$ ) y peor control en lipidos(Colesterol- LDL<70:2,08% vs 13,8%, $p=0,02$ ) en comparación con pacientes con enfermedad cardiovascular. La edad y la EAP se asociaron de foma independiente con la mortalidad en varones, no así en mujeres donde se matuvo la edad.

### **Conclusiones.**

La enfermedad arterial periférica en la población de edad  $\geq 50$  años fue del 12,36% y alcanzó el 16,9% en población de riesgo. Dos de cada tres pacientes con EAP no estaba diagnosticado, predominando el infradiagnostico, en las mujeres. La edad, la microalbuminuria y la insuficiencia cardiaca se asociaron de forma independiente con la EAP. Uno de cada dos pacientes con EAP no presentaba síntomas siendo su perfil cardiovascular similar al de los pacientes sintomáticos. La prescripción de farmacos antiagregantes es menor en los pacientes con EAP que en los que presentan otra patologia cardiovascular. La EAP se asoció con la mortalidad total en varones.

La enfermedad arterial periférica es una entidad frecuente, grave y en muchas ocasiones no diagnosticada e infratratada. Se hace necesario promover el uso de la medición del ITB en la población de riesgo en atención primaria e incorporar la enfermedad arterial periférica a los programas de detección, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.



## RESUMEN (en Inglés)

Cardiovascular diseases are one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Their evolution in time is unequal because while coronary disease and stroke show a decreasing trend, peripheral artery disease (PAD) has increased by 23,5% in the period 2000-2010. Epidemiological studies published in our country are scarce and yield differing results.

### Goals

- To find out the prevalence of PAD in populations of 50 years of age or more in the Oviedo.
- To verify the relationship of PAD with risk factors and cardiovascular disease.
- Compare the clinical characteristics and prevalence of risk factors and cardiovascular disease in patients with symptomatic and asymptomatic PAD.
- To analyze the impact that the presence of PAD could have on mortality.

### Test subjects and methods

Prospective study of population that follows a cohort of persons  $\geq 50$  years of age residing in Oviedo, obtained by simple random sample of the individual health card database. The sample was quantified on the basis of estimated prevalence in other studies, with an alpha error of 0.05 and desired precision 0.03, which resulted in a sample size of 453 persons. A protocol was established for collection of demographic and clinical data. All test subjects were subjected to an electrocardiogram, general biochemical analysis and measurement of the ankle-brachial index (ABI); an  $ABI \leq 0.9$  was considered pathological.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Principality of Asturias.

### Results

511 persons were included with an average age of 66.6(9.7) years, 37.4% male. The prevalence of PAD was 12.36% in the general population, and it increased to 18.6% in the at risk population. 3.7% of the population presented an  $ABI > 1.4$ .



The Edimburg questionnaire did not prove to be useful for the detection of PAD (sensitivity 56%, specificity 95%). Patients with PAD, compared to population without PAD, were of greater age (72.67(10.7) vs 65.81(9.3),  $p<0.001$ ), they were associated with higher prevalences of arterial hypertension (41.2% vs 29.8%;  $p=0.046$ ), atrial fibrillation (16.7% vs 3.3%,  $p<0.001$ ), albuminuria (22.9% vs 7.5%,  $p=0.001$ ), chronic kidney insufficiency (41.3% vs 24.8% $p=0.006$ ), cardiac insufficiency (6.3% vs 0%),  $p<0.001$ ) and global cardiovascular disease (20.6% vs 8.1%,  $p=0.005$ ). In the multivariable analysis, age, albuminuria and cardiac insufficiency were independently associated with PAD. 78% of patients with PAD were undiagnosed, with women predominant (28.2% vs 11.4%,  $p=0.03$ ). 58.7% of patients with PAD did not present symptoms, and only smoking and microalbuminuria were statistically significant with [OR 6.0 IC 95% (1.43-125.08),  $p=0.008$ ] and [OR 0.18, IC 95% (80.51-0.69),  $p=0.012$ ], respectively in symptomatic patients. After follow-up of 41.96 (12.1) months, 40 (7.82) non-mortal cardiovascular events occurred, and 43(8.41%) resulting in death. In the follow-up, the prevalence of all risk factors increased significantly (with the exception of smoking and kidney function) and cardiovascular disease. The lower figures for antiaggregation in patients with PAD (50.8% vs 74.2%,  $p=0.02$ ), greater prevalence of smoking (22% vs 3.7%,  $p=0.04$ ) a poorer control of lipids (cholesterol-LDL<70: 2.08% vs 13.8%,  $p=0.02$ ) in comparison with patients with cardiovascular disease. Age and PAD were independently associated with mortality in males, but in women only age was independently associated with mortality.

### **Conclusions.**

Peripheral artery disease as determined in the population of  $\geq 50$  years of age was found in 12.36%, and it rose to 16.9% in the population at risk. Two of every three patients with PAD were not diagnosed, and infradiagnosis was predominantly in women. Age, microalbuminuria and cardiac insufficiency were independently associated with PAD. One of every two patients with PAD did not experience symptoms, even though their cardiovascular profile was similar to symptomatic



patients. The antiplatelet therapy occurs less frequently in patients with PAD than in those with other cardiovascular pathology. PAD is associated with total mortality in men.

Peripheral artery disease is a frequent, serious entity, which on many occasions is not diagnosed and insufficiently treated. We must promote the use of ABI measurement in the at-risk population in primary care and incorporate peripheral artery disease into programs for detection, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases.

**SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**



## Índice

1.-Introducción.....	5
2.-Fundamentos.....	7
2.1. Enfermedad Arterial Periférica. Definición	
2.2. Historia natural y presentación clínica	
2.3. Diagnóstico	
2.3.1. Diagnóstico de Enfermedad Arteria Periférica en la práctica clínica.	
2.3.2. Diagnóstico instrumental	
2.4. Métodos de Cribado. Prevalencia e Incidencia	
2.5. Factores de Riesgo Cardiovascular	
2.6 EAP y Comorbilidad Cardiovascular	
3.-Justificación.....	29
4.-Objetivos.....	33
5.-Material y Métodos.....	35
Diseño	
Población a Estudio	
Registro de Datos	
Variables .Definición	
Análisis Estadístico	
6.-Resultados.....	41
6. A.-Visita Basal	
6. A.1. Población inicial .....	43
6. A.1.1. Muestra y tiempo de seguimiento.	
6. A.1.2. Características generales, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.	
6. A.1.3. Presiones arteriales en extremidades y determinación de índice tobillo-brazo.	
6. A.2. Prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica.....	50
6. A.2.1. Prevalencia según método diagnóstico.	
6.A.2.2. Utilidad y validez clínica de la anamnesis y exploración para el diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica.	

6. A.3. Comparación de variables, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre las poblaciones	
6. A.3.1. Con y sin enfermedad arterial periférica.	
6. A.3.2 Diagnosticados y NO diagnosticados	
6. A.3.3. Sintomáticos y Asintomáticos	
6. B.-Visita Final .....	59
6. B.1. Población Final	
6. B.1. Características generales de la muestra, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.	
6. B.2. Población con Enfermedad Arterial Periférica	
6. B.2.1. Características generales y prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en las poblaciones con y sin enfermedad arterial periférica.	
6. B.2.2. Comparación de características clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre Visitas inicial y final.	
6. C.-Tratamiento Farmacológico .....	66
6. D.- Morbimortalidad .....	67
7.-Discusión.....	71
8.-Conclusiones.....	85
9.-Anexos.....	89
10.-Bibliografía.....	98

## **Siglas**

A: Albuminuria

CI: Claudicación Intermitente

DS: Desviación Estándar

EAP: Enfermedad Arterial Periférica

ECV: Enfermedad Cardiovascular

FA: Fibrilación Auricular

FGe: Filtrado Glomerular Estimado

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión Arterial

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

ITB: Índice Tobillo-Brazo.

LDL: Lipoproteína de baja densidad

NS: No significativo

OR: Odds Ratio

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

PP: Presión de Pulso

RR: Riesgo Relativo

# **1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades crónicas no transmisibles son la principal causa de morbimortalidad no solo en los países desarrollados sino en todo el mundo<sup>1</sup>. Dentro de ellas, las enfermedades cardiovasculares ocupan un lugar muy destacado. En la Unión Europea, cada año la enfermedad cardiovascular (ECV) causa 1,9 millones de muertes lo que supone el 47% de la mortalidad total con unos costes globales estimados, de 196 billones de euros anuales. Se atribuye el 54% a gastos sanitarios directos, 24% debido a la pérdida de productividad y el 22% a los cuidados informales que se dispensan a los pacientes con ECV<sup>2</sup>. Se calcula que en las próximas décadas la pérdida total de años de vida ajustados por discapacidad aumentará de 85 millones en 1.990 a ~150 millones en 2.020 y, por tanto, continuará siendo la causa somática más importante de pérdida de productividad<sup>3</sup>.

La evolución temporal en cuanto a la incidencia de las enfermedades cardiovasculares no tiene un comportamiento uniforme. La enfermedad coronaria y el ictus van decreciendo mientras que la enfermedad arterial periférica presenta un crecimiento del 23,5% en el periodo 2.000-2.010. El principal impulsor de éste crecimiento es el aumento de la esperanza de vida<sup>4</sup>.

Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) presentan peor calidad de vida, una notable reducción (25%) de la capacidad laboral bien por absentismo o por pérdida de productividad y mayor utilización de servicios sanitarios (consultas externas, ingresos hospitalarios y urgencias) que la población general<sup>5</sup>. Todo ello hace que la EAP sea un importante problema de salud pública.

Para un mejor abordaje de ésta patología es necesario conocer la distribución de la arteriopatía periférica en nuestro medio, los factores que predisponen a su desarrollo, el grado de asociación de ésta con otras enfermedades cardiovasculares y su repercusión en la población. Los estudios epidemiológicos publicados en nuestro país son escasos y en ocasiones, especialmente en lo relativo a la prevalencia, con resultados contradictorios o cuanto menos dispares.

## **2.-FUNDAMENTOS**

## 2.1. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA. DEFINICION

La enfermedad arterial periférica incluye diferentes entidades que resultan de la obstrucción progresiva al flujo sanguíneo en las arterias, con excepción del lecho coronario y cerebral. Aunque ésta definición técnicamente engloba problemas en la circulación carotídea extracraneal, en extremidades superiores y en territorio mesentérico y renal, en la práctica clínica se suele asimilar el término de enfermedad arterial periférica (EAP) a patología vascular en las extremidades inferiores definida como la causada por la estenosis o trombosis de las arterias de la extremidades siendo una manifestación más de la aterosclerosis sistémica.

La aterosclerosis consiste en un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de mediano y gran calibre y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma que atraviesa por diferentes estadios y que está compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias<sup>6,7</sup>.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a arterias de múltiples localizaciones y con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón, el cerebro y las extremidades inferiores. Por lo tanto, la presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares<sup>8</sup>.

La aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado y de la forma de presentación. En cuanto a la localización, si afecta a las coronarias se manifiesta por la aparición de síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o muerte súbita. En el cerebro cursa clínicamente como un ictus o como un accidente isquémico transitorio y los episodios repetidos pueden desembocar en una demencia multiinfarto<sup>9</sup>. En las arterias periféricas la formación de placa de ateroma provocará una disminución del flujo arterial distal a la lesión. Habitualmente permanecerá asintomático hasta que la disminución del flujo sea muy marcada lo que corresponde a reducciones del 50% del diámetro del vaso. Otros factores que también pueden influir en la

disminución al flujo distal son la longitud de la estenosis, la viscosidad de la sangre y la resistencia del árbol arterial distal.

## **2.2. HISTORIA NATURAL Y PRESENTACION CLINICA**

Al igual que en otros procesos ateroscleróticos la enfermedad arterial periférica(EAP) tiene una relación directa con la edad. Sus manifestaciones clínicas están en relación con el grado de deterioro vascular (nivel y extensión de las lesiones), la velocidad de instauración de las lesiones y la actividad funcional de la persona. La presencia de una estenosis arterial favorecerá el desarrollo de circulación colateral en el intento de suplir el déficit del aporte sanguíneo, y para su desarrollo requerirá un intervalo de tiempo prolongado. El desajuste entre las necesidades metabólicas de los tejidos y el aporte sanguíneo, así como la rapidez de instauración de las lesiones arteriales, marcará el estadio clínico del paciente. Si la estenosis es progresiva y de instauración lenta se manifestará como claudicación intermitente y por el contrario si se produce una rotura súbita de la placa y formación de trombo dará lugar a una isquemia crítica<sup>10</sup>.

En la mayoría de las ocasiones los síntomas van apareciendo de forma gradual como consecuencia de la obstrucción progresiva de la luz vascular dando lugar a la aparición de dolor bien en reposo o bien en relación con la actividad, lo que se conoce como claudicación intermitente(CI). Se trata de un dolor muscular intenso en la extremidad afectada que aparece con la distancia recorrida, con la velocidad y con la pendiente y desaparece con el reposo. El dolor se reproduce al reiniciar la actividad. Se clasifica en cuatro estadios clínicos según la gravedad de la obstrucción<sup>11</sup>. (Tabla 1)

Las dos variables que determinan la gravedad de la enfermedad son la sintomatología clínica (es decir, peor a menor distancia recorrida o dolor en reposo) y la determinación del índice tobillo-brazo. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con EAP pueden permanecer asintomáticos porque presenten enfermedades asociadas como artropatías, cardiopatías o enfermedades pulmonares que limitan su capacidad funcional y por tanto no desarrollan una actividad física suficiente como para presentar claudicación intermitente<sup>12</sup>. McDermott et al, en un estudio con 460 pacientes con enfermedad arterial



describen que el 20% estaban asintomáticos, el 47% presentaba dolor en extremidades inferiores en relación con el ejercicio pero no claudicación intermitente y únicamente el 33% referían síntomas de claudicación intermitente<sup>13</sup>. Según Dormandy de cada 500 personas con enfermedad arterial periférica, 300 están asintomáticos y de los 200 sintomáticos, sólo acuden a consulta el 50%<sup>14</sup>.

**Tabla 2. Claudicación Intermitente. Grados de afectación según Fontaine<sup>11</sup>**

<b>Estadio</b>	<b>Síntomas</b>
Estadio I	Asintomático
Estadio II	Claudicación Intermitente
IIA	Claudicación >150 metros
IIB	Claudicación < 150 metros
Estadio III	Dolor en reposo
Estadio IV	Lesiones tróficas, úlceras o gangrena

La evolución de los pacientes con enfermedad arterial periférica en lo relativo a las extremidades, es prácticamente desconocida en pacientes asintomáticos. En pacientes con claudicación intermitente se puede considerar benigna puesto que solo el 25% de los afectos presentan progresión del estadio clínico siendo más frecuente el primer año tras el diagnóstico (6-9% el primer año y 2-3% anual posteriormente ).<sup>12,15,16</sup> Es probable que esta idea de benignidad esté relacionada con la metodología utilizada para la evaluación de la claudicación dado que en la mayoría de estudios se hizo por medio de cuestionarios. En estudios más rigurosos con medición del índice tobillo-brazo (ITB) como en el estudio Atherosclerosis en un seguimiento de 5 años encontraron que en el 37% de los pacientes se apreció un empeoramiento mayor o igual a 0,15 en el ITB mientras que el 22% experimentó progresión clínica de los síntomas o necesidad de intervención quirúrgica<sup>17</sup>. En el Edinburgh Artery Study que evaluó a los pacientes por medio de un cuestionario de claudicación, medición de ITB y prueba de esfuerzo observó que, a los cinco años, los síntomas habían desaparecido en el

50% de los pacientes, en un 25% se habían estabilizado y en el 25% restante habían empeorado<sup>18</sup>. En aquellas series en las que se utilizaron métodos hemodinámicos o morfológicos para el seguimiento, se demostraron tasas de progresión que oscilan entre el 22% y 60%.<sup>19,20,21,22</sup>

Parece ser que la claudicación tiene peor pronóstico en hombres. Dormandy describe un riesgo relativo de 1,66 para el deterioro de la isquemia de las extremidades en hombres con relación a las mujeres<sup>23</sup>.

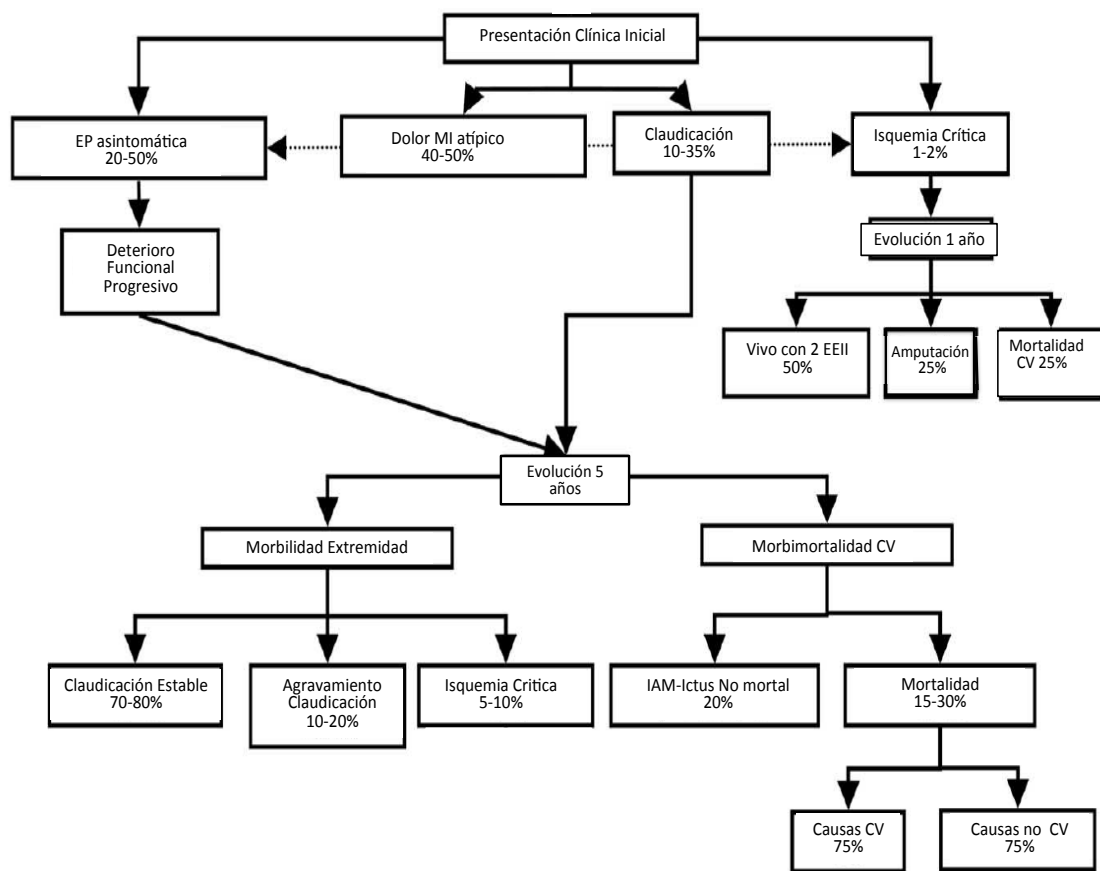


Figura 1. Historia natural de la Enfermedad Arterial Periférica. EAP: enfermedad arterial periférica; MI: miembro inferior; EEII: Extremidades Inferiores; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; CV: Cardiovascular. Modificado de Hirsch AT,2006<sup>11</sup>.

En resumen, no todos los pacientes con CI tiene buen pronóstico y éste no va a depender tanto de la sintomatología como del grado de lesión arterial. La mejoría o estabilización puede atribuirse tanto a la adaptación metabólica del músculo isquémico como a que el paciente altere su marcha en favor de grupos musculares no isquémicos o que simplemente modifique sus hábitos de vida y disminuya su distancia de marcha habitual.

La isquemia aguda es un cuadro infrecuente (1-2%) como primera manifestación de EAP (Figura 1). Se caracteriza por dolor muy intenso de aparición brusca que no desaparece con el reposo y se acompaña de signos clínicos como frialdad y palidez cutánea de la extremidad así como impotencia funcional. Cuando procede de la progresión de una claudicación intermitente, su pronóstico es malo y se estima que en 6-12 meses deberán revascularizarse o de lo contrario sufrirán una amputación mayor. La presencia de diabetes, tabaquismo y un ITB bajo son los factores más importantes para la progresión<sup>24</sup>.

Si el pronóstico en cuanto a la extremidad se podría considerar benigno no se puede decir lo mismo del riesgo cardiovascular. Entre el 2% y 4% de los pacientes con claudicación intermitente presentaran un Ictus o Infarto Agudo de Miocardio no mortal cada año con un riesgo mayor durante el primer año. La mortalidad de estos pacientes es del 30% a los 5 años, del 50% a los 10 años y del 70% a los 15 años del diagnóstico.

La mortalidad de los pacientes con claudicación intermitente es aproximadamente dos veces y media mayor que la de una población general de la misma edad. <sup>25-29</sup>

### **2.3. DIAGNOSTICO**

En cuanto al diagnóstico de la EAP se describirán inicialmente los métodos utilizados en la práctica clínica y posteriormente los empleados en estudios epidemiológicos. Para el primer caso se buscará mayor especificidad mientras que para el segundo, la sensibilidad será más determinante.

### 2.3.1. DIAGNOSTICO EAP EN LA PRÁCTICA CLINICA

En la mayoría de pacientes con EAP es suficiente la evaluación clínica, anamnesis y exploración física para estimar la gravedad, localizar el lugar de las lesiones y decidir la actitud terapéutica.

Inspección. Los hallazgos posibles en la inspección (comparar siempre con la contralateral) pueden ser ausencia de vello, pobre crecimiento de las uñas, piel seca, escamosa, frágil o alteraciones de la coloración. En estadios avanzadas pueden aparecer lesiones ulceradas, necróticas o gangrena.<sup>30</sup>

Palpación de pulsos Se deben explorar los pulsos femorales, poplíteas, tibiales posteriores y pedias de ambas extremidades. Se requiere un adiestramiento elemental ya que existe cierta variabilidad interobservador que se reduce con la experiencia<sup>31,32</sup>. Algunos estudios en población sana revelaron que la arteria pedia no era palpable en el 8,1% de los casos y la tibial posterior en el 2,9%, aunque si se detectaban con el doppler<sup>33</sup>. La ausencia congénita de una o ambas pedias o tibiales posteriores es excepcional (<2%)<sup>34</sup>.

La palpación de una anomalía en el pulso (ausencia o debilidad) incrementa la probabilidad de EAP [Cociente de probabilidad positivo 4,70, 95% Intervalo Confianza(IC) (2,20-9,90),  $p < 0,001$ ]. Y también la ausencia de anomalías reduce la probabilidad de padecerla [Cociente de probabilidad negativo 0,38; IC95%, (0,23-0,64),  $p < 0,001$ ].<sup>35,36</sup> Stoffers evaluó la contribución de cada pulso al examen clínico. Y concluyó que una anomalía en la femoral [Cociente de probabilidad positivo 7,20; IC95%, (2,70-19,00)] o arteria tibial posterior [Cociente de probabilidad positivo 8,10; IC 95%, (5,80-11,00)] eran equivalentes para detectar EAP a un ITB igual o inferior a 0,8 mientras que la arteria pedia no fue útil [Cociente de probabilidad positivo 1,90; IC 95%, (1,30-2,509)]<sup>37</sup>. La Figura 2 recoge la anatomía arterial normal del miembro inferior derecho y el posicionamiento del manguito de presión arterial y del doppler para determinar el Índice Tobillo – Brazo.

Auscultación. Debería incluir aorta abdominal y las arterias iliacas, femorales y poplíteas. La presencia de un soplo en, al menos un punto, incrementa la probabilidad de padecer EAP de forma muy sustancial [Cociente de probabilidad positivo 65,60, IC95%, (4,70-6,70)]. La ausencia de soplos en las tres

arterias reduce también notablemente la probabilidad de presentar EAP (Cociente de probabilidad negativo 0,39; CI 95%, 0,34-0,45). Las combinaciones de los hallazgos del examen físico no aumentan la probabilidad de EAP más allá de los hallazgos clínicos individuales. Sin embargo, cuando las combinaciones de los hallazgos clínicos son normales, la probabilidad de enfermedad es menor que cuando los síntomas o signos individuales son normales<sup>35</sup>. Armstrong combina la palpación de pulsos con la auscultación en 1.236 pacientes y los compara con un ITB menor o igual a 0,9 para el diagnóstico alcanzando una especificidad del 98,3% y valor predictivo negativo del 94,9%<sup>36</sup>.

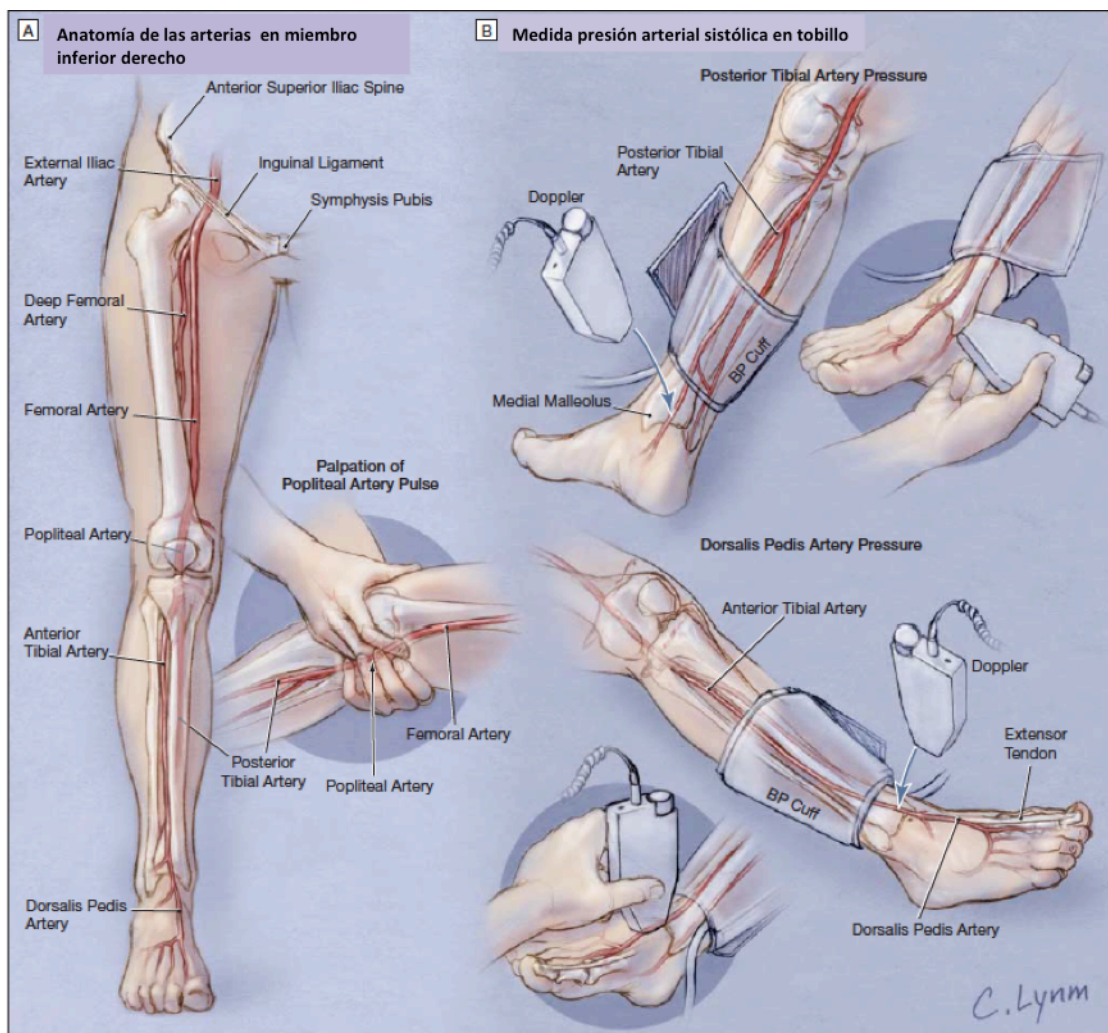


Figura 2.A) Anatomía normal del miembro inferior derecho en vista anterior y palpación de la arteria poplíteica introduciendo los dedos de ambas manos en el hueco poplíteico. B) Para determinar la presión arterial sistólica con el doppler bien en arteria tibial posterior o en arteria pedia. Khan NA, 2006<sup>35</sup>.

A pesar de que la exploración física proporciona importante información cualitativa y es fundamental para la aproximación clínica al paciente, son necesarias las pruebas complementarias como mínimo la determinación del índice tobillo brazo para establecer el diagnóstico y estratificar el riesgo en pacientes con enfermedad arterial periférica.

### **2.3.2. DIAGNOSTICO INSTRUMENTAL**

Existen múltiples métodos de diagnóstico no invasivo para valorar la presencia y la gravedad de la enfermedad vascular periférica. Entre ellos cabe destacar: índice tobillo-brazo, determinaciones de la presión segmentaria, registros de volumen del pulso, estudios de ecografía-Doppler y pruebas de esfuerzo. Si se plantea un tratamiento quirúrgico se pueden complementar con pruebas de imagen como el angioTAC, la angioResonancia o técnicas invasivas como la arteriografía. Detallar cada uno de los métodos excede el objetivo del presente trabajo. Describiré, en detalle la determinación del índice tobillo-brazo, no sólo por haber sido la técnica utilizada en el presente estudio sino también porque se considera el método que presenta mejor rendimiento diagnóstico.

#### **Índice Tobillo-Brazo**

Es la principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores<sup>38</sup>. Se puede realizar tanto en atención hospitalaria como primaria dado que el equipo requerido es de bajo coste y portátil. Para determinarlo se coloca el manguito de presión arterial en la parte superior de brazo y se infla por encima de la presión arterial sistólica(PAS). Una sonda de señal de velocidad ultrasónica Doppler (5-10 MHZ) se coloca sobre la arteria braquial para detectar la reanudación del flujo sanguíneo con la deflación del manguito. La medición de la PAS se repite en el otro brazo. Si existe una discrepancia, se utiliza el mayor de los 2 valores de PAS. Para la medición de la PAS en el tobillo, el manguito se coloca por encima del tobillo y el flujo sanguíneo se detecta con la sonda Doppler sobre la arteria tibial posterior y luego sobre la arteria pedia del pie. El proceso se debe repetir con la otra pierna. Normalmente, la

presión sistólica más elevada de cada tobillo se divide por la presión sistólica braquial más elevada, y el resultado es un ITB por pierna. El ITB más bajo entre las dos piernas es la ITB que estratifica el riesgo del paciente para un mal resultado.<sup>39,40</sup> (Figuras 2 y 3)

Se aceptan como rango de normalidad del ITB, los valores de 0,9 a 1,3<sup>11</sup>. La edad, el sexo, el origen étnico, e incluso el orden de medida pueden afectar al ITB. En algunos estudios poblacionales, el ITB de la pierna derecha fue, en promedio, 0,03 mayor que la de la pierna izquierda. Esta observación puede ser debido al orden de mediciones (por lo general la pierna derecha primero) y la reducción temporal que resulta de la atenuación del efecto bata blanca. Un aumento del ITB se puede esperar con el envejecimiento, como resultado de la rigidez arterial<sup>41,42,43</sup>

En relación con el género, en el estudio San Luis Valley Diabetes se realizó el ITB a 403 personas con bajo riesgo cardiovascular encontrando cifras de ITB en mujeres 0,07 menor que en varones<sup>40</sup>, sin que tuviera ninguna relevancia clínica. Valores por encima de 1,3 pueden estar asociados con incompresibilidad arterial en el tobillo (secundaria a la calcificación de la capa media arterial), una condición que se encuentra muy comúnmente en los diabéticos, los pacientes renales, y en los ancianos como resultado fisiológico de la edad.<sup>44</sup>

En general se reconoce que la variabilidad intra e interobservador para la medición del ITB, es baja. Kaiser encuentra una variabilidad intraobservador, con diferencias significativas, si se hace por personal experimentado (7,3%) o no(12%)<sup>45</sup>. Holland -Letz en una pequeña muestra de enfermos describe diferencias bajas intra e interobservador (8% y 9% respectivamente) cuando las mediciones son realizadas por personal medico y no sanitario.<sup>46</sup> Y finalmente, Endres en un estudio amplio y bien diseñado en 108 personas sintomáticas, comparó las mediciones realizadas por angiólogos, médicos generales y personal no sanitario entrenado, sin encontrar diferencias significativas entre ellos<sup>47</sup>.

En nuestro ámbito, Comas et al, encuentran en la medición del ITB un kappa intraobservador de  $0,79 \pm 0,15$  e interobservador de  $0,8 \pm 0,14$  concluyendo que el ITB obtenido mediante doppler por médicos de atención primaria es un método fiable aunque recomienda que se valore en conjunto con los datos clínicos<sup>48</sup>.

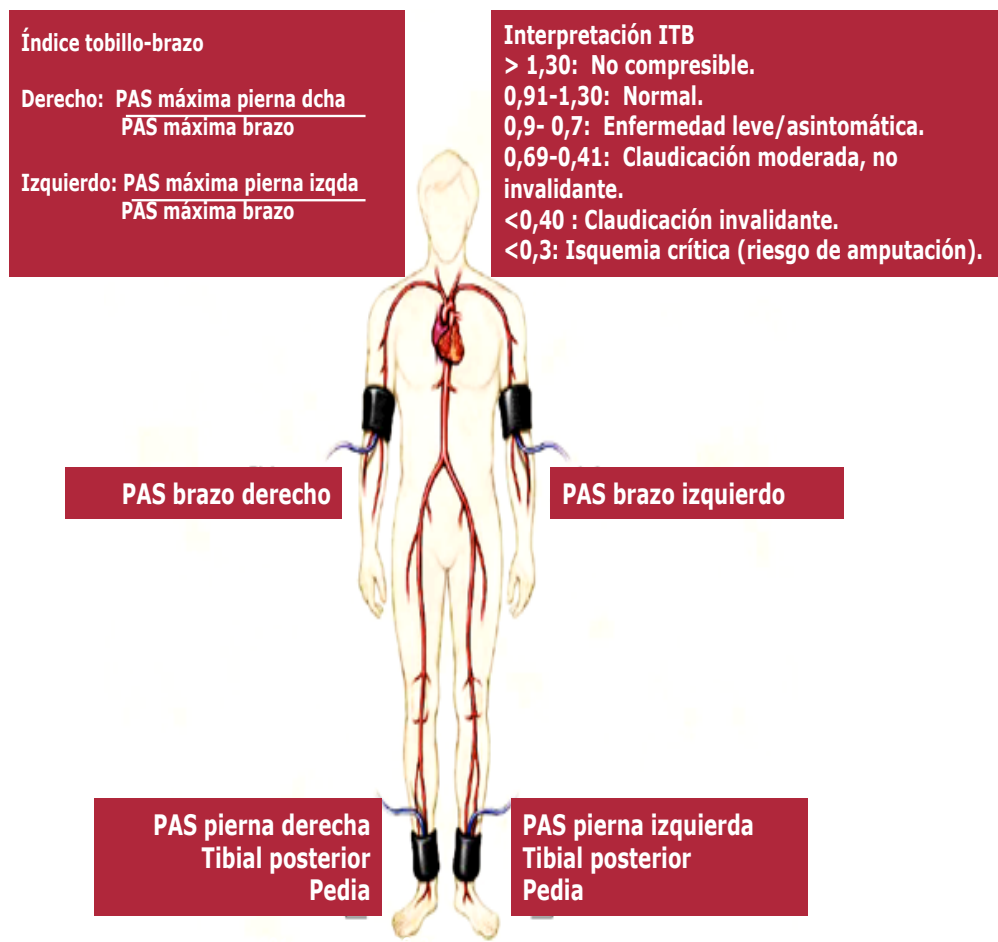


Figura 3. Determinación e interpretación del Índice Tobillo-Brazo. PAS: Presión arterial sistólica. Modificado de Hiatt, 2001<sup>39</sup>

Durante los últimos años se venía manteniendo cierta controversia acerca de qué valor de ITB debía de ser el punto de corte para diagnosticar enfermedad arterial periférica. EAP. Un ITB de 0,8 o una media de tres determinaciones inferiores a 0,9 tienen un valor predictivo positivo del 95% cuando se compara con estenosis superiores al 50% en estudios angiográficos.

Merece la pena reseñar dos publicaciones relativamente recientes. La primera es una revisión que incluye 8 estudios (2043 pacientes) y encuentran para un punto de corte de ITB  $\leq 0,9$  en comparación con estenosis iguales o superiores al 50% una alta especificidad 83,3-99%, y una sensibilidad más baja (15-79%), especialmente en ancianos y población diabética<sup>49</sup>. La otra, es un metaanálisis que analiza 4 estudios con 569 pacientes y obtiene para un ITB  $\leq 0,9$ , una sensibilidad del 75%, especificidad del 85%, cociente de probabilidad positivo de 4,18 y



negativo de 0,29. En ambos casos concluyen que un  $ITB \leq 0,9$  puede ser un instrumento útil para identificar a población con estenosis grave.<sup>50</sup>

Este resultado concuerda con las recomendaciones de las principales guías que establecen el diagnóstico de enfermedad arterial periférica para valores de  $ITB \leq 0,9$  <sup>11,37,51,52</sup>

### **ITB para estratificar la enfermedad y como marcador de progresión PAD.**

El Índice Tobillo-Brazo además de su utilidad como herramienta diagnóstica, permite estratificar la enfermedad arterial según su gravedad. Valores entre 0,7 y 0,9 se definen como EAP leve; 0,41 -0,69 moderada no invalidante y por debajo de 0,4 grave, siendo crítica para cifras menores de 0,3 que indican ya riesgo de amputación. Y también es un marcador de la evolución de la aterosclerosis en población general y en pacientes con enfermedad arterial periférica. En un reciente artículo Lahoz et al, en 750 voluntarios sin enfermedad arterial, tras un seguimiento a 4 años describen un descenso de ITB de  $0,02 \pm 0,1$  (alrededor del 1%) aunque un 16,1% de la muestra incrementó sus cifras de forma sustancial. Un descenso significativo (>10%) en el ITB se asoció con el género masculino, presencia de enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, dislipemia y no uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina(IECAS)<sup>53</sup>.

Son varios los estudios que analizan la evolución del ITB en pacientes con EAP. Cronenwett et al, encuentran que una disminución del ITB de, al menos, 0,15 se asoció con un mayor riesgo para el intervenciones de bypass (2,5 veces) y la progresión de los síntomas (1,8 veces) <sup>19</sup>. Aboyans et al, describen un descenso medio de 0,06 puntos a lo largo de 4,6 años en una población en la que el 45% tenía  $ITB < 0,9$ .<sup>54</sup> Por su parte, Aquino observó un descenso de 0,014 puntos en 1.244 pacientes con claudicación intermitente seguidos durante 45 meses. En su análisis el ITB fue el predictor más fuerte para el desarrollo de dolor en reposo o aparición de úlceras. De manera que por cada descenso de 0,1 puntos el riesgo de desarrollar dolor en reposo o úlceras se multiplicaba por 1,25 o 1,21 respectivamente. Cuanto menor era el ITB en un paciente dado, mayor riesgo presentaba para desarrollar isquemia crítica de las extremidades<sup>55</sup>. Rosenbloom

et al, en el seguimiento de 1.969 pacientes con claudicación, concluye que el predictor más importante de deterioro de la enfermedad era un ITB inferior a 0,5 en el momento de la inclusión en el estudio con una relación de riesgo de 2.3.<sup>22</sup>

En resumen, los cambios en el ITB que exceden  $\pm 0,15$  se consideran fueran del rango de error experimental e indican progresión de la enfermedad. Una mejora en el ITB sugiere mayor perfusión a través de vasos colaterales mientras que un deterioro marca la progresión de la enfermedad o disminución de la perfusión <sup>37,56</sup>.

### ITB como predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular

El índice tobillo brazo está reconocido como un predictor independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular y publicado en numerosos trabajos. En la Tabla 3 recogemos algunos de los más relevantes.

**Tabla 3. Enfermedad Arterial Periférica y Morbimortalidad**

Estudio	Definición EAP	HR	IC 95%		Característica	
			Bajo	Alto		
<b>Mortalidad Total</b>						
Murabito,2003	ITB	1,4	0,9	2,1	Ajustados por FRCV	
Hooi,2002	<0,9ITB<0,7vsITB>	2,1	1,6	2,8		
Resnick,2004	0,95 ITB $\leq 0,9$	1,7	1,3	2,1		
<b>Mortalidad CV</b>						
Newman,1999	ITB <0,9	1,2	1,2	3,4	Ajustados por FRCV	
Lee,2004	ITB $\leq 0,9$	1,3	0,9	1,8		
Resnick,2004	ITB $\leq 0,9$	2,5	1,7	3,6		
<b>Morbimortalidad Coronaria</b>						
Abbot,2000	ITB<0,8vsITB>1	2,7	1,6	4,5	Ajustados por FRCV Y excluidos sujetos con ECV	
Lee,2004	ITB $\leq 0,9$	1,1	0,8	1,5		
Criqui,2010	ITB<1	1,8	1,3	2,7		
	ITB>1,4	2,2	1,1	4,2		
<b>Morbimortalidad Ictus</b>						
Murabito,2003	ITB<0,9	2,0	1,1	3,7	Ajustados por FRCV Y excluidos sujetos con ECV	
	ITB $\leq 0,9$	1,1	0,7	1,7		
	Lee,2004	ITB<1,0	1,6	0,9		3,0
	Criqui,2010	ITB>1,4	2,7	0,9		7,6

EAP enfermedad arterial periférica. HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza, CV: cardiovascular. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. ECV: enfermedad cardiovascular. Modificado de Criqui MH, 2015<sup>57</sup>

En el Cardiovascular Health Study se incluyeron 5.888 adultos y se realizó un seguimiento medio de 6 años. Un ITB bajo se asoció con mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos cardíacos no mortales (infarto, angina e insuficiencia cardíaca).<sup>58</sup>

Abbott realiza el seguimiento durante 3 a 6 años a 2.863 varones de 71 a 93 años sin enfermedad coronaria al inicio del estudio. Encuentra que la incidencia ajustada por edad disminuyó significativamente de 15,3% en los que tenían un ITB <0,8 a 5,4% en los que presentaban un ITB  $\geq 1,0$  ( $p < 0,001$ ). Concluye que un ITB bajo aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en los varones de edad avanzada<sup>59</sup>.

Lee en el Edinburgh Artery Study propone incorporar la determinación del ITB en la evaluación del riesgo cardiovascular especialmente para el infarto de miocardio mortal<sup>60</sup>, pero no obtiene resultados para mortalidad total ni ictus. Lo contrario ocurre en el estudio de Murabito donde un ITB disminuido se asocia con Ictus o AIT pero no con mortalidad total ni coronaria<sup>61</sup>.

Dos trabajos analizan la relación del ITB tanto para valores menores de 0,9 como mayores de 1,4, con el riesgo cardiovascular. Resnick examina a 4.393 indios americanos seguidos durante cerca de 8 años ( $8 \pm 2,2$  años) y analiza el riesgo cardiovascular asociado a un índice tobillo-brazo reducido ( $< 0,90$ ) y también aumentado ( $> 1,40$ ). Encuentra para ITB bajo un riesgo ajustado por todas las causas de mortalidad de 1,69 (1,34-2,14) y de 1,77 (1,48-2,13) para el ITB elevado. Para la mortalidad por enfermedad cardiovascular fueron 2,52 (1,74-3,64) y 2,09 (1,49-2,94) respectivamente<sup>62</sup>.

En el estudio MESA comparan un ITB <1,0 con ITB >1,4 en 6.647 personas de 45 a 84 años sin enfermedad cardiovascular en el ingreso. Se asociaron con un riesgo de 1,77 ( $p < 0,001$ ) para el ITB bajo y de 1,85 ( $p = 0,050$ ) para el ITB alto un vez ajustados los nuevos y tradicionales biomarcadores de riesgo e independientes de otras medidas de enfermedad cardiovascular subclínica.<sup>63</sup>

Un metaanálisis de 16 estudios de cohortes de base poblacional evaluó la asociación de Índice Tobillo-Brazo con la incidencia de eventos coronarios, la mortalidad por ECV, y la mortalidad total. Un ITB  $\leq 0,90$  o mayor de 1,4 se asociaron con aproximadamente el doble de las tasas de eventos coronarios a los 10 años pero no para el ictus<sup>64</sup>.

La vinculación entre ITB elevado y la mortalidad fue similar a la de ITB bajo y la mortalidad, destacando una asociación en forma de U entre esta medida no invasiva de la enfermedad arterial periférica y el riesgo de mortalidad. Sus resultados recomendaban establecer que el límite superior del ITB normal no debiera exceder de 1,40.

En los pacientes con un patrón no compresible (ITB > 1,3) se recomienda la determinación del índice dedo del pie-brazo, ya que las arterias de los dedos son menos susceptibles de calcificación arterial, aunque es un método más sofisticado y complejo (manguito especial, fotopleletismógrafo) y, por lo tanto, menos asequible que el ITB. (Nivel de Evidencia B). En estos casos se considera criterio diagnóstico de EAP un índice dedo del pie-brazo < 0,7<sup>65</sup>.

## **2.4. METODOS DE CRIBADO**

Los estudios poblacionales utilizaron inicialmente para el cribado cuestionarios como el WHO-Rose y Edimburgo. El Cuestionario de Claudicación de Edimburgo es un método estandarizado para detectar y diagnosticar la claudicación intermitente, que en algunas publicaciones refieren alcanzar un 80-90% de sensibilidad y una especificidad superior al 95%<sup>66</sup>. Sin embargo las guías actuales recomiendan la determinación de Índice Tobillo-Brazo como método de cribado<sup>37,49,67</sup>. Aunque las evidencias actuales son insuficientes para recomendar realizar cribado de enfermedad arterial en población general adulta<sup>68,69,70</sup> se aconseja la medición del índice tobillo-brazo en mayores de 65 años, o mayores de 50 años diabéticos o fumadores y los que presentan síntomas en extremidades inferiores como dolor con el ejercicio o úlceras que no curan (Nivel de Evidencia B)<sup>11,64,71</sup>.

## **PREVALENCIA E INCIDENCIA**

La estimación depende de diferentes factores algunos demográficos como edad, sexo, etnia y de los métodos utilizados para su determinación. (Tabla 4) Los estudios basados en cuestionarios tienden a sobrestimar la frecuencia de EAP ya que pacientes con síntomas similares pero no relacionados con enfermedad

arterial tienden a ser incluidos en este grupo pero al mismo tiempo, infraestiman la prevalencia real puesto que no incluyen a los pacientes asintomáticos. Clásicamente se ha utilizado la presencia de claudicación intermitente como marcador de enfermedad arterial periférica en estudios epidemiológicos para aproximarse al cálculo de su prevalencia en la población general. Desde la introducción del ITB se considera que ésta es la metodología más adecuada para los estudios de prevalencia de EAP puesto que incluye pacientes sintomáticos y asintomáticos.

**Tabla 4 .Prevalencia de enfermedad arterial periférica en población general según método diagnóstico y genero.**

Variable	Varones(%)	Mujeres(%)
Soplos	2,4	2,3
Claudicación Intermitente	1,9	0,8
ITB≤0,9	3,9	3,3

ITB. Índice Tobillo-Brazo. Modificado de Murabito,2003<sup>60</sup>

La prevalencia oscila entre cifras que van del 3% al 10% en población general por encima de 40 años, a cifras superiores al 20% en mayores de 65 años. (Tabla 5)

La relación entre sintomáticos y asintomáticos puede ser de 1:3 o 1:4 con independencia de la edad. En el estudio PARTNERS realizado en atención primaria y efectuado en 6.979 personas de riesgo (edad > 70 años o de 50 a 69 años, diabéticos o fumadores) encontraron una prevalencia de EAP del 29 %. Hasta un 44 % de los casos fueron pacientes de nuevo diagnóstico La claudicación intermitente solo estaba presente en el 5,5% de los nuevos diagnósticos y en el 12,6% de los diagnosticados previamente<sup>72</sup>.

Tradicionalmente se ha mantenido que la prevalencia de enfermedad arterial periférica era superior en varones. Es probable que en las publicaciones iniciales pudiera haber una cierta infrarrepresentación de las mujeres o una mayor presencia de pacientes asintomáticos o con síntomas atípicos. En estudios más

recientes utilizando ya la medición del índice tobillo-brazo, se ha observado que no solo no existen diferencias sino que en algunos casos la prevalencia es superior en mujeres<sup>73,74</sup>.

En cuanto a la etnia, en comparación con la raza blanca, la raza negra presenta cifras de prevalencia hasta 3-4 veces superiores sin que se pueda justificar por la presencia de otros factores de riesgo como obesidad, diabetes o hipertensión.<sup>75</sup>

**Tabla 5. Prevalencia de EAP determinada por ITB $\leq$ 0,9**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Población(N)</b>	<b>Edad</b>	<b>Prevalencia(%)</b>
Murabito <sup>76</sup>	2.002	3.313	Adultos	3,6
Resnick <sup>62</sup>	2.004	4.393	45-74	4,9
Selvin <sup>77</sup>	2.004	2.174	$\geq$ 40	4,3
Zheng <sup>78</sup>	2.005	15.173	45-64	3,1
Carbayo <sup>79</sup>	2.007	784	$\geq$ 40	10,5
Diehm <sup>28</sup>	2.009	6.821	$\geq$ 65	21
Ramos <sup>80</sup>	2.009	6.172	35-79	4,5
Blanes <sup>81</sup>	2.009	846	55-84	8,03
Alzamora <sup>82</sup>	2.010	3,786	>49	7,6
Fowkes <sup>83</sup>	2.013	112.027	>25	8,34
Eraso <sup>84</sup>	2.014	7.058	$\geq$ 40	4,64

Elaboración propia.

Los resultados en nuestro país son similares a los descritos anteriormente. En el trabajo de Ramos realizado en Gerona la prevalencia fue del 4,5% en población de 35 a 79 años, Alzamora encuentra una prevalencia del 7,6% en población de Barcelona ambos para un ITB<0,9 y finalmente en el estudio ESTIME para población de 55 a 84 años, las cifras finales fueron del 8,03%.<sup>73-75</sup>

Los estudios de incidencia son mas escasos por las dificultades de su realización. En el estudio Edinburg tras un seguimiento de 5 años describen una incidencia de claudicación intermitente de 15,5 por 1.000 personas/año.<sup>85</sup> En la población de 40 a 78 años del estudio Linburg, se obtiene una tasa de incidencia de

11 por 1.000 personas/año(9,9 asintomáticos,1 sintomática) en clara relación con la edad y la presencia de factores de riesgo como tabaquismo, diabetes e hipertensión. En mayores de 65 años, la presencia de tabaquismo, diabetes e hipertensión incrementa el riesgo del 8% al 47%<sup>86</sup>.

En nuestro país, Merino describe una incidencia del 23,8/1.000 personas año, 11,9% en población de 55 a 74 años, seguidos durante 5 años. La edad, el tabaquismo, la presencia de enfermedad cardiovascular y la diabetes fueron factores asociados con una mayor incidencia.<sup>87</sup>

## **2.5. FACTORES DE RIESGO**

Para poder afirmar que una determinada variable es un factor de riesgo de enfermedad se hace necesario disponer de estudios prospectivos donde, en pacientes libres de enfermedad al inicio del mismo, aparezca una relación causal entre el factor de riesgo y la aparición del evento. Sin embargo, en el caso de la EAP se complica su estudio por el elevado porcentaje de pacientes asintomáticos, lo que dificulta su registro. Por ésta razón se aceptan estudios transversales donde se demuestren asociaciones aunque, lógicamente, deben interpretarse como plausibles sin que podamos asegurar si el factor de riesgo predecía a la enfermedad o al revés. La descripción habitual de factores de riesgo de EAP se basa en 5 grandes estudios todos ellos con un diseño muy similar que incluyeron a más de 3.000 personas de ambos sexos de población general. aunque existen otros muchos que también aportan información.<sup>70,88-91</sup>

### **Tabaco**

Es el factor de riesgo más importante para desarrollar arteriopatía periférica y se describe asociación significativa e independiente entre la EAP y el tabaquismo en prácticamente todos los estudios. Ser fumador o haber fumado en comparación con los no fumadores, multiplica por 1,9-3,4 las probabilidades de desarrollar EAP. En el prolongado estudio HPSF(51.529 profesionales sanitarios, varones, seguidos durante 25 años), encuentran que el tabaquismo es el factor de riesgo más contributivo de ocurrencia de EAP, con una fracción atribuible poblacional del 44%<sup>92</sup>. En este mismo estudio, el tabaco se asociaba con el riesgo

de EAP incluso 20 años después de haber dejado de fumar aunque la asociación se debilita sustancialmente más allá de 10 años de abandono del hábito tabáquico. Y al contrario, en pacientes con claudicación intermitente, la cesación del hábito de fumar ha demostrado reducción en la mortalidad y en las tasas de amputaciones<sup>93</sup>. Fowkes et al encontraron que fumar era el único factor de riesgo cardiovascular tradicional que se asociaba con un riesgo relativo significativamente mayor para EAP en comparación con su papel en otras enfermedades cardiovasculares<sup>94</sup>.

## **Diabetes**

La EAP es dos veces más frecuente en población diabética en comparación con población no diabética, presentando también asociación positiva con la intolerancia a la glucosa<sup>95</sup>. Adler et al, describen que la elevación de un 1% en la hemoglobina glicosilada (HBA<sub>1c</sub>) se asociaba con un incremento del 28% en el riesgo de EAP<sup>96</sup>.

El pronóstico es también peor en los pacientes con diabetes y EAP. Se multiplican por 5 las probabilidades de tener una amputación y por 3 las probabilidades de mortalidad en comparación con pacientes con EAP sin diabetes.<sup>97</sup>

## **Hipertensión Arterial**

En el estudio de Meijier, la Odds ratio para la hipertensión fue de 1,32, pero su fracción atribuible fue del 17%<sup>86</sup>. En el Estudio Framingham, el 30% del riesgo de claudicación intermitente en la población se debió a la presión arterial por encima de 160/100mm Hg<sup>85</sup> y un riesgo aún mayor de la población, atribuible a la hipertensión(41%), se informó en el HPFS<sup>92</sup>. En estos tres últimos estudios, la hipertensión fue sólo superada por el tabaquismo actual como el factor de riesgo más contributivo para la PAD en la población. Es muy probable que su importancia radique más en su elevada prevalencia, especialmente entre los pacientes de mayor edad, y por tanto la importante coexistencia con la EAP más que en un papel directo sobre ella.

## **Dislipemia**



Existen resultados mas que contradictorios, confusos puesto que algunos estudios documentan que la concentración de colesterol total es un factor de riesgo para EAP<sup>84-86</sup>, mientras que otros sugieren que, quizás, la relación colesterol total/colesterol-HDL pueda ser un mejor predictor de enfermedad vascular periférica<sup>98</sup>. Según el HPFS, la fracción atribuible poblacional para PAD relacionada con la hipercolesterolemia es del 17%<sup>92</sup>. Algún estudio ha señalado el papel protector del Colesterol-HDL con independencia del colesterol total<sup>99</sup>. El papel de los triglicéridos es menos claro.

### **Enfermedad Renal Crónica**

Varios estudios han demostrado una asociación entre EAP y enfermedad renal crónica definida por niveles de creatinina, particularmente en el caso de la enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.<sup>100,101</sup>

Jager et al, han publicado una asociación entre albuminuria y enfermedad arterial periférica como predictor independiente de mortalidad cardiovascular y general<sup>102</sup>. Asimismo Marín et al, han descrito asociación entre EAP y estenosis no sospechada de arteria renal<sup>103</sup>. La Figura 4, recoge los principales factores de riesgo y el Odds ratio en países desarrollados y en vías de desarrollo.<sup>4</sup>

Otros factores como homocisteína, lipoproteína (a), fibrinógeno, hematocrito elevado se han asociado con mayor riesgo de EAP<sup>104</sup>.

La concurrencia simultánea de varios factores incrementa notablemente el riesgo de EAP, especialmente, si uno de ellos es el tabaco. En el estudio de Basle, el riesgo relativo se incrementó de 2,3 a 3,3 y 6,3 en aquellos individuos que tuvieron uno, dos o tres factores respectivamente: tabaco, diabetes e HTA sistólica<sup>105</sup>.

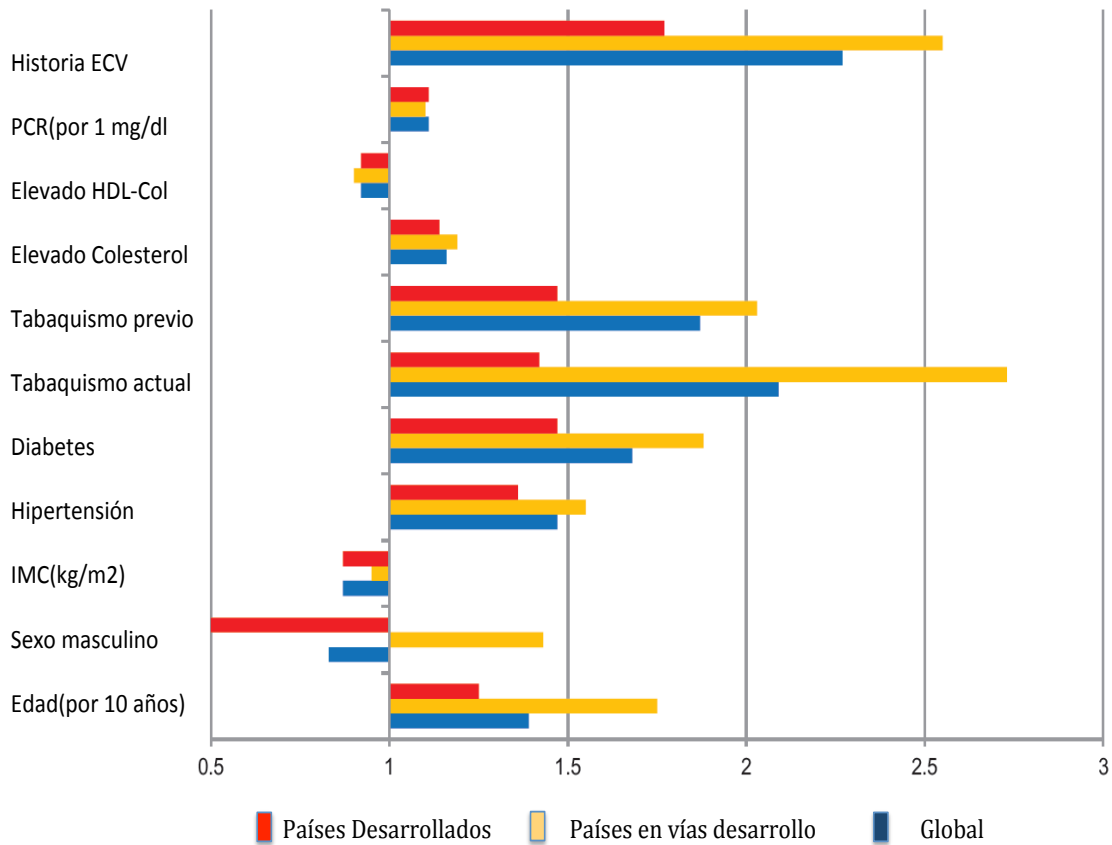


Figura 4 . Odds ratio de factores de riesgo de enfermedad arterial periférica en países desarrollados, en vías de desarrollo y global. ECV: enfermedad cardiovascular PCR: proteína C Reactiva, IMC: índice masa corporal. Modificado de Fowkes ,2013<sup>4</sup>.

## 2.6.-ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR.

Dado que la EAP y las enfermedades cardiovasculares comparten los factores de riesgo y el mismo proceso patogénico es lógico deducir que en un porcentaje no desdeñable de pacientes pueden coexistir afectación de varios territorios.

En el Registro REACH(Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) incluyeron pacientes de 44 países, mayores de 45 años que acudieron a consulta y presentaban enfermedad cardiovascular establecida o al menos 3 factores de riesgo cardiovascular<sup>106</sup>. El 1,6% de los pacientes padecía afectación de los tres

territorios (EAP con enfermedad coronaria e ictus) y el 61% de los pacientes con EAP presentaba afectación coronaria o cerebral .(Figura 5)

En el estudio PARTNERS el 55% de los pacientes con EAP tenía enfermedad cardiovascular asociada. En el Cardiovascular Heart Study, 5084 participantes de edad  $\geq 65$  años, la historia de infarto de miocardio en pacientes con EAP era 2,5 veces mayor que en sujetos sin EAP, 3,3 para insuficiencia cardiaca y 3,1 para ictus<sup>85</sup>. Otros estudios han encontrado resultados similares<sup>88,107,108</sup>. A nivel local Caicoya et al, en un estudio de casos y controles encontraron asociación entre el ictus isquémico (OR 3,4; IC 95% 1,7-7,3 ) y también con el ictus hemorrágico (OR 0,95 IC 95% 2.0-12,3)<sup>109</sup>.

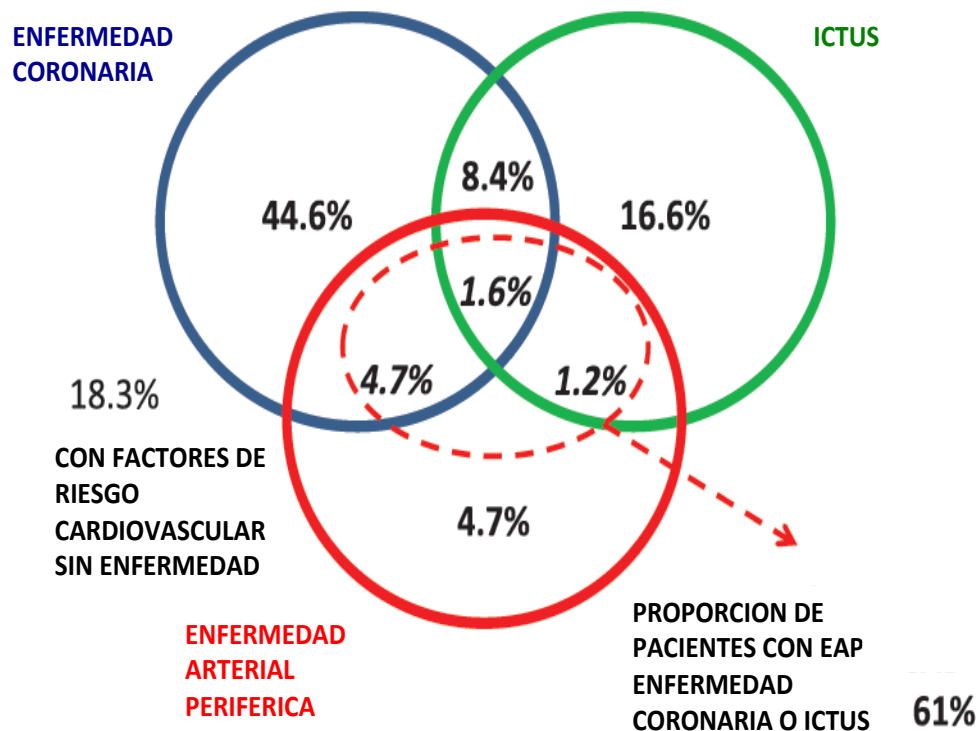


Figura 5. Prevalencia y distribución de la patología cardiovascular en el estudio REACH<sup>106</sup>.

En conclusión, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica que, aunque afecta a diferentes territorios y adopta distintas formas de presentación, tiene una misma patogenia y los mismos factores de riesgo.

### **3.-JUSTIFICACION**

La enfermedad arterial periférica es una enfermedad muy prevalente y grave<sup>110</sup>. Se comporta como una pandemia clásica ya que está presente en todo el mundo, atraviesa las fronteras internacionales y afecta a mucha gente. En los últimos 20 años se ha producido un aumento global de discapacidad y mortalidad por enfermedad arterial periférica. La EAP pasó de 164 millones de afectados en 1.990 a 202 millones de personas en todo el mundo en el año 2.010, seis veces más que el SIDA, por ejemplo<sup>4</sup>. Al contrario de lo que ocurre con la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la enfermedad periférica ha incrementado su prevalencia a expensas fundamentalmente de los países en vías de desarrollo, con un crecimiento mayor en las mujeres que en los varones y en edades más tempranas<sup>111</sup>. Estos resultados son consistentes con la transición epidemiológica mundial que va evolucionando hacia un patrón con mayor proporción de la carga de enfermedad atribuible a las enfermedades no transmisibles, lo que tiene importantes implicaciones para la vigilancia epidemiológica y la planificación de los servicios de salud.

En Asturias la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) entre 1.999 y 2.010, se ha reducido a un ritmo medio anual del -2,3% en hombres y -2,8% en mujeres. Este descenso es inferior a los observados en España y en Europa, por lo que aumenta el diferencial de mortalidad cardiovascular de Asturias respecto a España y se reduce con Europa. El descenso se ha producido principalmente en los mayores de 65 años, con la excepción de un descenso significativo del -5,7% anual entre los hombres entre 35-44 años. En cambio, las mujeres entre 35 y 64 años no muestran descenso en las tasas de mortalidad<sup>112</sup>. En el año 2.013 las enfermedades isquémicas causaron el 42% de las muertes por enfermedades cardiovasculares entre los varones, mientras que fueron responsables de un 27% de los fallecimientos entre las mujeres. En éstas, tienen más peso relativo la enfermedad cerebrovascular aguda y la insuficiencia cardíaca<sup>113</sup>. ¿Y la enfermedad arterial periférica? No se dispone de datos de mortalidad atribuible a EAP ni siquiera se conoce la prevalencia de la enfermedad en la población asturiana. Parece aceptado que nos encontramos ante una patología notablemente infradiagnosticada donde la anamnesis y la exploración clínica básica, no son suficientemente sensibles para la detección de la enfermedad

y en la que se reconoce que la medición del índice tobillo-brazo es la medida diagnóstica más importante. Probablemente el énfasis en la cardiopatía isquémica, ictus y sus factores de riesgo ha colocado en último lugar el conocimiento de la situación epidemiológica de la enfermedad arterial periférica.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Asturias es muy similar a la del resto del país a excepción de la hipertensión arterial que es superior en Asturias (21% vs 18,5%). El tabaquismo está presente en el 21,8%, la diabetes en el 5,8% aunque la prevalencia real de ésta patología es prácticamente el doble y la dislipemia en 15,72%. A excepción del tabaquismo los otros factores de riesgo cardiovascular, en nuestra Comunidad Autónoma, muestran una tendencia creciente. La EAP comparte con el resto de enfermedades cardiovasculares los mismos factores de riesgo por lo que profundizar en el conocimiento y tratamiento de los mismos y estudiar la coexistencia de enfermedad cardiovascular puede suponer un beneficio sustancial en la prevención secundaria de la morbimortalidad en ésta población.

La organización para la cooperación y desarrollo económico (OCDE) elabora periódicamente unos indicadores (sociales, demográficos, económicos, de salud, etc..) con la participación de 33 países. Entre los indicadores de salud se encuentra el número de amputaciones de extremidades en población diabética. En el entorno europeo el año 2.011 (es el último año del que se disponen datos de todos los países), España ocupaba la cuarta posición con las tasas más elevadas inmediatamente detrás de Eslovenia, Portugal y Alemania<sup>114</sup>. La situación a nivel autonómico es más grave puesto que la cifra de amputaciones de extremidades inferiores por diabetes en Asturias, supera la media española. Es bien conocida la relación entre enfermedad arterial periférica y diabetes y ya se ha comentado anteriormente que la presencia de diabetes en un paciente con EAP empeora el pronóstico de la extremidad y aumenta el riesgo de mortalidad.

Además la enfermedad arterial periférica es una manifestación de la aterosclerosis sistémica lo que le confiere una morbimortalidad de 2 a 4 veces superior a la población general (sin EAP). El pronóstico vital empeora en aquellos

que presentan un ITB<0,5, tabaquismo persistente, coexistencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial o diabetes mellitus.

Dada la gran prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva, la elevada morbimortalidad y el gasto sanitario asociado, la prevención primaria y secundaria de ésta constituye un importante desafío para las administraciones sanitarias.

Para una adecuada planificación de los recursos y de las medidas de prevención deben identificarse los subgrupos con mayor riesgo que serán el objetivo de estas medidas.

La identificación temprana de la EAP y los estadios preclínicos y asintomáticos pueden ser útiles para demorar la evolución de la enfermedad y prevenir las complicaciones sistémicas y de la extremidad. Y en éste sentido, los estudios poblacionales prospectivos son los que permiten un mejor conocimiento de la evolución de la enfermedad, de los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular asociados y de su impacto en la mortalidad.

La asociación de pérdida de movilidad, deterioro funcional y enfermedad cardiovascular hacen que la enfermedad arterial periférica sea un problema de salud pública. El desarrollo de políticas efectivas y programas para la prevención y manejo de la EAP son cruciales.

La justificación y utilidad de este estudio es su contribución a la identificación de la población con enfermedad arterial periférica, a un mejor conocimiento clínico de la misma, analizando la población sintomática y asintomática y su asociación con factores de riesgo cardiovascular y finalmente, evaluar su impacto en la morbimortalidad total.

## **4.-OBJETIVOS**



-Conocer la prevalencia de enfermedad arterial periférica en población de edad igual o mayor de 50 años del Concejo de Oviedo.

-Verificar la relación de la enfermedad arterial periférica con los factores de riesgo cardiovascular y con la patología vascular a otros niveles.

-Comparar las características clínicas y prevalencia de los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomáticos y asintomáticos.

-Analizar el impacto que la presencia de enfermedad arterial periférica puede tener en la mortalidad.

## **5.-MATERIAL Y METODOS**

## **-DISEÑO**

Cohorte poblacional prospectiva.

## **- POBLACION DE ESTUDIO**

La población de estudio comprende la totalidad de individuos con edad igual o superior a 50 años (N = 76.660) residentes en el Concejo de Oviedo (Asturias) obtenidos a partir de la base de datos de tarjeta sanitaria individual. Con el fin de calcular la prevalencia de la EAP, se seleccionaron sobre la población inicial 1000 individuos por muestreo aleatorio simple. Esta cifra se prefijó con base a los siguientes supuestos: prevalencia estimada de 0,10 basada en otros estudios, con un error alfa de 0,05 y precisión deseada 0,03, lo que resultó en un tamaño muestral (453) que se incrementó en función de una previsión de pérdidas y no respuestas del 60%, de modo que se obtuvo un tamaño final de 996 individuos, que se amplió hasta 1.000. Fueron excluidos los enfermos terminales e inmovilizados. Se consideraron como pérdidas y no fueron sustituidos, los fallecidos, los desplazados a otras localidades y los que expresaron su deseo de no participar en el estudio.

## **Registro de datos (ANEXO 1)**

Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos (edad y sexo), clínicos (peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica(PAS), diastólica (PAD) y presión de pulso (PP), existencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, dislipemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad), patología cardiovascular(cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, Ictus, aneurisma aorta abdominal, arteriopatía periférica), insuficiencia renal, al igual que datos correspondientes al tratamiento de la hipertensión, dislipemia, diabetes y antiagregantes. A todos los sujetos se les realizó un electrocardiograma y bioquímica general que incluyó las concentraciones séricas de glucosa, ácido úrico, creatinina, colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, fibrinógeno, proteína C reactiva y lipoproteína (a).

## **VARIABLES. DEFINICION.**

Para el análisis de prevalencia se efectuaron tres medidas diferentes: se aplicó el cuestionario Edimburgo para la detección de claudicación intermitente, se procedió a la palpación de pulsos y a la determinación del índice tobillo-brazo siguiendo las recomendaciones actuales<sup>11</sup>. Para la realización del índice tobillo-brazo (ITB), cada sujeto permaneció en reposo en posición de decúbito supino durante 5 minutos tras lo cual se registraron las presiones sistólicas en cada extremidad en el siguiente orden: arteria braquial derecha, pedia y tibial posterior derecha, pedia y tibial posterior izquierda y arteria braquial izquierda. Se utilizó un doppler de modelo unidireccional portátil Mini/Audio/Aqua/Dopplex® con transductor VP8 a 8 Mhz, siempre utilizando gel conductor en la realización de las lecturas.

El índice tobillo-brazo, se obtuvo del cociente de la presión sistólica más alta del tobillo (arteria tibial posterior) y del brazo (arteria humeral) y se calculó de forma separada para cada extremidad. Se consideró que existía enfermedad arterial periférica si el índice era de 0,90 o inferior. Todos los pacientes que presentaron enfermedad arterial periférica fueron clasificados según grado de afectación de Fontaine.

Para el diagnóstico de hipertensión arterial se consideró la existencia de cifras de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, en tres visitas separadas, o bien en individuos que ya estaban recibiendo tratamiento dietético o farmacológico antihipertensivo. Hipertensión sistólica aislada para cifras de PAS  $\geq 140$  mmHg y PAD  $< 90$  mmHg. La medición de la presión arterial se obtuvo con esfigmomanómetro semiautomático tras mantener al paciente sentado cinco minutos y se utilizaran manguitos de 12 x 21 cm y de 15 x 31 cm en el caso de pacientes obesos. Las cifras de presión arterial que se anotaron correspondían a las cifras promedio de tres medidas separadas entre si por 2 minutos. Se definió la presión arterial de pulso como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica expresada en mmHg.

Se consideró fumador a toda persona que hubiera consumido tabaco durante el último mes y exfumador aquel, que habiendo sido fumador no había fumado en el último año.

Aquellos sujetos con cifras de glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl en dos ocasiones, o bien con el test de tolerancia oral a la glucosa superior a 200 mg/dl a las dos horas, fueron considerados diabéticos, al igual que aquellos que ya recibían tratamiento antidiabético bien con insulina, o con antidiabéticos orales.

Hipercolesterolemia si presentaba cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dl en dos ocasiones separadas por un intervalo superior a 3 semanas, al igual que para la hipertrigliceridemia por cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl en dos ocasiones o que ya recibían tratamiento hipolipemiante<sup>115</sup>.

Se consideró obesidad si el índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado) era igual o superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

En cuanto a la existencia de enfermedad cardiovascular se incluyeron la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus, aneurisma aorta abdominal y arteriopatía periférica, si estaban documentados bien por ingreso hospitalario o estudio especializado. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se incluyó si se disponía de estudios ecocardiográficos o bien cumplían los criterios electrocardiográficos de Sokolov-Lyon (SV1+RV5 o RV6  $\geq 35$  mm) o de Cornell (R en AVL + S en V3 > 28 mm en varones ó R en AVL + S en V3 > 20 mm en mujeres) o bien alteraciones de la repolarización (depresión del ST o inversión de la onda T) en derivaciones con onda R prominente.

La insuficiencia renal se definió por cifras de creatinina plasmáticas >1,4 mg/dl en varones y >1,3 mg/dl en mujeres o un filtrado glomerular estimado por fórmula MDRD(Modification of Diet in Renal Disease) < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

Fórmula MDRD abreviada o modificada:

$$FG \text{ (ml/min./1.73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra}).$$

La albuminuria se determinó como cociente albúmina-creatinina (mg/gr) en una muestra recogida por la mañana. Todos los valores que resultaron positivos se repitieron con una nueva determinación en una muestra posterior. Se consideró positiva para valores  $\geq 30$  mg/gr.

Los estudios analíticos se realizaron en el laboratorio del Hospital Central Universitario de Asturias.

## **Recogida de datos**

Todos los pacientes recibieron una carta explicativa del estudio y posteriormente se estableció comunicación telefónica con ellos para concertar una entrevista personal en el centro de Salud. Allí se les amplió la información, se les entregó documentación escrita del estudio y se les solicitó su conformidad con la firma del Consentimiento Informado. (Anexo 2) En caso de que aceptasen participar se les realizaba una anamnesis estructurada, examen clínico, realización de electrocardiograma y determinaciones analíticas recogidas en el apartado de variables. Posteriormente( 2-3 semanas) se les enviaba por correo ordinario un informe sobre su situación de salud para su conocimiento y entrega a su médico de familia.

Los pacientes fueron nuevamente citados con el mismo sistema(primeramente notificación por correo y posteriormente comunicación telefónica) para una segunda visita, que se estimaba realizar en el plazo de tres años.

El estudio se desarrolló bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica y los datos fueron tratados de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. El proyecto fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Principado de Asturias.

## **Análisis Estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable recogida proporcionando la distribución de frecuencias correspondientes en el caso de variables cualitativas y medidas como la media y desviación típica e intervalo de confianza para variables cuantitativas. Se estudiaron las relaciones entre dos variables cualitativas a través del test de Fisher y del test Chi Cuadrado de Pearson junto con Odds Ratio. El test t de Student para dos muestras apareadas fue utilizado en la comparación de dos promedios de muestras dependientes. En el caso de muestras independientes, cuando se verificó la hipótesis de normalidad (a través del test de Shapiro-Wilk) se utilizó un test de t de Student o de Welch, según existiese o no, igualdad de varianzas (test F). Si las muestras independientes no se aproximaban a la distribución normal el test no paramétrico utilizado fue el de Wilcoxon.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en las que se obtuvieron p-valores inferiores al nivel 0,05.

Para el análisis multivariante se aplicó un modelo de regresión de Cox para estudiar el efecto conjunto de ciertos factores de riesgo sobre el tiempo hasta el fallecimiento. Se consideraron como covariables las variables identificadas con relación estadísticamente significativa en el análisis bivariante.

## **6.-RESULTADOS**



## **6. A.-VISITA BASAL**

### 6. A.1. Población inicial.

6.A.1.1. Muestra y tiempo de seguimiento.

6.A.1.2. Características generales, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.

6.A.1.3. Presiones arteriales en extremidades y determinación de índice tobillo-brazo.

### 6. A.2. Prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica.

6.A.2.1. Prevalencia según método diagnóstico.

6.A.2.2. Utilidad y validez clínica de la anamnesis y exploración para el diagnóstico de EAP.

### 6. A.3. Comparación de variables, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre las poblaciones:

6.A.3.1. Con y Sin enfermedad arterial periférica.

6.A.3.2 Diagnosticados y NO diagnosticados

6.A.3.3. Sintomáticos y Asintomáticos

## **6. B.-VISITA FINAL**

Comparación de las características clínicas, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

6.B.1. En la muestra general entre las visitas inicial y final.

6.B.1. En las población Con y Sin enfermedad arterial periférica en visita final.

6.B.1. En pacientes con enfermedad arterial periférica en visita inicial y final.

## **6. C.- TRATAMIENTO FARMACOLOGICO**

## **6. D.- MORBIMORTALIDAD**

## 6. A. VISITA BASAL

### 6. A.1.Población general.

#### 6.A.1.1. Muestra y tiempo de seguimiento.

Iniciaron el estudio 511 personas. La visita 2 fue realizada por 389 (76,12%) y se completaron datos por revisión de historias clínicas, hasta alcanzar a 441 (86,30%) pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 41,96(12,1) meses. Y se produjeron un 5,3% de pérdidas. Todos los pacientes fueron evaluados por el investigador del estudio.

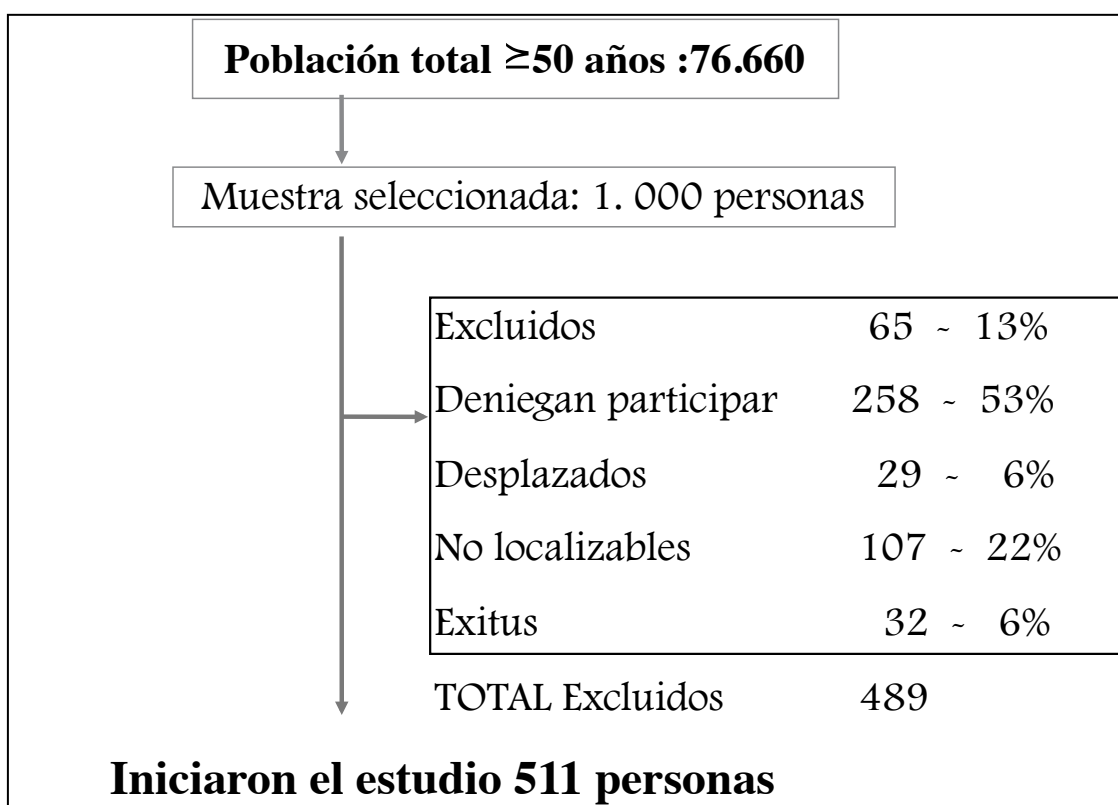


Figura 6.Flujo de personas del estudio

Se incluyeron 511 personas (los motivos de exclusión se recogen en la Figura 6), el 37,4% varones de 66,6 (9,7) años de edad media sin diferencias significativas entre hombres (66,83 vs 66,55 años) y mujeres. Aunque los que rehusaron participar junto

con los no localizados eran más jóvenes (65,3 vs 66,6 años,  $p=0,06$ ) y varones en mayor porcentaje (42% vs 37,4%,  $p=0,12$ ) las diferencias no fueron significativas.

De la anamnesis inicial se concluyó que el 16,6% eran fumadores y la prevalencia de hipertensión arterial fue del 31,2%, obesidad 29,7%, diabetes 7,8% y 26,7% alteraciones del metabolismo lipídico. La enfermedad renal crónica determinada por la fórmula MDRD estaba presente en el 26,7% y la enfermedad cardiovascular en el 9,6% de los pacientes, distribuidos en el 6,1% con cardiopatía isquémica, 2,5% ictus, 2,7% enfermedad arterial periférica y 1,2% insuficiencia cardíaca. Los datos generales se describen en la Tabla 7.

**6.A.1.2. Características generales, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.**

<b>Tabla 7. Características iniciales de la muestra</b>	
<b>VARIABLES</b>	<b>Visita Inicial (DS)</b>
N	511
% (varones)	37,4(191)
Edad en años	66,6(9,7)
PAS mmHg	141,4(21,25)
PAD mmHg	81,9(10)
Presión de pulso mmHg	59,36(18,08)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,08(4,64)
Glucosa (mg/dl)	102,8(29,6)
Creatinina (mg/dl)	1,01(0,19)
Colesterol total (mg/dl)	222,7(38)
Colesterol LDL (mg/dl)	138,2(33,69)
Colesterol HDL (mg/dl)	62,1(16,04)
Triglicéridos (mg/dl)	113,8(68,4)
Acido Úrico (mg/dl)	5,26(1,37)
Lipoproteína (a)(mg/dl)	405,25(437,4)
Fibrinógeno (gr/dl)	374,26(87,8)
PCR (mg/dl)	0,4(0,2)
Filtrado Glomerular Estimado(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	67,4(12,22)
Cociente albúmina-creatinina (mg/g)	16,4(66,4)
<b>Factores de Riesgo Cardiovascular(%)</b>	
Tabaquismo actual	16,6
Obesidad	29,7
Hipertensión Arterial	31,2
Diabetes Mellitus	7,8
Hiperlipemia	26,7
Hipertrofia Ventrículo Izquierdo	0,4
Fibrilación auricular	4,7
Albuminuria	9
Insuficiencia Renal Crónica	26,7
<b>Enfermedad Cardiovascular(%)</b>	
Cardiopatía Isquémica	6,1
Ictus	2,5
Insuficiencia cardíaca	1,2
Aneurisma Aorta Abdominal	0,8
Enfermedad Arterial Periférica	2,7
Enfermedad cardiovascular global	9,6

DS: Desviación Estándar; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice masa corporal; PCR: proteína C reactiva; LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad.

**Tabla 8. Características clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular según sexo en la muestra basal.**

<b>Variables</b>	<b>Varones(DS)</b>	<b>Mujeres (DS)</b>	<b>p</b>
N	191	320	
Edad (años)	66,83(10,2)	66,55(9,5)	NS
PAS mmHg	142,48(20,9)	140,62(21,99)	NS
PAD mmHg	82,5(10,2)	81,62(9,9)	NS
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	27,82(3,9)	28,24(4,9)	0,003
Perímetro Abdominal(cms)	95,84(10,9)	91(9,9)	NS
Presión de Pulso mmHg	59,98(18,1)	59(18,1)	NS
Glucosa (mg/dl)	106,34(32,2)	100,80(27,7)	NS
Creatinina (mg/dl)	1,12(0,2)	0,94(0,2)	NS
Colesterol Total (mg/dl)	212,49(39,5)	228,63(35,9)	0,052
Colesterol LDL(mg/dl)	133,49(36,8)	140,93(31,8)	0,003
Colesterol HDL(mg/dl)	55,46(13,4)	66,08(16,2)	0,005
Triglicéridos (mg/dl)	123,35(80,4)	108,19(59,5)	NS
Acido Úrico (mg/dl)	6,07(1,3)	4,79(1,1)	NS
Fibrinógeno(gr/dl)	367,83(9)	379,09(84,8)	NS
Lipoproteína (a) (mg/dl)	363,4(419,9)	443,71(484,8)	NS
PCR(mg/dl)	0,45(1,1)	0,51(1,9)	NS
Filtrado Gl. Estimado(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	71,55(12,1)	64,77(11,7)	NS
Cociente Albumina/creatinina (mg/gr)	27(104,1)	11,37(30,9)	0,0001
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo (actual y previo)	68,9	19,1	<0,001
Tabaquismo actual	27,4	10,3	<0,001
Hipertensión	31,4	31	NS
Diabetes	8,4	7,5	NS
Hiperlipidemias	23	28,8	NS
Fibrilación Auricular	6,5	3,9	NS
Albuminuria	16,1	5,4	<0,001
Insuficiencia Renal Crónica	15,7	33,4	<0,0001
<b>Enfermedad Cardiovascular(%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	11,5	2,8	<0,001
Ictus	3,7	1,9	NS
Insuficiencia cardiaca	1	1,3	NS
Aneurisma Aorta	1,6	0,3	NS
Enfermedad Arterial Periférica	15,2	10,6	NS
Enfermedad Cardiovascular Global	26,7	15,0	0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; IMC: índice masa corporal; PCR: proteína C reactiva; Filtrado Gl. Estimado: Filtrado Glomerular Estimado; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. NS: no significativo. DS: desviación estándar.

Las mujeres en comparación con los varones presentaban menores prevalencias para la albuminuria [5,4% vs 16,1%, OR 0,29, (IC95%, 0,15;0,55),p< 0,0001], tabaquismo [10,3% vs 27,4 %, OR 0,10, (IC 95%, 0,07-0,16),p<0,001], cardiopatía isquémica [2,8% vs 11,5%, OR 0,22 (IC95%, 0,1-0,49); p<0,001]y enfermedad cardiovascular global[15% vs 26,7%, OR 0,48, (IC95%, 0,31-0,76),p=0,001]. Sin embargo la insuficiencia renal crónica era más prevalente en el genero femenino [33,4% vs 15,7%, OR 2,69 (IC 95%, 1,71- 4,24), p<0,0001]. (Tabla 8).

No hubo diferencias en la prevalencia de enfermedad arterial periférica entre varones y mujeres [15,2% vs 10,6%; OR 0,66(IC95%, 0,39-1,13); p: no significativa].

**Tabla 9. Análisis multivariante de las variables asociadas con genero femenino mediante regresión logística binaria.**

<b>Variables</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Tabaquismo	0,15(0,99-0,24)	<0,0001
Colesterol-HDL	1,005(1,03-1,06)	<0,0001
Albuminuria	0,17(0,058-0,53)	0,002
Insuficiencia Renal Crónica	3,65(1,97-6,77)	<0,0001

OR: Odds Ratio. HDL: Lipoproteína de alta densidad

En la regresión logística se observaron diferencias estadísticamente significativas con cifras más elevadas en las mujeres de Colesterol-HDL junto con prevalencia más elevada de insuficiencia renal crónica por estimación del filtrado glomerular. Los varones destacaban por mayor prevalencia de albuminuria y tabaquismo.

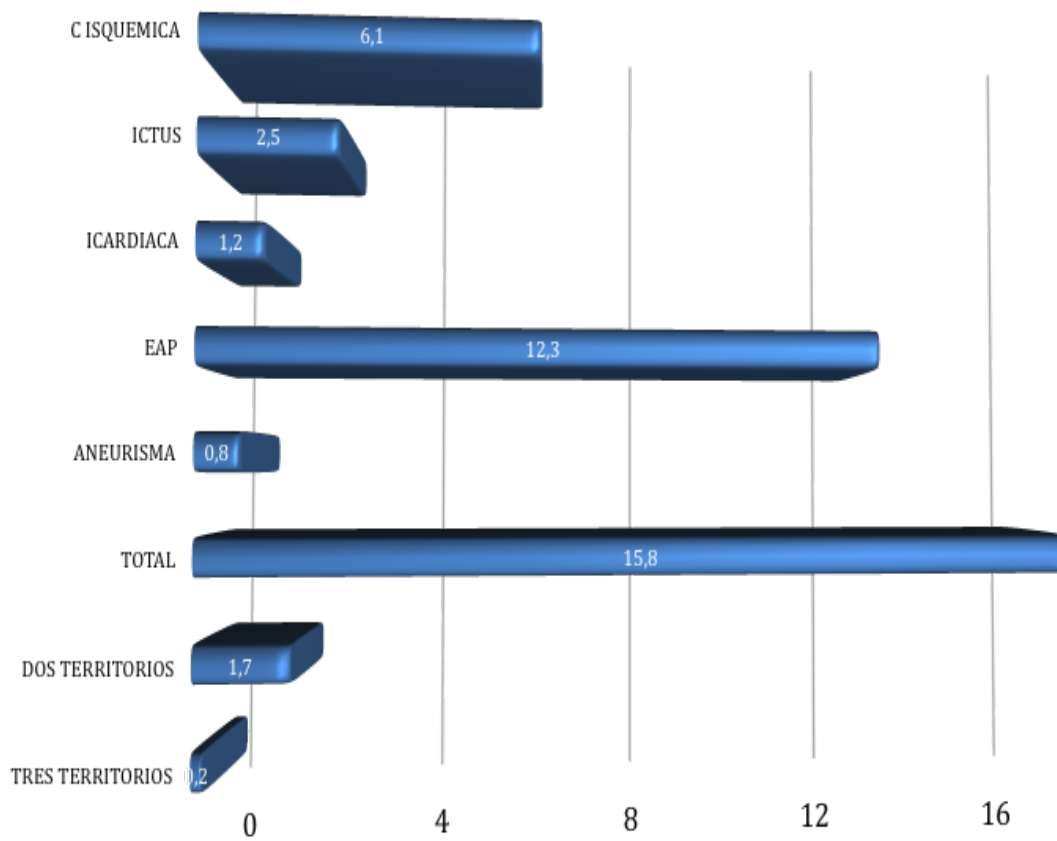


Figura 7. Distribución de la patología vascular en la muestra inicial.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en la visita basal se incrementó sustancialmente al incluir la enfermedad arterial periférica no diagnosticada pasando del 9,6% al 15,8%.

En cuanto a la comorbilidad, cardiovascular, el 11,1% (9) de los pacientes con patología vascular presentaba afectación de dos territorios vasculares esto es afectación coronaria y cerebral o coronaria y periférica o cerebral y periférica y el 1,2%(1) de tres territorios. El 20,6% de los pacientes con EAP tenía afectación de otro territorio y al contrario, el 26,5% de los enfermos con patología cardiovascular (coronaria o cerebral) presenta enfermedad arterial periférica.

### 6. A.1.3. Presiones arteriales en extremidades y determinación de índice tobillo-brazo.

**Tabla 10. Presiones arteriales y cálculo índice tobillo-brazo**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Media ± DS</b>
PAS Brazo derecho mmHg	511	145,5±24,48
PAS pedio derecho mmHg	494	154,0±29,08
PAS tibial derecho mmHg	505	159,55±30,21
ITB derecho	511	1,088±0.161
PAS Brazo izquierdo mmHg	511	142,97±23,06
PAS pedio izquierdo mmHg	488	151,29±27,46
PAS tibial izquierdo mmHg	506	156,89±28,32
ITB Izquierdo	511	1,082±0,167

PAS: presión arterial sistólica; ITB: índice tobillo-brazo; DS: desviación estándar

No se objetivaron diferencias significativas en las cifras de presión arterial braquial, pedio, tibial posterior ni tampoco en la determinación del índice tobillo brazo entre extremidades derechas e izquierdas.



## 6. A.2. Prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica.

### 6. A.2.1. Prevalencia según método diagnóstico.

La prevalencia de enfermedad arterial periférica varía en relación con el método diagnóstico utilizado. Únicamente el 2,7% de los pacientes estaban diagnosticados en el momento de la entrevista clínica inicial. Cuando se realizaba una anamnesis más exhaustiva el 5,8% presentaba claudicación intermitente, mayoritariamente (83,3%) en estadio IIA de Fontaine (no invalidante). (Tabla 11)

**Tabla 11. Clasificación según estadios clínicos de Fontaine.**

Estadios	N	%
I Asintomático	481	94,1
Claudicación Intermitente		
IIA(>150 metros)	25	4,9
IIB(<150 metros)	5	0,9
III(dolor en reposo)	0	0
IV(lesiones tróficas)	0	0

La exploración de pulsos fue anormal en el 7,8% de los pacientes y la determinación del índice tobillo brazo  $\leq 0,9$  alcanzaba el 10,7%. Si añadíamos 8 pacientes con enfermedad arterial periférica que previamente habían sido intervenidos por Cirugía Vascul ar y que ahora presentaban un ITB normal, la prevalencia final de enfermedad arterial periférica fue del **12,32%(9,4-15,1)**.(Figura 8)

La prevalencia se modifica con la edad ( $p<0,001$ ) por cada 10 años, tanto en hombres como en mujeres, incrementándose sustancialmente a partir de los 70 años y muy especialmente por encima de los 80 años. Aunque se objetivaron diferencias en la prevalencia entre varones y mujeres, no alcanzaron significación estadística)

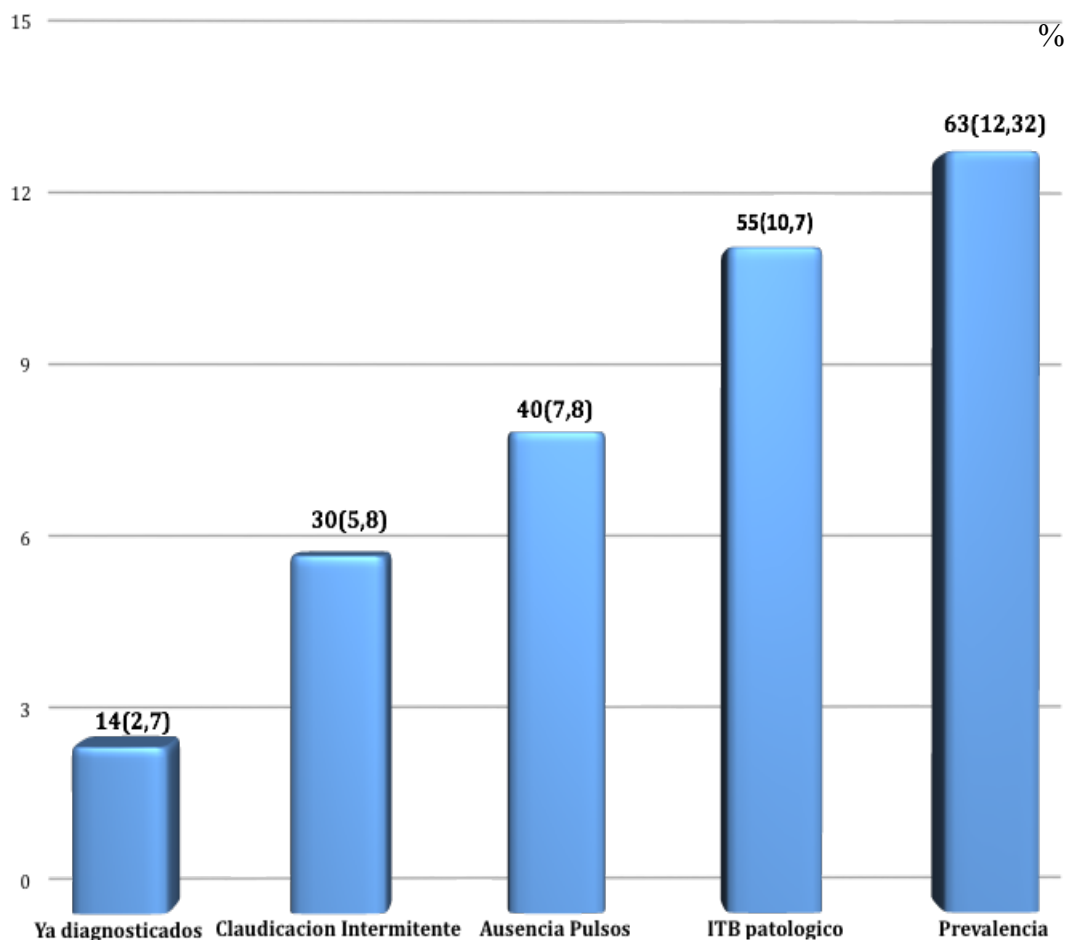


Figura 8. Prevalencia (n(%)) de enfermedad arterial periférica según método diagnóstico.

El 3,7% de la muestra (19 personas) presentaron ITB elevado igual o superior a 1,4 por calcificación arterial, sin que se encontrasen diferencias significativas por razón de edad, presencia de diabetes o insuficiencia renal.

En poblaciones seleccionadas entendiendo como tal la población de alto riesgo de padecer EAP esto es mayores de 70 años o mayores de 50 años fumadores o diabéticos, la prevalencia fue del [18,6% vs 5,4%; OR 3,96 (IC95%, 2,09-7,51),  $p < 0,0001$ ]. Y si se ajusta a las recomendaciones más recientes de las guías que incluyen población de edad igual o superior a 65 años, resulta una prevalencia del 16,9% [OR 4,12, (IC 95%, 1,98-8,55);  $p < 0,0001$ ].

En diabéticos [12,7% vs 7,2%, OR 1,88 (IC95%, 0,82-4,30), p=no significativo] e hipertensos [16,4% vs 10,5%; OR 1,65 (IC95%, 0,96-2,85), p=0,081] aunque las cifras son superiores, no alcanzaron significación estadística.

Tanto en enfermos cardiovasculares como en aquellos que cumplían ambas condiciones (población de riesgo y enfermedad cardiovascular), la prevalencia fue muy superior a la población que no presentaba esa patología [20,6 % vs 8,1%; OR 2,96 (IC 95%, 1,47-5,97), p=0,003] y [13,2% vs 4,6%, OR 3,29, IC95%(1,63-6,61), p<0,0001], respectivamente.

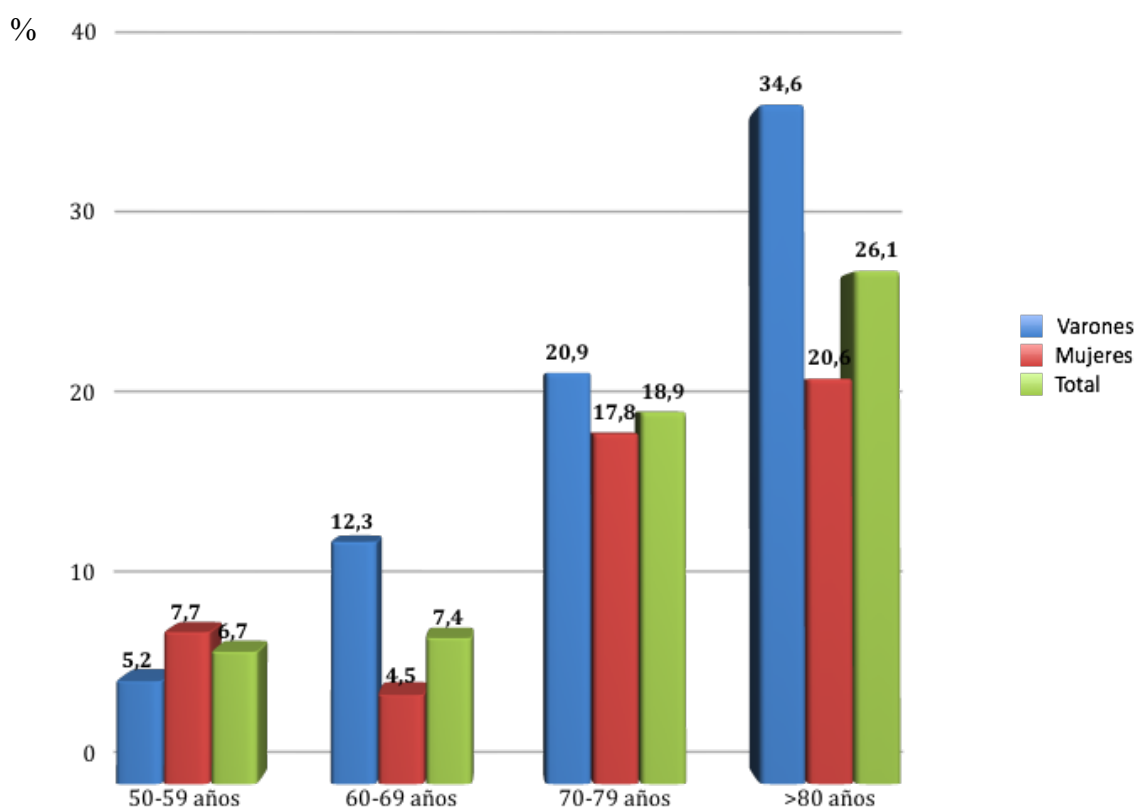


Figura 9. Prevalencia de enfermedad arterial periférica por grupos de edad y sexo en visita basal.

### 6.A.2.2. Utilidad y validez clínica de la anamnesis y exploración para el diagnóstico de EAP.

Se asume que la prueba “gold estándar” para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica es la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). Se comparó el test de Edimburgo (Tabla 12) y las anomalías en la exploración del pulso (Tabla 13) con el ITB.

**Tabla 12. Test Edimburgo e Índice Tobillo-Brazo**

Test	ITB Patológico	ITB Normal
Positivo	24	6
Negativo	39	438
Total	63	444

Sensibilidad	0,38 (IC 95%: 0,26-0,51)
Especificidad	0,98 (IC 95%: 0,97-0,99)
Valor predictivo Positivo	0,80 (IC 95%: 0,61-0,92)
Valor Predictivo Negativo	0,91 (IC 95%: 0,89-0,94)

**Tabla 13. Pulso e Índice Tobillo-Brazo**

Pulso	ITB Patológico	ITB Normal
Patológico	33	7
Normal	30	440
Total	63	447

Sensibilidad	0,52 (IC 95%: 0,39-0,65)
Especificidad	0,98 (IC 95%: 0,96-0,99)
Valor predictivo Positivo	0,82 (IC 95%: 0,67-0,92)
Valor Predictivo Negativo	0,93 (IC 95%: 0,91-0,95)

## 6. A.3. Comparación de variables, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre las poblaciones.

### 6. A.3.1. Con y Sin enfermedad arterial periférica.

**Tabla 14. Variables, Factores de riesgo y Enfermedad Cardiovascular en población con y sin enfermedad arterial periférica**

<b>Variables</b>	<b>Muestra SIN EAP</b>	<b>Pacientes con EAP</b>	<b>p</b>
N(%)	448(87,67)	63(12,32)	
Edad años	65,81(9,38)	72,67(10,78)	<0,001
Sexo(%varones)	36,2	46	NS
Claudicación Intermitente (%)	3,8	38,09	<0,0001
Anomalías pulso (%)	5,4	52,38	<0,0001
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	140,04(19,7)	150,37(30,4)	<0,001
Presión Arterial Diastólica(mmHg)	81,92(9,6)	82,16(12,7)	NS
Presión de Pulso (mmHg)	58,12(16,8)	68,2(23,9)	0,00
Glucosa (mg/dl)	101,33(24,1)	113,77(54,1)	0,002
Creatinina (mg/dl)	1,0(0,2)	1,08(0,3)	0,004
Colesterol total (mg/dl)	223,65(37,9)	215,81(38,7)	NS
Colesterol-LDL(mg/dl)	139,50(33,2)	129,4(35,3)	0,018
Colesterol-HDL(mg/dl)	62,21(15,9)	61,71(17,1)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	111,49(70,1)	116,52(55,4)	NS
Fibrinógeno (grs./dl)	370,11(79,5)	409,3(130,4)	0,001
Lipoproteína (a) (mg/dl)	393,64(417,2)	558,77(704,4)	0,011
PCR (mg/dl)	0,46(1,6)	0,73(1,7)	NS
FGe (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	67,76(11,8)	64,09(15,1)	0,027
Cociente Alb./creatinina(mg/gr)	11,57(28,5)	51,46(170,8)	<0,001
<b>Factores Riesgo Cardiovascular(%)</b>			
Fumador(actual y previo)	36,5	46	NS
Fumador actual	16,4	19,4	NS
Obesidad	29,8	28,6	NS
Hipertensión Arterial	29,8	41,3	0,046
Diabetes	7,2	12,9	NS
Hiperlipidemias	27,1	24,2	NS
Fibrilación Auricular	3,3	16,7	<0,001
Albuminuria	7,5	22,9	0,001
Insuficiencia Renal Crónica	24,8	41,3	0,006
<b>Enfermedad Cardiovascular(%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	5,4	11,1	NS
Ictus	2,2	3,2	NS
Insuficiencia Cardíaca	0,4	6,5	0,003
Aneurisma aorta	0	6,3	<0,001
Enfermedad Cardiovascular Total	8,1	20,6	0,005

IMC: índice masa corporal; PCR: proteína C reactiva; Filtrado Gl. Estimado: Filtrado Glomerular Estimado; Cociente Alb/creatinina: Cociente albúmina/creatinina. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. NS: no significativo.

En el análisis bivariante destacan diferencias significativas para la edad (72,67 vs 65,81 años,  $p < 0,001$ ), presión arterial sistólica (150,37 vs 140,04 mmHg,  $p < 0,001$ ) y presión de pulso (68,2 vs 58,12 mmHg,  $p < 0,001$ ), la glucemia (113,77 vs 101,33 mg/dl,  $p = 0,002$ ) y el Colesterol-LDL (129,4 vs 139,5 mg/dl,  $p = 0,018$ ) no así las otras fracciones del colesterol. En los factores de riesgo cardiovascular aunque todos son más prevalentes en la población con EAP, alcanza significación estadística la fibrilación auricular [16,7% vs 3,3%; OR 5,94, (IC 95%, 2,50-14,08)] y la función renal tanto los valores de excreción urinaria de albúmina y filtrado glomerular estimado como las prevalencias de albuminuria [22,9% vs 7,5%, OR 3,66 (IC95%, 1,83-7,33),  $p = 0,001$ ] e insuficiencia renal crónica [41,3% vs 24,8%, OR 2,13 (IC95%, 1,23-3,68),  $p = 0,006$ ]. Ocurre lo mismo con la insuficiencia cardiaca [6,3% vs 0,4%, OR 15,08 (IC95%, 2,70-84,15),  $p = 0,003$ ], aneurisma de aorta [6,5% vs 0%, OR 1,06 (IC95%, 1,0-1,14),  $p < 0,001$ ] y enfermedad cardiovascular global [20,6% vs 8,1%, OR 2,96 (IC95%(1,47-5,97),  $p = 0,005$ ].

Clínicamente destaca la asociación de claudicación intermitente [38,09% vs 3,8%, OR 0,056 (IC 95%, 0,028; 0,11),  $p < 0,0001$ ] y las anomalías del pulso [ 52,38% vs 5,4% OR 6,14 (IC 95%, 3,04;12,39),  $p < 0,0001$ ] con la enfermedad arterial periférica.

Las variables que fueron significativas en el análisis bivariante se incluyeron en un análisis multivariante resultando variables independientemente asociadas con la enfermedad arterial periférica: la a edad, la albuminuria y la insuficiencia cardiaca. (Tabla 15)

**Tabla 15. Análisis multivariante de las variables asociadas con enfermedad arterial periférica mediante regresión logística binaria.**

<b>Variables</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Edad	1,051(1,02-1,08)	0,001
Albuminuria	2,42(1,13-5,18)	0,022
Insuficiencia Cardiaca	7,35(1,14-47,4)	0,036

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo Confianza

### 6.A.3.2.Pacientes con EAP: Diagnosticados y NO diagnosticados

**Tabla 16. Características clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en diagnosticados y no diagnosticados**

<b>Variables</b>	<b>No Diagnosticado (DS)</b>	<b>Diagnosticado (DS)</b>	<b>p</b>
N	49	14	
Edad (años)	72,18(11,4)	74,36(8,2)	NS
Sexo(Mujeres,%)	30(61,2)	4(28,2)	0,03
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	150,1(29,2)	151,19(35,7)	NS
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	82,41(11,7)	81,29(16,2)	NS
Presión de Pulso (mmHg)	67,69(23,1)	70,00(27,6)	NS
Glucosa (mg/dl)	113,31(57,2)	114,14(41,4)	NS
Creatinina (mg/dl)	1,0680,3)	1,13(0,2)	NS
Colesterol Total (mg/dl)	218,82(39,7)	201,07(4,3)	NS
Colesterol LDL(mg/dl)	132,73(36,2)	115,07(28,9)	NS
Colesterol HDL(mg/dl)	62,16(17,3)	58,71(16,9)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	110,63(48,7)	136,71(72,6)	NS
Acido Úrico (mg/dl)	5,46(1,2)	6(1,78)	NS
Fibrinógeno(gr/dl)	411,33(140,6)	402,79(94,9)	NS
Lipoproteína (a) (mg/dl)	582,3(762,9)	455,12(126,2)	NS
PCR(mg/dl)	0,804(1,9)	0,471(0,5)	NS
Filtrado Gl. Estimado(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	63,95(15,3)	64,6(15,03)	NS
Cociente Albumina/creatinina (mg/gr)	37,50(83,5)	124,21(335,3)	NS
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo actual	69	64,3	NS
Obesidad	28,5	28,57	NS
Hipertensión	42,9	35,7	NS
Diabetes	10,2	21,4	NS
Hiperlipidemias			NS
Fibrilación Auricular	15,2	21,4	NS
Albuminuria	20,8	30,8	NS
Insuficiencia Renal Crónica	42,9	35,7	NS
<b>Enfermedad Cardiovascular(%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	8,2	21,4	NS
Ictus	4,1	7,1	NS
Insuficiencia cardiaca	8,2	0	NS
Aneurisma Aorta	2,1	21,4	0,01
Enfermedad Cardiovascular Global	16,3	35,7	0,09

DS: Desviación Estándar; PCR: proteína C reactiva. Filtrado Gl Estimado: Filtrado Glomerular Estimado; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. NS: no significativo.

En el análisis bivariante las mujeres destacaron en el grupo de NO diagnóstico [OR 0,25, IC95%(0,06-0,92); p=0,031] mientras que el aneurisma de aorta abdominal [OR 12,81,IC95% (1,21-135,2);p=0,01] lo hizo en el grupo de diagnóstico. Ninguno de los dos se mantuvo(por escaso margen) en la regresión múltiple.(Tabla 17)

**Tabla 17. Análisis multivariante de las variables asociadas con Diagnóstico de Enfermedad Arterial Periférica**

<b>Variables</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Sexo Femenino	0,27(0,07-1,04)	0,057
Aneurisma Aorta	10,35(0,89-119,57)	0,06

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo Confianza

#### **6.A.3.3. Comparación de variables, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre las poblaciones con enfermedad arterial periférica sintomáticas y asintomáticas.**

No se observaron diferencias significativas, entre ambos grupos, ni en las variables clínicas ni en los factores de riesgo a excepción de menores prevalencias de tabaquismo [OR 6,0 (IC95%, 1,43-125,08); p=0,008] y albuminuria [OR =0,188 (IC 95%, 0,51-0,69); p=0,012], en el grupo de asintomáticos.

La albuminuria se mantuvo en la regresión múltiple [OR 0,18 (IC 95%, 0,047-0,711), p=0,14].



**Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomáticos y asintomáticos**

<b>Variables</b>	<b>Sintomático (DS)</b>	<b>Asintomático (DS)</b>	<b>p</b>
N	26	37	
Edad (años)	72,2(9,9)	72,97(11,4)	NS
Sexo(varones)%	48,3	51,7	NS
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	153,08(35,3)	148,46(26,8)	NS
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	81,46(12,9)	82,65(12,7)	NS
Presión de pulso (mmHg)	71,61(29,2)	65,81(19,6)	0,01
Glucosa (mg/dl)	116,23(56,1)	112(52,9)	NS
Creatinina mg/dl	1,08(0,2)	1,08(0,3)	NS
Colesterol total (mg/dl)	207,19(35,2)	222,03(40,3)	NS
Colesterol-LDL (mg/dl)	122(35,7)	134,75(34,4)	NS
Colesterol-HDL (mg/dl)	57,54(16,6)	64,72(17,1)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	138,19(71,2)	100,86(33,6)	NS
Fibrinógeno(gr/dl)	430,19(87,95)	392,84(155,5)	NS
PCR (mg/dl)	0,53(0,5)	0,86(2,2)	NS
Lipoproteína(a) (mg/dl)	703,52(815,9)	449,12(593,3)	NS
FGE (ml/minuto/1,73 m2)	65,25(17,1)	63,28(13,8)	NS
Cociente albúmina/creatinina(mg/gr)	94,59(250,5)	19,42(53,9)	0,01
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo actual	34	8,1	0,008
Tabaquismo actual y previo	55,2	35,1	0,038
Hipertensión Arterial	42,3	40,5	NS
Diabetes	19,2	8,1	NS
Hiperlipidemia	19,2	28	NS
Fibrilación Auricular	23,07	10,81	NS
Albuminuria	40	11,1	0,01
Insuficiencia Renal Crónica	42,3	40,5	NS
<b>Enfermedad cardiovascular (%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	15,4	8,1	NS
Ictus	3,2	1,6	NS
Insuficiencia cardiaca	7,7	5,4	NS
Aneurisma	11,5	2,8	NS
Enfermedad Cardiovascular Global	30,8	13,5	NS

PCR: proteína C reactiva; FGe: Filtrado Glomerular Estimado; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad; NS :no significativo; DS: Desviación estándar.

## 6. B. VISITA FINAL

Entre la visita inicial y final se produjeron 27 (5,3%) pérdidas y 43 exitus, resultando un número final de 441 participantes que fueron seguidos una media de 41,96(12,1) meses. No se observan diferencias significativas entre los pacientes seguidos y perdidos(excluidos los exitus) (Tabla 19).

**Tabla 19.Comparación de edad y sexo entre la muestra seguida hasta el final y las pérdidas**

Variable	Perdidos	Seguidos	p
Edad(años)	71,07(9,98)	68,57(9,16)	NS
Sexo(% varones)	34,5	35,1	NS

### 6. B.1.Comparación de las características clínicas, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en la muestra general en visitas Uno y Dos.

La población final era de mayor edad y con mejor perfil analítico (glucosa, creatinina, lípidos..) pero la prevalencia de factores de riesgo (a excepción de la Insuficiencia Renal) y de enfermedad cardiovascular fue muy superior en la visita final. Destacaron diferencias significativas para la hipertensión arterial, diabetes e hiperlipemia y para cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad cardiovascular global. Lo contrario ocurrió con la prevalencia de insuficiencia renal crónica. (26,7% vs 18,8%,  $p < 0,01$ ).

En la Tabla 20 se recogen las características clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre ambas visitas.

**Tabla 20. Comparación de variables clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular entre visitas inicial y final.**

Variable	Visita Inicial (DS)	Visita Final (DS)	p
N	511	441	
% varones(n)	37,4(191)	35,1(155)	NS
Edad(años)	66,6(9,7)	68,57(9,1)	<0,01
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	141,4 (21,2)	137,24 (18,6)	<0,01
Presión Arterial Diastólica(mmHg)	81,9(10)	78,7(10,6)	<0,01
Presión de pulso (mmHg)	59,36(18,1)	58,51 (16,2)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,08(4,6)	28,24(4,8)	NS
Glucosa (mg/dl)	102,8(29,6)	100,7(25,1)	NS
Creatinina (mg/dl)	1,01(0,2)	0,87(0,2)	<0,01
Colesterol total (mg/dl)	222,7(38)	219,29(37,3)	0,02
Colesterol LDL (mg/dl)	138,2(33,7)	135,71(32,3)	0,01
Colesterol HDL (mg/dl)	62,1(16,04)	61,13(17,9)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	113,8(68,4)	117,85(65,2)	0,03
Acido Úrico (mg/dl)	5,26(1,4)	5,62(1,3)	NS
Lipoproteína(a)(mg/dl)	405,25(437,4)	385,86(429,4)	NS
Fibrinógeno(gr/dl)	374,26(87,8)	432,02(95,2)	<0,01
PCR (mg/dl)	0,4(0,2)	0,42(1,2)	NS
FGe (ml/minuto/1,73m <sup>2</sup> )	67,4(12,2)	75,30 (17,7)	<0,01
Cociente albúmina-creatinina (mg/g)	16,4(66,4)	29,80(235,9)	NS
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo	16,6	15,4	NS
Obesidad	29,7	29,8	NS
Hipertensión Arterial	31,2	42,6	0,01
Diabetes Mellitus	7,8	11,8	0,01
Hiperlipemia	26,7	34	0,01
Fibrilación auricular	4,7	5,2	NS
Albuminuria	9	10,8	NS
Insuficiencia Renal Crónica	26,7	18,8	<0,01
<b>Enfermedad Cardiovascular (%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	6,1	9,1	<0,01
Insuficiencia cardíaca	1,2	1,6	NS
Ictus	2,5	4,5	0,01
Aneurisma de aorta abdominal	0,8	1,4	NS
Enfermedad Arterial Periférica	12,4	11,3	NS
Enfermedad Cardiovascular Global	15,8	21,7	<0,01

PCR: proteína C reactiva; FGe: Filtrado Glomerular Estimado; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad; NS :no significativo; DS: Desviación Estándar

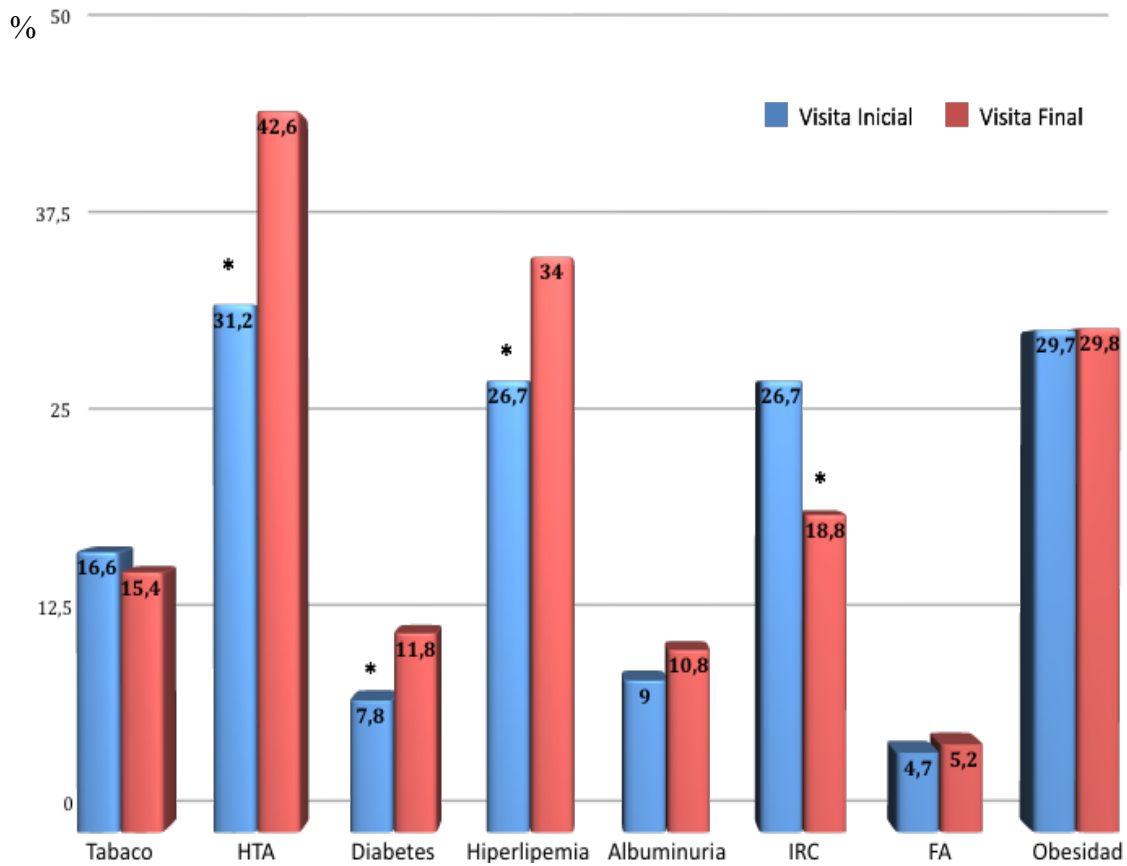


Figura 10. Prevalencia de factores de riesgo en visita inicial y final. IRC: Insuficiencia Renal Crónica; FA: Fibrilación Auricular.\* Diferencias estadísticamente significativas.

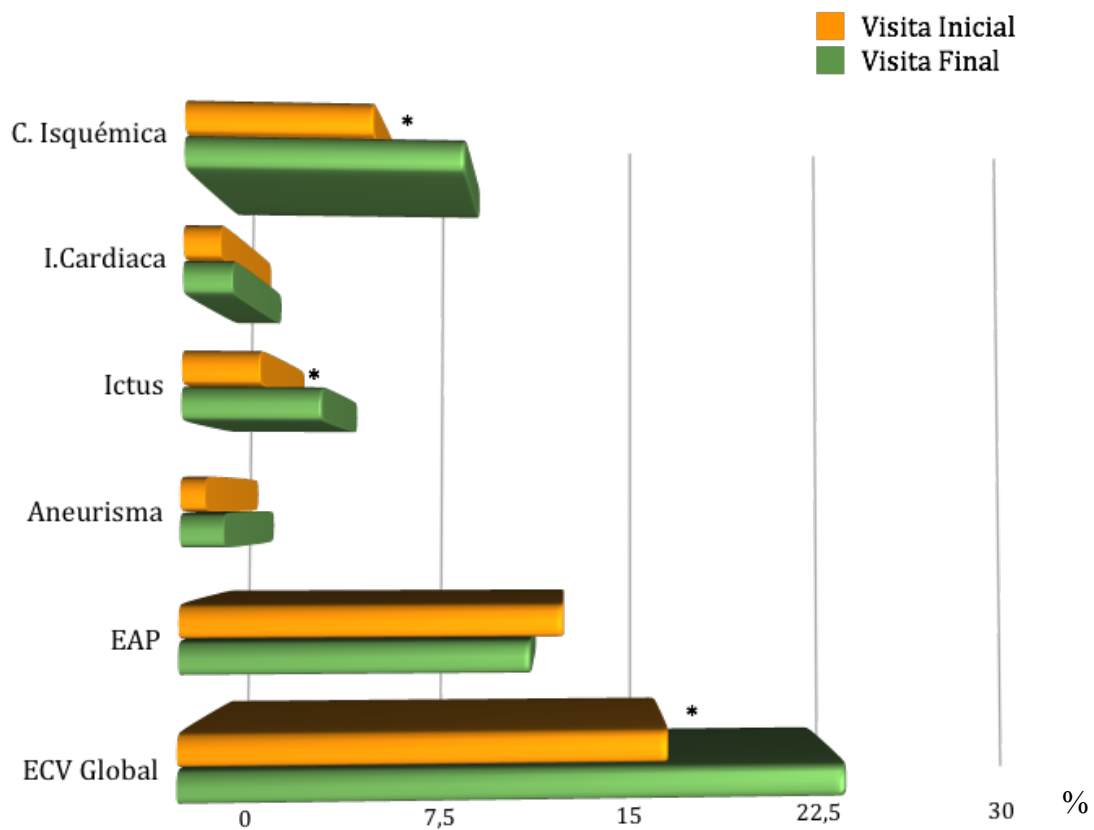


Figura 11 .Prevalencia de Enfermedad cardiovascular en las visitas inicial y final.  
 C. Isquémica: Cardiopatía Isquémica; I. Cardíaca: Insuficiencia Cardíaca. EAP:  
 Enfermedad Arterial periférica; ECV Global: Enfermedad Cardiovascular Global\*  
 Diferencias estadísticamente significativas.

6. B.2. Características clínicas, prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en población Con y Sin EAP.

**Tabla 21. Visita 2. Variables, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en población Con y Sin enfermedad arterial periférica.**

<b>Variables</b>	<b>Muestra SIN EAP(DS)</b>	<b>Pacientes CON EAP(DS)</b>	<b>p</b>
N	391	50	
Edad (años)	67,94(8,7)	73,44(10,8)	0,002
Sexo(% varones)	34,5	40	NS
Presión Arterial Sistólica(mmHg)	136,44(17,8)	143,44(23,3)	0,012
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	78,86(10,5)	77,44(10,9)	NS
Presión de Pulso (mmHg)	57,56(15,4)	65,82(20,2)	0,007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,14(4,7)	28,99(5,7)	NS
Glucosa (mg/dl)	100,41(24,2)	102,62(3)	NS
Creatinina (mg/dl)	0,86(0,2)	0,94(0,3)	NS
Colesterol Total (mg/dl)	219,8(37,4)	215,34(36,6)	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	136,24(32,3)	131,74(31,9)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	61,23(18,4)	60,34(14,5)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	118,07(66,9)	116,24(53,8)	NS
Acido Úrico(mg/dl)	5,14(0,3)	4,77(0,7)	NS
Lipoproteína(a)(mg/dl)	375,87(415,6)	466,14(528,9)	0,05
Fibrinógeno(gr/dl)	433,40(9)	429,9(91,2)	NS
PCR (mg/dl)	0,42(1,2)	0,44(0,8)	NS
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	75,93(17,1)	71,19(20,1)	0,057
Cociente albúmina/creatinina (mg/gr)	31,54(249,2)	15,01(22,9)	NS
<b>Factores Riesgo Cardiovascular %</b>			
Tabaquismo(actual y previo)	37	46	NS
Tabaquismo	14,6	22	NS
HTA	40,2	62	0,003
Diabetes	11	18	NS
Hiperlipidemia	32,5	46	NS
Fibrilación Auricular	4,7	16,3	0,001
Albuminuria	10,2	15,8	NS
Insuficiencia Renal Crónica	16,6	34	0,005
<b>Enfermedad cardiovascular %</b>			
Cardiopatía Isquémica	9	10	NS
Ictus	4,6	4	NS
Insuficiencia Cardíaca	1,3	4	NS
Aneurisma aorta	0,5	8	0,002
Enfermedad Cardiovascular Global	13,3	24	0,041

IMC: índice masa corporal; PCR: proteína C reactiva; FGe: Filtrado Glomerular Estimado; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad EAP: enfermedad arterial periférica. DS: Desviación Estándar; NS :no significativo

Los pacientes con EAP en la visita final en comparación con la población sin EAP, mantienen la mayor edad y cifras superiores de Presión Arterial Sistólica, Presión de pulso y lipoproteína (a). Y mayor presencia de todos los factores de riesgo cardiovascular aunque únicamente alcanzan significación estadística la hipertensión arterial, fibrilación auricular e insuficiencia renal. También la enfermedad cardiovascular es más prevalente en todas las modalidades en los pacientes con EAP, excepto el Ictus, pero solo alcanza significación estadística en el caso del aneurisma de aorta y la enfermedad cardiovascular global.

En el análisis multivariante solo la edad se mantiene como variable independiente [OR 1,055 (IC 95%, 1,006-1,10); p=0,028].

**6. B.3. Comparación de características clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en población con Enfermedad Arterial Periférica en visitas inicial y final.**

**Tabla 22. Variables clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en visita inicial y final en pacientes con EAP.**

<b>VARIABLES</b>	<b>Visita Inicial (DS)</b>	<b>Visita Final (DS)</b>	<b>p</b>
N	63	50	
Edad años	72,67(10,7)	73,44(10,8)	NS
Sexo(%varones)	46	40	NS
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	150,37(30,4)	143,44(23,3)	0,01
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	82,16(12,7)	77,44(10,9)	<0,01
Presión de Pulso (mmHg)	68,2(23,9)	65,82(20,2)	NS
Glucosa (mg/dl)	113,77(54,1)	102,62(3)	NS
Creatinina (mg/dl)	1,08(0,3)	0,94(0,3)	<0,01
Colesterol total (mg/dl)	215,8(38,7)	215,34(36,6)	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	129,4(35,3)	131,74(31,9)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	61,7(17,1)	60,34(14,9)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	116,5(55,4)	116,24(53,8)	NS
Fibrinógeno (gr/dl)	409,3(130,4)	466,14(528,9)	0,03
Lipoproteína (a)(mg/dl)	558,7(704,4)	429,9(91,2)	NS
PCR (mg/dl)	0,73(1,7)	0,44(0,8)	NS
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	64,09(15,1)	71,2(20,1)	<0,01
Cociente Alb/creatinina(mg/gr)	57,4(170,8)	15,01(22,9)	NS
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo actual	19,4	22	NS
HTA	41,3	62	0,04
Diabetes	12,9	18	NS
Hiperlipidemias	24,2	46	<0,01
Fibrilación Auricular	16,7	15,9	NS
Albuminuria	22,9	16,2	NS
Insuficiencia Renal Crónica	41,3	32	NS
<b>Enfermedad Cardiovascular (%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	11,1	10	NS
Ictus	3,2	4	NS
Insuficiencia cardiaca	6,5	4	NS
Aneurisma Aorta Abdominal	6,3	8	NS
Enfermedad Cardiovascular Global	20,6	24	NS

IMC: índice masa corporal;; PCR: proteína C reactiva; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad; FGe: Filtrado Glomerular Estimado; Cociente Alb/creatinina: Cociente albúmina/creatinina; DS: Desviación Estándar; NS :no significativo



La evolución de los pacientes con enfermedad periférica (descontados los exitus), se asoció con mayor edad y mejores parámetros clínicos pero peor perfil cardiovascular (salvo la albuminuria y la insuficiencia renal) y mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular .

## 6. D.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Tabla 23. Grado de control según Objetivos**

Variable	C. Isquémica	ECV	EAP	p
Presión Arterial<140/90 mmHg)(%)	35,5	38,7	44,4	NS
HBA <sub>1c</sub> <7% (%)	33,3	28,6	28,6	NS
Colesterol- LDL< 70 mg/dl(%)	13,8*	8,4**	2,08	0,02* 0,04**
Tabaquismo(%)	3,7 <sup>‡</sup>	14,7	22	0,04 <sup>‡</sup>
Antiagregación(%)	74,2	73,5	50,8	0,02

C. isquémica: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cardiovascular; EAP: Enfermedad arterial periférica; LDL: Lipoproteína de baja densidad; NS: no significativo.

Comparando el grado de control de factores de riesgo en la población con EAP con la que tiene enfermedad cardiovascular en otro territorio no se observaron diferencias en los objetivos de la presión arterial ni ,en los diabéticos, la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo fue significativamente más elevada en los enfermos arteriales que en los que tenían afectación coronaria. Asimismo los objetivos de control de Colesterol-LDL y la prescripción de antiagregación fueron menores en los pacientes con EAP comparados con los que padecían cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular global.

## 6. D.-MORBIMORTALIDAD

La Tabla 24 recoge los nuevos casos de eventos cardiovasculares. Se produjeron 40 (7,82%) eventos cardiovasculares no mortales en 37 personas. Todos los diagnósticos fueron hospitalarios a excepción de la enfermedad arterial periférica.

**Tabla 24. Eventos cardiovasculares a lo largo del estudio**

	E. Coronaria	Ictus	Insuficiencia Cardíaca	EAP	Aneurisma Aorta
Visita inicial	32	14	7	63	4
Exitus	10	4	3	19	0
Visita final	41	20	7	50*	8
Nuevos casos	19	10	3	4	4

E. Enfermedad; EAP: enfermedad arterial periférica.

\*Únicamente 4 de los 52 personas de los que los datos se obtuvieron de la revisión de historia clínica disponían de medición de ITB desde la primera visita.

**Tabla 25. Variables significativas en relación con los nuevos eventos cardiovasculares**

Variables	Evento SI	No Evento	p
Sexo(varones%)	56,8	32,8	0,006
Edad(años)	70,27(10,68)	65,41(8,77)	0,002
Diabetes Mellitus(%)	21,6	10,7	0,047
Hipertensión Arterial(%)	73	39,6	<0,0001

**Tabla 26 . Análisis multivariante de las variables asociadas con Eventos CV**

Variabes	OR (IC95%)	p
Edad(años)	1,04(1,003-1,081)	0,047
Sexo Femenino	0,361(0,17-0,743)	0,006
HTA	3,17(1,43-7,02)	0,004

Evento CV: Evento Cardiovascular; HTA: Hipertensión Arterial; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo Confianza

En el análisis multivariante se mantuvieron la edad y la hipertensión arterial mientras que el genero femenino resultó protector.

La tabla 27 reúne el número y causas de muerte a lo largo del seguimiento de la muestra. Y la Tabla 28 compara las características clínicas de la muestra general en la visita final con los datos basales de los pacientes fallecidos.

<b>Tabla 27. Causas de Muerte</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Neoplasias	14	32,5
Mama	2	
Ovario	1	
Pulmón	8	
Melanoma	1	
Páncreas	1	
No filiado	1	
Infecciones	5	11,6
Cardiovasculares	10	23,2
Ictus	4	
Infarto Miocardio	1	
Insuficiencia Cardiaca	4	
Muerte Súbita	1	
Respiratorias(no neoplasia)	3	6,9
Fibrosis Pulmonar	1	
Neumoconiosis	1	
Insuficiencia Respiratoria	1	
Hematológicas	3	6,9
Hemorragia Digestiva	1	2,3
Demencia	1	2,3
Desconocida	6	13,9
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

**Tabla 28. Variables clínicas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en la muestra general y fallecidos**

<b>Variables</b>	<b>Muestra general(DS)</b>	<b>Exitus (DS)</b>	<b>p</b>
N	441	43	
Tiempo seguimiento(meses)	41,96(12,1)	37,72(20,6)	0,04
Edad años	68,57(9,1)	78,28(9,1)	0,04
Sexo(%varones)	35,1(155)	62,8(27)	<0,001
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	28,28(4,9)	27,28(4,3)	NS
Perímetro Abdominal (cms)	93,13(13,4)	93,33(28,2)	NS
Presión Arterial Sistólica(mmHg)	137,24(18,6)	154,33(24,6)	<0,001
Presión Arterial Diastólica(mmHg)	78,7(10,6)	80,02(10,3)	NS
Presión de Pulso(mmHg)	58,51(16,2)	71,95(19,5)	<0,001
Glucosa (mg/dl)	100,7(25,1)	101,84(30,4)	NS
Creatinina (mg/dl)	0,87(0,23)	1,09(0,3)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	219,3(37,3)	211,30(46,7)	NS
Colesterol LDL(mg/dl)	135,7(32,3)	127,47(40,1)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	61,1(17,9)	58,93(19,6)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	117,8(65,2)	128,71(60,1)	NS
Acido Úrico (mg/dl)	5,62(1,3)	5,7(1,4)	NS
Fibrinógeno(gr/dl)	433,3(98,7)	429,5(132,7)	NS
Lipoproteína(a) (mg/dl)	385,9(429,3)	513,46(468,1)	NS
PCR (mg/dl)	0,42(1,2)	0,79(1,3)	NS
FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	75,30(17,7)	63,36(19,6)	<0,001
Cociente Alb/creatinina(mg/gr)	29,8(235,9)	84,18(221,9)	NS
<b>Factores Riesgo Cardiovascular (%)</b>			
Tabaquismo(actual y previo)	36,8	53,4	0,024
Tabaquismo Actual	15,3	18,6	NS
HTA	42,6	44,2	NS
Diabetes	11,8	11,6	NS
Hiperlipidemia	34	18,6	0,02
Fibrilación Auricular	5,2	16,7	0,03
Albuminuria	10,8	32,4	0,001
Insuficiencia Renal Crónica.	18,8	48,8	<0,001
<b>Enfermedad Cardiovascular (%)</b>			
Cardiopatía Isquémica	9,1	16,3	NS
Ictus	4,5	4,7	NS
Insuficiencia cardiaca	1,6	7	0,05
Enfermedad Arterial Periférica	11,3	34,9	<0,001
Aneurisma aorta	1,4	4,7	NS
Enfermedad Cardiovascular Total	21,7	46,5	<0,001

IMC: índice masa corporal; PCR: proteína C reactiva; FGe: Filtrado Glomerular Estimado; Cociente Alb/creatinina: Cociente albúmina/creatinina; LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad .DS: Desviación Estándar; NS: No significativo.

Los datos de los exitus corresponden a la visita basal mientras que la muestra general es de la visita final. Los fallecidos eran de mayor edad y varones, en mayor porcentaje. Asimismo tenían mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular (hiperlipemia, fibrilación auricular, albuminuria, insuficiencia renal crónica) y enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y enfermedad arterial periférica).

En el análisis multivariante se aplicó un modelo de regresión de Cox para estudiar el efecto conjunto de ciertos factores de riesgo sobre el tiempo hasta el fallecimiento. Se consideraron como covariables las variables identificadas con relación estadísticamente significativas en el análisis bivariante: edad, sexo, presión de pulso, presión arterial sistólica, creatinina, hiperlipidemia, tabaquismo, albuminuria, enfermedad arterial periférica y la enfermedad cardiovascular total. Estas dos últimas variables se han introducido en el modelo interaccionando entre sí para valorar si el efecto de la enfermedad varía según el sexo.

En la Tabla 29 se muestran los resultados obtenidos para las dos variables que resultaron significativas: la edad y la enfermedad arterial periférica. A continuación se valoró el efecto diferenciando según el sexo.

En varones, la edad y la enfermedad arterial periférica están asociadas con la mortalidad mientras que en las mujeres únicamente mantiene su efecto la edad.

<b>Tabla 29. Análisis multivariante de las variables asociadas con Exitus</b>		
<b>VARIABLES</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Edad	1,09(1,04-1,13)	<0,001
Enfermedad Arterial Periférica	4,88(1,81-13,16)	0,002
<b>Varones</b>		
Edad	1,078(1,01-1,14)	<0,012
Enfermedad Arterial Periférica	6,24(1,66-23,39)	0,007
<b>Mujeres</b>		
Edad	1,11(1,05-1,17)	<0,001
Enfermedad Arterial Periférica	0,39(0,04-3,34)	0,39

OR: Odds ratio; IC: Intervalo confianza

## **7.-DISCUSION**

## PREVALENCIA

La prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) en población de edad igual o superior a 50 años en el concejo de Oviedo, fue del 12,32%. Esta cifra parece muy superior a la encontrada en algunos estudios en población de mediana edad. En el Framingham Offspring fue del 3,6% para una población de edad media de 59 años<sup>71</sup>; 4,6% en el estudio NHANES<sup>79</sup> en mayores de 40 años pero que se elevaba al 12,2% en mayores de 60 años<sup>116</sup> y del 4,9% en menores de 60 años en el Strong Heart Study<sup>60</sup>. Lo contrario ocurre en el estudio Edinburgh<sup>117</sup> en población de 55 a 74 años donde la prevalencia llega al 16,6% o en el estudio getABI con población de edad superior a 65 años (72,5 años de edad media) que describe una prevalencia del 18%<sup>118</sup>. Probablemente la edad media de los diferentes estudios pueda justificar estas diferencias ya que en nuestro trabajo la prevalencia de EAP en población de 50 a 59 años fue del 5,2% y alcanzó el 20,9% en el grupo de 70 a 79 años de edad.

En nuestro país, en el estudio ESTIME realizado con una muestra randomizada en 12 áreas sanitarias en población de 55 a 84 años obtuvieron una prevalencia global del 8,03%<sup>76</sup>. No disponemos de la edad media de la muestra pero es muy posible que ésta variable junto con que tuvieron un importante número de pérdidas (36,1%) puedan justificar la diferencia de cifras.

Más cercanos a nuestros resultados son los descritos en el trabajo de Carbayo et al<sup>74</sup>. En una muestra de población general de 784 personas mayores de 40 años (edad media 60 años), seleccionados aleatoriamente, encuentran una prevalencia del 10,5%. La mayor edad de nuestra muestra (66,6 años) puede justificar esta diferencia de prevalencia que se va reduciendo para los rangos de mayor edad. Llamativa es la comparación con el estudio ARTPER<sup>77</sup>. Se trata de un trabajo realizado en Barcelona en 3.786 personas mayores de 49 años. Obtienen una prevalencia de EAP por ITB < 0,9, del 7,6%. Comparando ambas poblaciones, aunque destaca un predominio del género femenino en nuestra muestra (53,9% vs 62,6%) no encontramos desigualdades importantes en la edad (64,9 vs 66,6 años) o la existencia de enfermedad cardiovascular (10,8% vs 9,6% respectivamente) que puedan explicar la diferencia entre ambas poblaciones ni tampoco con los otros estudios.<sup>74,76</sup>

En algunos trabajos el método que se utilice para calcular el ITB puede dar lugar a prevalencias muy dispares pero tampoco parece ser éste el caso dado que los métodos empleados en ambos estudios son muy similares<sup>119, 120</sup>. Los autores argumentan que España es un país que a pesar de tener cifras elevadas de factores de riesgo presenta baja prevalencia de enfermedad cardiovascular lo que ellos justifican por un probable efecto protector dietético en el área mediterránea lo que parece concordar con los resultados de otros trabajos realizados en ese área geográfica<sup>75,121</sup>. Aventuramos la siguiente hipótesis. Si analizamos conjuntamente el ITB patológico, esto es los que tienen ITB disminuido y los que lo tienen elevado(>1,4) por calcificación arterial, la diferencia de prevalencias entre ambos estudios se reduce (13,8% vs 16,06%). La aterosclerosis es una enfermedad que cursa con afectación generalizada pero segmentaria y no es improbable que ésta pueda ser, en algunos casos, más periférica dando lugar a falta de compresión distal lo que habitualmente excluye a los pacientes del estudio.

Existe una relación muy estrecha entre la edad y la prevalencia de EAP. De forma casi unánime, todos los estudios describen que la prevalencia de EAP se duplica por cada incremento de 10 años<sup>76-78</sup>. En nuestra población pasan del 6,7% en el grupo de 50 a 59 años, al 26,1% en mayores de 80 años con afectación en éste último tramo de uno cada tres varones.

Tradicionalmente se ha descrito que la enfermedad arterial periférica era más prevalente en los varones. Algunos estudios siguen encontrando diferencias a favor de los varones<sup>76,77</sup> y aunque en nuestro caso, también predomina el ITB ≤ 0,9 en el varón (15,2% varones vs 10,6% mujeres) no alcanza significación estadística. Resultados similares a los nuestros se encuentran en la revisión de Fowkes<sup>78</sup> de 34 estudios que incluyeron a más de 112.027 personas y en otros trabajos<sup>86,122</sup>. Recientemente dos amplios estudios, el National and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1999-2004)<sup>84</sup> y el Life Line Screening Center (13.750 mujeres y 71.996 hombres) encuentran prevalencias superiores de EAP en mujeres que en varones (5,57% vs 3,54%, p<0,01 y 4,1% vs 2,6%, p<0,001) respectivamente<sup>123</sup>.

Analizamos ahora la prevalencia de EAP en tres colectivos diferentes: población de riesgo de presentar EAP, diabéticos y población con enfermedad cardiovascular. Las guías clínicas recomiendan realizar el cribado con la medición del índice tobillo-brazo en población de riesgo, entendiendo como tal la población



mayor de 70 años o mayor de 50 años fumadora o diabética. A raíz del estudio getABI<sup>22</sup> la guía ACC/AHA de 2011 incorporó al grupo de riesgo la población de edad igual o superior a 65 años.<sup>66,70</sup>. En el estudio PARTNERS realizado en USA en atención primaria, revisaron 6.979 pacientes mayores de 70 años o mayores de 50 años fumadores o diabéticos obteniendo una prevalencia del 29%. En nuestro caso y para población de similares características, la cifra fue del 18,6%. La mayor edad y presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en el estudio PARTNERS (40% vs 9,6% en nuestra muestra) y que los pacientes incluidos no procedían de la población general sino de los que acudían a consulta pueden explicar parcialmente las diferencias. En el estudio PANDORA (Grecia) incorporaron 789 personas (varones >45 años o mujeres >55 años) con al menos un factor de riesgo cardiovascular y excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular o diabéticos. La prevalencia de EAP fue del 28%<sup>124</sup>. Llama la atención que siendo un perfil de riesgo “más leve” la prevalencia sea muy superior a la nuestra y cercana a la del estudio PARTNERS.

En pacientes con diabetes parecen producirse cambios proaterogénicos que aumentan la inflamación vascular, deterioran la función endotelial haciendo que el sistema arterial sea más susceptible a la aterosclerosis y alteran la coagulación ya que afectan a factores procoagulantes y a la agregación y adhesión plaquetarias.<sup>125</sup> Estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre diabetes y elevada prevalencia de EAP<sup>126,127</sup>. En nuestro trabajo no encontramos diferencias en cuanto a la prevalencia de EAP entre población diabética y no diabética (12,7% vs 7,2%, OR 1,88 (IC95%, 0,82-4,30), p=ns). Las cifras son similares a las encontradas en el estudio de San Luis Valley Diabetes Study (13,7%)<sup>128</sup> pero muy inferiores a otros realizados tanto en atención primaria (23,5%-26,3%)<sup>129, 130</sup>, como en centros especializados o consultas externas hospitalarias (32,2%; 21,1%).<sup>131, 132</sup> Dos trabajos realizados en nuestro país en el ámbito hospitalario también encuentran prevalencias muy elevadas. Fernández Galante<sup>133</sup> evalúa a 109 pacientes de consultas externas de Medicina Interna encontrando una prevalencia de ITB <0,9 del 32,5% mientras que en el estudio VITAMIN<sup>134</sup>, donde incluyeron pacientes de riesgo intermedio-alto procedentes tanto de consultas externas como ingresados por alguna enfermedad médica no vascular, encontraron una prevalencia de EAP en población diabética del 41,5%. Estas diferencias tan

notables es probable que se puedan justificar por tratarse de pacientes con mayor tiempo de evolución de su diabetes, y con mayor patología asociada, lo que explicaría su seguimiento en el ámbito hospitalario.

El 26,5% de la población con enfermedad cardiovascular en nuestra muestra tiene un ITB<0,9. Cacoub encuentra una prevalencia de EAP en población con enfermedad cardiovascular del 27,8% pero aunque se trata de un estudio realizado en atención primaria incluyeron pacientes de alto riesgo cardiovascular entendiendo como tal, población mayor de 55 años con enfermedad cardiovascular o bien presentaba dos o mas factores de riesgo cardiovascular o síntomas de EAP. Las cifras son muy similares a pesar de que el perfil cardiovascular de su población es más grave (el 21,2 % fue incluido por presentar síntomas de enfermedad arterial)<sup>135</sup>. Probablemente también el peor perfil cardiovascular de los pacientes atendidos en las consultas de medicina interna de nuestro país en comparación con la población general, puede justificar la elevada prevalencia que resulta en el estudio MERITO II (33,8% en pacientes coronarios o 32,8% en pacientes con ictus).<sup>136</sup>

En relación con el cuestionario de Edimburgo para diagnosticar Claudicación Intermitente y con la palpación de pulsos, nuestros resultados son muy similares a otros trabajos<sup>34, 59,107</sup>. La claudicación intermitente en general, infraestima, la prevalencia real de EAP casi cuatro o cinco veces. En nuestro trabajo la sensibilidad del cuestionario de Edimburgo fue del 38,1% y la especificidad del 98,6% con un valor predictivo positivo (VP+) del 80%, muy similar al trabajo de Bendermacher<sup>125</sup> (sensibilidad 56,2% y VP+:59,4%) y superior al del estudio Hermex (S: 13,3%; E: 96,7% y VP+:31,8%)<sup>132</sup>.

Aunque en algún caso la palpación del pulso puede sobreestimar la prevalencia de EAP como en el estudio de Criqui et al, donde encontraron alteraciones en los pulsos en el 20,3% cuando la prevalencia del ITB alterado era del 11,3%<sup>137</sup> en general las cifras obtenidas por ITB<0,9 son superiores<sup>72,138,139</sup> En nuestro trabajo la prevalencia de alteraciones del pulso fue del 7,8%. La sensibilidad y especificidad en relación con el ITB<0,9 (fueron del 52,3% y 98,4%) muy similares a otros estudios<sup>29,35</sup>

Aunque el cuestionario de Edimburgo no parece muy útil para la detección de EAP<sup>140,141,142</sup>, la presencia de CI o de anomalías en el pulso si parece que se asocian con mayores probabilidades de EAP [Cociente de probabilidad para un test positivo OR 28,51(IC 95%,12,13-67,02)] y [OR 33,45(IC 95%,(15,46-72,37))] respectivamente.

## **FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Los pacientes con enfermedad arterial periférica son de mayor edad y aunque es mas frecuente en varones (46% vs 36,2%) no alcanza significación estadística, lo que coincide con algunas publicaciones.<sup>61, 74,140</sup>. Los resultados no son concluyentes. En el estudio ARTPER y en el ESTIME predomina en varones, mientras que ocurre lo contrario en otros<sup>86,122,123,143</sup>.

Los pacientes con EAP presentan cifras más elevadas de presión arterial sistólica, presión de pulso y prevalencia de hipertensión arterial en el análisis bivariante que posteriormente desaparece en el análisis multivariante, al igual que ocurre en otros trabajos.<sup>81,103,134,140</sup> Los riesgos relativos asociados con la hipertensión arterial son modestos en algunos estudios pero dado que su prevalencia es muy alta, en particular entre los pacientes de mayor edad, lo convierte en un importante contribuyente a la carga total de la EAP en la población general<sup>388, 103,144</sup>.

Existe un interés creciente por incorporar nuevos factores de riesgo cardiovascular que ayuden a la detección temprana de la enfermedad vascular subclínica.<sup>145</sup> Destacan entre ellos la PCR, lipoproteína(a), fibrinógeno y la homocisteína. En nuestro trabajo objetivamos asociación con la EAP en el análisis univariante de la lipoproteína (a) [558,77 (703,49) vs 393,6(417,2), p=0,011] y el fibrinógeno [409,3 (130,4) vs 370,11(79,5)] que no se mantienen en el análisis multivariante.

La lipoproteína (a) favorece la aterogenesis y se ha asociado con la cardiopatía isquémica<sup>146,147</sup> y también con la EAP<sup>148,149</sup> aunque es probable que existan variantes genéticas que puedan tener efectos aterotrombóticos que sean relevantes para unos territorios vasculares y no para otros, por ejemplo para

enfermedad coronaria y EAP pero no para el ictus como en el estudio de Hopewell<sup>150</sup>

En el estudio MESA <sup>151</sup> encuentran asociación entre la EAP y el fibrinógeno pero no con la PCR (no incluyeron la Lipoproteína (a)). Ridker analiza el papel de 11 biomarcadores como predictores clínicos para su uso como cribado de enfermedad arterial periférica y concluye que la ratio Colesterol total/Colesterol HDL y la PCR (y en menor grado el fibrinógeno) son muy útiles como predictores independientes de EAP, no así la lipoproteína(a)<sup>152</sup>. En nuestro caso la razón Colesterol Total/Colesterol HDL no fue significativa (datos no publicados) ni tampoco la PCR. En este último caso Ridker utilizó PCR de alta sensibilidad mientras que en nuestro caso fue la convencional lo que quizá pueda explicar estas diferencias. Recientemente la Sociedad Europea de Cardiología ha realizado una revisión sobre biomarcadores para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Considera que un biomarcador debe de cumplir una serie de criterios para ser reconocido como tal y entiende que la PCR de alta sensibilidad cumple alguno de ellos pero no todos y quien si se ajusta a estos criterios es la determinación del índice tobillo- brazo.<sup>153</sup>

Es bien conocida la asociación entre insuficiencia renal crónica, especialmente en estadios terminales y la EAP. La presencia de insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo en pacientes con EAP incrementa las amputaciones de miembros inferiores, la hospitalización y la mortalidad total y cardiovascular.<sup>154,155,156</sup> Destacamos en el análisis univariante la relación entre la albuminuria [22,9% vs 7,5%, OR 3,66 (IC95%, 1,83; 7,33),p=0,001] e insuficiencia renal crónica [41,3% vs 24,8%, OR 2,13 (IC 95%, 1,23;3,68),p=0,006] con la EAP. Son varios los estudios que han encontrado asociación entre filtrado glomerular estimado(FGe) reducido y EAP , siendo ésta asociación más intensa conforme mayor es la gravedad de la enfermedad arterial periférica<sup>157,158</sup>. Dos trabajos recientes muestran el papel predictor del ITB en la rapidez del deterioro de la función renal y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>159,160</sup>. En el estudio NHANES (1999-2004) se describe una prevalencia muy elevada de EAP en los pacientes con FGe reducido y albuminuria(A) en comparación con FGe reducido o albuminuria aislada (25,4%, 14,8% y 9,7% respectivamente, que persiste en el análisis multivariante [OR 2, 26,

(IC 95%, 1,30-3,94)] sugiriendo que la combinación de ambos (FGe reducido y A) sea un marcador de mayor gravedad o aterosclerosis más generalizada. En nuestro trabajo la prevalencia de ambas condiciones (IRC y A) en población con EAP fue del 8,2% vs 3,2% y [OR 2,74, IC 95% IC (0,95- 7,96), p=0,06](datos no publicados). En el análisis multivariante la albuminuria permanece como factor de riesgo independiente. Ocurre lo mismo en el estudio Hermex aunque en su caso la definición de albuminuria fue de ratio albúmina/creatinina  $\geq 22$  mg/g (varones) o  $\geq 31$  mg/g (mujeres) mientras que en nuestro caso fue para  $\geq 30$  mg/g. En una revisión de los datos de la población del NHANES, Wu describe que la albuminuria con independencia de la función renal, se asocia con EAP en no diabéticos mientras que en los diabéticos tenía mayor importancia la función renal<sup>161</sup>. Recientemente en el estudio MESA analizan prospectivamente en una cohorte de 6.814 personas de 45 a 84 años, libres de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio el papel de la albuminuria y la Cistatina C en población con ITB $<0,9$ <sup>162</sup>. Tras un seguimiento de 9,8 años encuentran que la albuminuria es el marcador de la función renal que mejor se asocia con la evolución del ITB tanto bajo como alto. Y ésta asociación es independiente de la diabetes y de otros factores de riesgo cardiovascular. La albuminuria es un marcador de disfunción endotelial generalizada, el cual es un factor de riesgo de aterosclerosis y EAP. Varios estudios han reportado que la albuminuria se asocia con la rigidez arterial y la calcificación arterial, lo que explicaría su asociación con ITB bajo y alto<sup>163,164</sup>. En nuestra población la albuminuria es más prevalente en varones y se asocia con hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular global. Es decir son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. El vínculo con la enfermedad arterial periférica es independiente de la diabetes, la función renal u otros factores de riesgo cardiovascular.

Dos asociaciones con la enfermedad arterial llaman la atención por su escaso abordaje en otras publicaciones. La primera de ellas es la relación con la fibrilación auricular(FA). En nuestro trabajo se observa en el análisis bivariante una intensa asociación que posteriormente no se conserva en el análisis multivariante. En el Women's Health Initiative Observational Study donde

siguieron a 93.676 mujeres posmenopáusicas durante 9,8 años describen una relación independiente de la EAP con la incidencia de Fibrilación Auricular [HR 1,57(1,37-1,72),  $p < 0,001$ ]<sup>165</sup>.

En el estudio MESA, la enfermedad arterial periférica se asoció con mayor incidencia de fibrilación auricular [OR 1,5, (IC95%, 1,1-2,0),  $p = 0,0041$ ] tanto para ITB bajo como alto y de forma independiente de la edad y género<sup>166</sup>. Y también ocurre al revés. La prevalencia de EAP es mayor en la población con fibrilación auricular. Violi et al, en 2.027 pacientes con fibrilación auricular no valvular describe una prevalencia del 21% y con peor perfil cardiovascular (CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-Vasc > 2 superior a los que tenían un ITB > 0,9)<sup>167</sup>. A pesar de que ambas entidades comparten algunos factores de riesgo y se asocian con niveles aumentados de mediadores de inflamación y plaquetarios de trombosis, su relación no está clara<sup>168,169,170</sup>.

La segunda, la insuficiencia cardiaca (IC). En la población de estudio la IC es una variable asociada con la EAP con independencia de la edad, género, factores de riesgo o enfermedad cardiovascular previa. En el Cardiovascular Health Study, siguieron durante 6 años a 5.888 participantes mayores de 65 años. En sujetos sin enfermedad cardiovascular previa, aquellos pacientes que tenían un ITB < 0,9 mostraron, en comparación con los que presentaban ITB > 0,9, mayor riesgo de Insuficiencia Cardiaca [RR 1,61(IC95%, 1,14-2,19)]<sup>171</sup>. Recientemente en el estudio ARIC, estudio observacional prospectivo que incluyó 15.792 participantes, de 45 a 64 años de edad seguidos una media de 17 años, los pacientes con ITB inferior a 1 comparado con los que tenían ITB > 1 presentaron un riesgo incrementado de Insuficiencia Cardiaca, de [HR 1,36 IC 95% (1,17-1,59)] para ITB de 0,91 a 1 y de [1,40 IC 95% (1,12-1,74)] para ITB < 0,9. Todo ello después de ajustar por factores de riesgo tradicionales, enfermedad coronaria previa y enfermedad carotídea subclínica<sup>172</sup>. Un ITB reducido se ha demostrado asociado a morbimortalidad cardiovascular. Y en el caso de la insuficiencia cardiaca, un ITB bajo puede indicar rigidez vascular que se verá reflejado, por ejemplo, en la presión de pulso y también disfunción aterosclerótica microvascular que puede contribuir a la patogénesis de la ICC aún en ausencia de aparente isquemia coronaria.

Sorprende que en nuestra población al contrario que en la práctica totalidad de trabajos, ni el tabaco ni la diabetes muestren asociación con la EAP aunque

ambos factores de riesgo están mucho más presentes en los pacientes con EAP. En ambos casos, probablemente el tamaño muestral condiciona los resultados y quizá en el caso del tabaco la sobrerrepresentación del género femenino (10,3% vs 27,4%).

## **ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA SINTOMATICA Y ASINTOMÁTICA**

Un resultado alarmante es el notable infradiagnóstico de ésta patología en nuestro ámbito. Al inicio del estudio únicamente el 2,7% de la población estaba diagnosticado lo que corresponde al 22,22% de los pacientes con EAP, es decir un 78% no está diagnosticado a pesar de que el 46% presentaba síntomas. De los no diagnosticados más del 60% eran mujeres, lo que sugiere que infraestimamos la posibilidad de EAP en el género femenino ( $p = 0,03$ ). No encontramos diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados y no diagnosticados en cuanto a variables clínicas, factores de riesgo o enfermedad cardiovascular pero si destacamos que la enfermedad cardiovascular es mucho mas prevalente en los pacientes diagnosticados lo que sugiere que el diagnóstico de EAP probablemente se hace “a posteriori” al evento cardiovascular en otro territorio. Argyrou<sup>173</sup> en un estudio desarrollado en atención primaria en Grecia objetiva un porcentaje de no diagnóstico del 91,3 % y en el estudio ARTPER alcanzaba el 80,7%. En éste trabajo el infradiagnóstico se asociaba con la edad (mayores de 60 y 70 años), tabaquismo, cardiopatía isquémica e ITB menor de 0,7)<sup>174</sup>.

McLafferty et al, analizó los factores que podrían afectar al diagnóstico de EAP a través de un cuestionario postal anónimo procedente de 130 especialistas en Medicina Interna, en Illinois(Estados Unidos). Describe que los médicos realizaban una historia cardiológica en el 92% de los pacientes y obtenían datos de diabetes, enfermedad pulmonar, ictus o tabaquismo en más del 80% de los mismos. Auscultaban el corazón y los pulmones en más del 95% de las ocasiones. Por el contrario solo en el 37% se preguntaba por la posibilidad de claudicación intermitente y los pulsos se exploraban en menos del 60% de los pacientes<sup>175</sup>. Concluye que la anamnesis y exploración vascular periférica no se realizan con la misma frecuencia ni regularidad que otros exámenes cardiovasculares. Desconocemos cómo es ésta situación en nuestro ámbito pero si conviene

destacar que el 92% de los participantes (48 de 52) cuyos datos de la visita final fueron obtenidos por revisión de historia clínica no disponían de medición del índice tobillo-brazo.

La prevalencia de EAP, sintomática y asintomática ha sido revisada en varios estudios<sup>24, 27, 28, 74, 84, 85,93</sup>. El 58,7% de los pacientes con EAP no presentaba síntomas, lo que concuerda con el 55% del estudio PARTNERS<sup>72</sup> o el 58,1% del getABI<sup>28</sup>. Comparando las características clínicas entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos destacan tanto en el análisis bivariante como en el multivariante, el tabaquismo y la albuminuria (mayor en sintomáticos). La enfermedad cardiovascular es notablemente más prevalente en el grupo sintomático pero no alcanza significación estadística. A “grosso modo” se puede concluir que el riesgo o el perfil de riesgo de los pacientes sintomáticos y asintomáticos es muy semejante, lo que coincide con otros trabajos<sup>85,86</sup>

Este resultado resaltaría la importancia y necesidad del screening de la población de riesgo con la medición del índice tobillo-brazo, tanto para incrementar la identificación temprana o precoz de aquellas personas de riesgo moderado-intermedio como para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. El ITB aporta información sobre el riesgo cardiovascular de forma independiente de los factores de riesgo tradicionales y también cuando se combina con ellos<sup>176</sup>.

Los mayores beneficios en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica en cuanto a la extremidad se han conseguido con el abandono del hábito tabáquico y el ejercicio físico<sup>177,178</sup>. En cuanto al riesgo cardiovascular el tratamiento y los objetivos de control son idénticos al de los pacientes con aterosclerosis donde se trata de modificar y controlar los factores de riesgo: Presión arterial <140/90 mmHg, hemoglobina glicosilada <7% (en diabéticos), Colesterol-LDL menor de 70 mg/dl y antiagregación<sup>51,67,69,179,180,181</sup>. No encontramos diferencias en el grado de control de la hipertensión arterial o la hemoglobina glicosilada pero si el hábito tabáquico, el control de lípidos o la terapia antiagregante. Estos resultados son concordantes con otros estudios donde describen infratratamiento en los pacientes con EAP en comparación con otras patologías cardiovasculares<sup>167,172,182</sup>. Hirsch en el estudio PARTNERS encuentra cifras de antiagregación similares a la nuestras (54% versus 71% , $p < 0,001$ )



comparando pacientes con EAP solo versus enfermedad cardiovascular (sin EAP)<sup>72</sup> y también Subherwal et al, describen menor indicación de antiagregación (53% vs 66%) y estatinas (40% vs 52%) en pacientes con EAP en comparación con pacientes con cardiopatía isquémica<sup>183</sup>.

En relación con el grado de control de factores de riesgo, Cacoub en el estudio REACH describe peor control de lípidos, presión arterial y tabaquismo en pacientes con EAP en comparación con pacientes con cardiopatía isquémica o ictus.<sup>184</sup>. Estos resultados subóptimos también son descritos por Mukherjee en una pequeña muestra(66) de pacientes intervenidos de patología arterial a los 6 meses del alta hospitalaria: el 22,7% de ellos seguía fumando, el 77,2% recibía antiagregantes y únicamente el 50% estatinas<sup>185</sup>. Un reciente trabajo de Armstrong obtiene significativas reducciones en la incidencia de eventos cardiovasculares, amputaciones o cirugía de extremidades inferiores y mortalidad en aquellos pacientes que se adecuaron a las indicaciones de la guías clínicas<sup>186</sup>.

## **MORBIMORTALIDAD**

Tras una media de seguimiento de 41,96 meses se produjeron 40 eventos cardiovasculares no mortales en 37 personas, obtenidos de informes hospitalarios con la salvedad de la EAP. Los seis nuevos casos de enfermedad arterial periférica fueron diagnosticados por la medición del ITB en la revisión en el centro de salud, no disponiendo del mismo en 48 pacientes. Asimismo hubo 43 exitus, en su mayoría por causas oncológicas (32,5%) seguidas de cardiovasculares (23,2%).

La enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo durante el seguimiento mantuvieron o aumentaron sus cifras de prevalencia con la excepción de la función renal y la insuficiencia renal crónica. Las características clínicas de los pacientes fallecidos en comparación con la muestra general, con un filtrado glomerular estimado significativamente más reducido (63,37(19,6) vs 75,3(17,7) ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>, p<0,001) junto con la elevada prevalencia de IRC (48,8% vs 18,8%, p<0,001), pueden justificar que estos parámetros, sorprendentemente, hayan mejorado en la visita final.

Los eventos cardiovasculares no mortales en el análisis bivalente fueron más

frecuentes en varones y se relacionaban con la edad, la presencia de hipertensión arterial y diabetes. En el análisis multivariante se mantuvo la edad y la hipertensión arterial y se observó un papel protector por parte del género femenino. Probablemente el breve tiempo de seguimiento y el número de eventos, justifican el papel no relevante de otros factores de riesgo como la diabetes, el tabaquismo o la existencia de enfermedad cardiovascular previa, entre otros.

En el presente estudio, se observa una relación directa entre enfermedad arterial periférica y la mortalidad. Varios estudios han descrito una relación entre el ITB y la morbimortalidad e incluso una relación “dosis-dependiente” en la que descensos de 0,15 ya se asocian con un significativo aumento de riesgo de eventos.<sup>187</sup> Head en una revisión sistemática de 11 estudios que incluyeron 44.590 sujetos de 6 países, encontró una asociación con alto grado de consistencia, de ITB<0,9 con riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas [RR 1,60 (IC 95%,1,32-1,95)], mortalidad cardiovascular [RR 1,96, (IC95%, 1,46-2,64)], enfermedad coronaria [RR 1,454 (IC95%, 1,08-1,93)] e ictus [1,35 (IC 95%, 1,10-1,65)] después de ajustar por edad y factores de riesgo<sup>188</sup>. Alahdab en una revisión sistemática más reciente describe cifras incluso más elevadas de asociación entre ITB<0,9 y mortalidad total y cardiovascular [ HR 2,99 (IC 95%, 2,16-4,12)] y [HR 2,35 (IC 95%, 1,91-2,89)] respectivamente.<sup>189</sup>

En nuestro trabajo, la EAP se asocia junto con la edad, con la mortalidad global en varones no así en mujeres donde solo permanece la edad. No se relaciona con la enfermedad cardiovascular pues aunque resulta significativa estadísticamente en el análisis bivariante no se mantiene en el multivariante donde si permanece la edad, el sexo masculino y la insuficiencia cardiaca. En el seguimiento del estudio NHANES, la enfermedad arterial periférica también se asoció con la mortalidad total aunque sin diferencias de género<sup>190</sup>. Probablemente, al igual que ocurría con los eventos no mortales, el pequeño número de eventos en nuestro estudio, condiciona los resultados finales.

Este trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar el tamaño muestral fue adecuado para estimar la prevalencia de EAP pero probablemente insuficiente a la hora de analizar la ocurrencia de eventos cardiovasculares lo que ha dificultado la comparación entre los pacientes con enfermedad arterial periférica y otras

patologías cardiovasculares. En segundo lugar, aunque no hay diferencias significativas con la población del Área Sanitaria de Oviedo existe una sobrerrepresentación del género femenino lo que, posiblemente, infraestima la prevalencia y gravedad de la EAP. En tercer lugar, las pérdidas en el seguimiento impiden contabilizar de forma real la incidencia de EAP puesto que la medición del índice tobillo brazo no se realizó en sus centros de salud y finalmente, en cuarto lugar, el tiempo de seguimiento quizá no haya sido el suficiente como para obtener un número elevado de eventos.

## **8.-CONCLUSIONES**

1. Este es el primer estudio epidemiológico poblacional sobre prevalencia y características de la enfermedad arterial periférica realizado en la Comunidad Autónoma de Asturias.
2. La prevalencia de enfermedad arterial periférica en población de edad igual o mayor a 50 años, en el concejo de Oviedo, es del 12,32%.
3. En población de mayor riesgo, (población de edad  $\geq$  65 años o  $>$  50 años que además son diabéticos o fumadores), la prevalencia de enfermedad arterial periférica alcanza al 16,9%.
4. El cuestionario de Edimburgo no se ha mostrado útil para la detección de enfermedad arterial periférica, aunque la presencia de claudicación intermitente o de alteraciones en la exploración de los pulsos se asocia con mayores probabilidades de presentar enfermedad arterial periférica.
5. Dos de cada tres pacientes con enfermedad arterial periférica, no están diagnosticados, predominando el infradiagnóstico, en las mujeres.
6. El 58,7% de los pacientes con enfermedad arterial periférica no presenta síntomas pero su perfil y riesgo cardiovascular es similar al de los pacientes sintomáticos.
7. La edad, la albuminuria y la insuficiencia cardiaca se asociaron de forma independiente con la enfermedad arterial periférica.

8. Destaca una relación muy estrecha entre la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cardiovascular. El 20,6% de los pacientes con enfermedad arterial periférica tenía afectación de otro territorio cardiovascular y viceversa, uno de cada cuatro pacientes (26,5%) con patología cardiovascular (coronaria o cerebral) presentaba enfermedad arterial periférica.

9. En el seguimiento de la cohorte se observa un incremento significativo de la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes e hiperlipemia así como de la enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad cardiovascular global.

10. Cuando se compara la población con enfermedad arterial periférica con la que presenta enfermedad cardiovascular en otra localización, se advierte un grado de control más deficiente en lo relativo al hábito tabáquico y al metabolismo lipídico.

11. En relación con la terapéutica, la prescripción de fármacos antiagregantes fue inferior en los pacientes con enfermedad arterial periférica que en los que presentaban cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular en otro territorio.

12. A lo largo de 41,9 meses de seguimiento se produjeron 40 eventos cardiovasculares no mortales (7,8%). Tras el ajuste para otros factores de riesgo se verificó una asociación significativa, con la edad, el género masculino y la hipertensión arterial.

13. La enfermedad arterial periférica junto con la edad, son las variables independientes asociadas con la mortalidad en varones, no así en mujeres donde únicamente permanece la edad.

14. La enfermedad arterial periférica es una entidad frecuente, grave y en muchas ocasiones no diagnosticada. Sería necesario incorporar los procedimientos de detección de dicha enfermedad con intensidad similar a la que se realiza con la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular.

## **9.-ANEXOS**



**ANEXO 1. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.**

**Fecha cumplimentación** \_\_\_\_\_ **Médico:** \_\_\_\_\_ **VISITA Nº** \_\_\_\_\_

Nº Paciente: _____	Iniciales: _____	F. Nacim: / /	Sexo: ♀ <input type="checkbox"/>	♂ <input type="checkbox"/>
<b>Dirección</b> _____	<b>DP</b> _____	<b>Teléfono</b> _____		

**A. Personales**

**Fact. Riesgo Cardiovascular**

**Enf. Cardiovascular**

Tabaquismo: No fumador   
Ex fumador

Actual: \_\_\_\_\_ paquetes /año

Hipercolesterolemia

.Hipercolester.   
.Hipertriglic.

Obesidad

Diabetes

HTA

Muerte súbita (♂ < 55 ♀ < 65)

C. Isquémica  Angor  IAM

HVI

ACV

ICC

Año Diagnóstico \_\_\_\_\_

Año Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Insuficiencia renal

Intervención Fecha

Diagnosticado de EAP? SI  NO  Fecha: \_\_\_\_\_ si no   \_\_\_\_\_

“ An. Aorta Abd. SI  NO  Fecha: \_\_\_\_\_ si no   \_\_\_\_\_

Tamaño \_\_\_\_\_ cms

Exploración Peso (kg): \_\_\_\_\_ Talla (mts): \_\_\_\_\_

**P. Arterial.** PAS   
(mmHG) PAD

Frecuencia Cardiaca:

Soplo Abdominal  si  no

Soplo Femoral  si  no

**Palpación** (marcar si presente)

<b>Pulso</b>	<b>Derecho</b>	<b>Izquierdo</b>
Femoral		
Poplíteo		
Tibial posterior		
Pedio		

**Índice Tobillo / Brazo**

Presión Arterial	Brazo Dcho	Pedio Dcho	Tibial Dcho	Brazo Izqdo	Pedio Izqdo	Tibial Izqdo
ÍTB						

**ANALÍTICA**

**HEMOGRAMA**

.Hematocrito \_\_\_\_\_ %

Hemoglobina \_\_\_\_\_

.VCM \_\_\_\_\_

**BIOQUÍMICA**

.Glucemia (mg/dl)

Fibrinógeno (mg/dl)

.Creatinina (mg/dl)

Lipoproteína A

.Col. Total(mg/dl)

HBA1c(%)

.LDL-Colesterol (mg/dl)

Homocisteína

.HDL-Colesterol (mg/dl)

PCR

.Triglicéridos (mg/dl)

Índice albúmina-creatinina

**EKG**      Normal   
              Fibrilación Auricular   
              HVI

**Polimorfismos**      ATG   
                              ECA   
                              AT<sub>1</sub>

## TRATAMIENTO

### Antihipertensivo

-Diuréticos

-Betabloqueantes

-Calcioantagonistas

### Antiagregantes/anticoagulantes

-IECAS

-ARA-II

-Alfabloqueantes

-Central

### Antidiabéticos

-ADOs

-Insulina

-Sintrom

-AAS

-Clopidogrel

-Ticlopidina

-Dipiridamol

### Hipolipemiantes

-Fibratos

-Estatinas

Otras enfermedades no cardiovasculares relevantes.

## **Cuestionario de Edimburgo de Claudicación Intermitente.**

1.-Siente dolor o molestia en su(s) pierna(s) cuando camina?

- SI
- NO
- Incapacitado para andar.

Si ha contestado "SI" a la primera pregunta, por favor contesta las siguientes preguntas, en caso contrario no siga.

2.-¿Alguna vez comienza el dolor cuando está de pie o sentado?

- SI
- NO
- Incapacitado para andar.

3.-¿Le aparece cuando camina cuesta arriba o de prisa?

- SI
- NO
- Incapacitado para andar.

4.-¿Le aparece cuando camina a paso normal o en llano?

- SI
- NO
- Incapacitado para andar.

5.-¿Qué sucede si se para?

- .Habitualmente el dolor continúa durante mas de 10 minutos
- .Habitualmente desaparece en 10 minutos o menos

6.-Dónde aparece el dolor o molestia?

Señale en el dibujo donde aparece el dolor o la molestia

La definición de caso positivo requiere las siguientes respuestas : SI en 1;No en 2;Si en 3 y Habitualmente desaparece en 10 minutos o menos en 5 .Para establecer el grado se basa en la respuesta a la pregunta 4: puede ser grado 1 si responde NO o grado 2 cuando la respuesta es SI.

Si estos criterios se cumplen, el dolor en la pantorrilla, al margen de que también aparezca en otras zonas es indicativo de claudicación definitiva. El diagnóstico de claudicación atípica se hace cuando el dolor afecta a muslo o nalga en ausencia de algún dolor en la pantorrilla. No debe considerarse claudicación si el dolor se localiza primariamente o se irradia a tendones, pies, espinillas o articulaciones ,en ausencia de algún dolor en pantorrilla.



## ANEXO 2.HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

El **Dr. S. Tranche** del Centro de Salud de El Cristo está llevando a cabo un estudio epidemiológico sobre la prevalencia de la arteriopatía periférica en la localidad de Oviedo y en el que está previsto que participen más de 600 personas. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Asturias y será realizado bajos los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Las enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas son la primera causa de muerte desde hace más de 25 años, manteniéndose este patrón desde 1.995. Casi uno de cada cuatro personas fallecieron ese año en nuestro país por estas enfermedades y esa tendencia se sigue manteniendo en la actualidad. La arteriosclerosis no sólo se manifiesta a nivel del corazón y el cerebro sino que también puede afectar a las arterias de las extremidades inferiores dando lugar a lo que se conoce como enfermedad arterial periférica (popularmente, problemas de circulación) produciendo una obstrucción al flujo sanguíneo en las arterias y que se manifiesta por dolor en las piernas en relación con el ejercicio y que conforme va progresando produce una incapacidad creciente pudiendo dar lugar a la aparición de úlceras en las piernas e incluso obligar a la amputación parcial de las mismas.

**No son aún bien conocidos los aspectos epidemiológicos de la enfermedad arterial periférica y en la actualidad se considera que se trata de un enfermedad infradiagnosticada y que por esta razón, su diagnóstico se produce con mucho retraso.**

Los factores de riesgo de la enfermedad periférica en general son los mismos que para las enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la obesidad y los relacionados con el estilo de vida como el consumo de tabaco ,el sedentarismo..etc.

El objetivo de este estudio es analizar la importancia que tienen estos factores de riesgo cardiovascular y la presencia o ausencia de enfermedad arterial periférica, en un determinado número de personas entre las que ha sido seleccionado y por este motivo nos dirigimos a Usted para invitarle a participar en el mismo.

Si decide Usted participar en este estudio tendrá que acudir al Centro de Salud de El Cristo para realizar entre una y tres visitas. Se le realizará una exploración física completa, un electrocardiograma y una analítica de sangre al año, siendo la duración del estudio de tres años.

Los riesgos que para usted tiene participar en este estudio son los derivados de la realización de una extracción de sangre en la que puede experimentar cierto malestar o puede aparecer algún hematoma e incluso en muy raras ocasiones, una infección.

Si usted decide participar en el estudio su seguimiento ayudará no sólo a conocer la frecuencia de enfermedad arterial periférica en nuestra población y la

importancia de los factores de riesgo cardiovascular asociados, sino que, además, podrá derivarse un beneficio para usted ya que recibirá un informe con los resultados de su exploración y en caso de detectarse alguna anomalía podrá comunicarlo a su médico de familia para establecer aquellas medidas preventivas y curativas que sean oportunas.

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico del estudio. Su participación es voluntaria. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándose a su médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. Su médico del estudio también podrá retirarle del estudio si así lo creyera conveniente, también por no acudir a las visitas previstas.

Si decide no participar, no habrá ninguna consecuencia para la atención sanitaria o cuidados que usted precise.

Vd comprende y consiente que:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio podrá ser preciso que las autoridades sanitaria y/o representantes del Comité Ético de Investigación Clínica tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo :edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento puede dirigirse a :

Dr. S. Tranche Iparraguirre  
Centro de salud El Cristo  
C/ A. Flórez Estrada nº 23.Oviedo 33006  
Tfno.985271911

Se le entregará copia de ésta información y del consentimiento firmado y fechado.

## CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

### Prevalencia de Arteriopatía Periférica en Oviedo

Yo, (Nombre y apellidos):

.....

He leído ésta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.(nombre y apellidos)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1.Cuando quiera

2.Sin tener que dar explicaciones.

3.Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha.....

Firma del Investigador.....

Fecha.....

Firma del Investigador.....

\_\_\_\_\_



---

## **10.-Bibliografía**

- 
- <sup>1</sup> GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global and regional and national age-sex specific all cause and cause –specific mortality for 240 causes of death, 1990.2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
- <sup>2</sup> Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis,2012.
- <sup>3</sup> Murray CJL, Lopez AL, Mathers CD , Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 36 *World Health Organization*,2001.
- <sup>4</sup> Fowkes GR, Rudan D, Aboyans V, McDermott, Norman PE, Sampson UKA et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382 (9901): 1329-1340.
- <sup>5</sup> Marrett E, DiBonaventuraMd, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11:175.
- <sup>6</sup> Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1852-66.
- <sup>7</sup> Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355-74
- <sup>8</sup> Viles-González JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004; 25:1197-207.
- <sup>9</sup> Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(2):184-195.
- <sup>10</sup> Lozano-Vilardell P, Manuel-Rimbau E, Torreguitart-Mirada N, Vera-Artazcoz A, Riera-Vázquez R. Enfermedad arterial oclusiva de las extremidades. Fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Anales de Cirugía Vascul* 2009; 23(Extraord 1):6-11.

- 
- <sup>11</sup> Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta*. 1954; 21(5-6): 499-533.
- <sup>12</sup> Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113:e463-654.
- <sup>13</sup> McDermott MM. Peripheral arterial disease: Epidemiology and drug therapy. *Am J Geriatric Cardiol* 2002; 11(4): 258-266.
- <sup>14</sup> Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg*. 1999; 12(2): 123-37.
- <sup>15</sup> O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 1991; 78: 861-3.
- <sup>16</sup> Bloor K. Natural history of atherosclerosis of the lower extremities. *Ann Coll Surg* 1996; 28: 36-51.
- <sup>17</sup> Nicoloff AD, Taylor LM Jr, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, et al. Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study Investigators. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2002; 35:38-46; discussion 46.
- <sup>18</sup> Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1172-81.
- <sup>19</sup> Walsh DB, Gilbertson JJ, Zwolak RM, Besso S, Edelman GC, Schneider JR et al. The natural history of superficial femoral artery stenoses. *J Vasc Surg*. 1991; 14: 299-304.

- 
- <sup>20</sup> Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM Jr, Graham LM, Lindenauer SM, et al. Intermittent claudication: current results of non operative management. *Arch Surg* 1984; 119: 4306.
- <sup>21</sup> Jonason T, Ringqvist I. Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand* 1985; 218: 2733.
- <sup>22</sup> Rosenbloom MS, Flaningam DP, Schler JJ. Risk factors affecting the natural history of intermittent claudication. *Arch Surg* 1988; 123: 8679.
- <sup>23</sup> Dormandy J, Murray GD. The fate of claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3.
- <sup>24</sup> Blanes-Mompó JI, Plaza-Martínez A, Zaragoza-García, JM, Gallego-Torromé, LM, Ortiz-Monzón E. Historia natural de la patología aterosclerótica oclusiva del sector femoropoplíteo distal. Evolución natural de la claudicación intermitente. *Angiología* 2003;55(Sup 1):S20-S37
- <sup>25</sup> Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-6.
- <sup>26</sup> Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*.1990; 82:1925-1931.
- <sup>27</sup> Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch HJ, Burghaus I, et al; getABI Study Group. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(6): 546-54.
- <sup>28</sup> Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, 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(21): 2053-61.
- <sup>29</sup> Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*.2008; 300(2): 197-208.
- <sup>30</sup> McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med*. 1998; 158(12): 1357-64.

- 
- <sup>31</sup> Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992; 74(3): 169–171.
- <sup>32</sup> Lundin M, Wiksten JP, Perakyla T, et al. Distal pulse palpation: is it reliable? *World J Surg*. 1999; 23:252-255.
- <sup>33</sup> Farkouh ME, Oddone EZ, Simel DL; US Canadian Research Group on the Clinical Examination. Clinical examination for peripheral vascular disease: observer variability. *J Gen Intern Med*. 1994; 9(suppl2): 28.
- <sup>34</sup> Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med*. 1968; 278:264-265.
- <sup>35</sup> Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*. 2006; 295(5): 536-46.
- <sup>36</sup> Armstrong DWJ, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol* 2010; 26(10): e346-e350.
- <sup>37</sup> Stoffers HE, Kester AD, Saiser V, et al. Diagnostic value of signs and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease seen in general practice: a multivariable approach. *Med Decis Making*. 1997; 17:61-70.
- <sup>38</sup> Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(24): 2890-909.
- <sup>39</sup> Hiatt WR. Medical Treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344 (21): 1608-1621.
- <sup>40</sup> Mohler ER 3rd. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2306-14.
- <sup>41</sup> Smith FB, Lee AJ, Price JF, van Wijk MC, Fowkes FG. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg*. 2003; 38(6): 1323-30.
- <sup>42</sup> Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 1995; 91:1472-1479.

- 
- <sup>43</sup> Bird CE1, Criqui MH, Froncek A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med.* 1999; 4(1): 15-21.
- <sup>44</sup> Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle Brachial Pressure Index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 833–841.
- <sup>45</sup> Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 18(1): 25-9.
- <sup>46</sup> Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med.* 2007; 12:105–112.
- <sup>47</sup> Endres HG, Hucke C, Holland-Letz T, Trampisch H. A new efficient trial design for assessing reliability of ankle-brachial index measures by three different observer groups. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006; 6:33.
- <sup>48</sup> Comas A, Rodríguez L, Esteban A, González-Nuevo P, Álvarez M, García-Cañedo R, et al. Fiabilidad del índice tobillo-brazo para el estudio de la arteriopatía crónica de los miembros inferiores en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22:100-104.
- <sup>49</sup> Xu D, Li J, Zou L, Xu Y, Hu D, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vascular Medicine* 2010; 15(5): 361–369.
- <sup>50</sup> Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2013; 29(4): 492-8.
- <sup>51</sup> Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet J, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32(22):2851-906.
- <sup>52</sup> Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Senger CA, Soh CB, Whitlock EP. Rockville (The Ankle Brachial Index for Peripheral Artery Disease Screening and Cardiovascular Disease Prediction in Asymptomatic Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence

---

Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Sep. Report No.: 12-05162-EF-1.

<sup>53</sup> Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, Vicente I, González-Alegre T, Mostaza JM. Differences in the ankle-brachial index in the general population after 4 years of follow-up. *Vasa* 2013; 42: 112 – 119

<sup>54</sup> Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors or progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*.2006; 113(22): 2623 –9.

<sup>55</sup> Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC, Muluk VS, Kelley ME, Muluk SC. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg* 2001; 34: 962 – 970.

<sup>56</sup> Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996; 94(11): 3026-49.

<sup>57</sup> Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015; 116:1509-1526.

<sup>58</sup> Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1999; 19:538–545.

<sup>59</sup> Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, Masaki KH, Ross GW, Curb JD. Ankle/brachial blood pressure in men>70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*.2000; 86:280–284.

<sup>60</sup> Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*.2004; 110: 3075–3080.

<sup>61</sup> Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1939–1942.

<sup>62</sup> 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: 733–739.

<sup>63</sup> Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1506–1512.

<sup>64</sup> Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(2): 197-208.

<sup>65</sup> Sahli D, Eliasson B, Svensson M, Blohmé G, Eliasson M, Samuelsson P, et al. Assessment of toe blood pressure is an effective screening method to identify diabetes patients with lower extremity arterial disease. *Angiology*. 2004; 55:641-51.

<sup>66</sup> Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(10): 1101–1109.

<sup>67</sup> Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK 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(19): 2020-45.

<sup>68</sup> Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159(5):342-8.

<sup>69</sup> Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015; 61(Suppl 3): 2S-41S.

<sup>70</sup> Andras A, Ferket B. Screening for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7; 4.



---

<sup>71</sup> Rooke TW. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(14): 1555-70.

<sup>72</sup> Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in Primary Care. *JAMA* 2001; 286:1317-1324.

<sup>73</sup> Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10:115-28.

<sup>74</sup> Hiramoto JS1, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(2): e000651.

<sup>75</sup> Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med.* 2007; 32(4): 328-33.

<sup>76</sup> 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.

<sup>77</sup> Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004; 110(6): 738-43.

<sup>78</sup> Zheng ZJ, Rosamond WD, Chambless LE, Nieto FJ, Barnes RW, et al ARIC Investigators. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med.* 2005; 29(5 Suppl 1): 42-9.

<sup>79</sup> Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(1): 41-9.

<sup>80</sup> Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38(3): 305-11.

- 
- <sup>81</sup> Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol.* 2009; 28(1): 20-5.
- <sup>82</sup> Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al; PERART /ARTPER study group. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010; 10:38.
- <sup>83</sup> Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382 (9901): 1329-40.
- <sup>84</sup> Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(6): 704-11.
- <sup>85</sup> Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996; 25(6): 1172-81.
- <sup>86</sup> Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(7): 666-72.
- <sup>87</sup> Merino J, Planas A, Elosua R, de Moner A, Gasol A, Contreras C, et al. Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World J Surg.* 2010; 34(8): 1975-9.
- <sup>88</sup> Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993; 88:837-845.
- <sup>89</sup> Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96:44-49.
- <sup>90</sup> Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2934-2938.

---

<sup>91</sup> Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1190–1197.

<sup>92</sup> Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012; 308:1660–1667.

<sup>93</sup> Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vas Surg* 2014; 60:1565-71.

<sup>94</sup> 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; 135:331–340.

<sup>95</sup> DaSilva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweiger W. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease and subsequent mortality. *J Chron Dis* 1979; 32:797-803.

<sup>96</sup> Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 894-9.

<sup>97</sup> Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001; 24:1433–1437.

<sup>98</sup> 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; 285:2481–2485.

<sup>99</sup> Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48:312–314.

---

<sup>100</sup> Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006; 114:1914–1922.

<sup>101</sup> O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2838–2847.

<sup>102</sup> Jager A, Kostense PJ, Ruhé HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM et al. Albuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617-624.

<sup>103</sup> Marín R, Díaz Corte C, Cosío J, Rodríguez E, Barreiro A, Estevan JE et al. Estenosis de arteria renal no sospechada en pacientes con arteriopatía periférica: prevalencia, significado clínico y factores de riesgo asociados. *Nefrología*, 1997; 17: 62-71.

<sup>104</sup> Meijier 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.

<sup>105</sup> DaSilva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweiger W. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease and subsequent mortality. *J Chron Dis* 1979; 32:797-803.

<sup>106</sup> Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 11; 295(2): 180-9.

<sup>107</sup> Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997; 2(3): 221-6.

<sup>108</sup> Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, Kiyama M; CIRCS investigators. Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(12): 1283-9.

<sup>109</sup> Caicoya Gómez-Morán M, Corrales Canel C, Lasheras Mayo C, Cuello Rocas R, Rodríguez Álvarez T. The association between a cerebrovascular accident and

---

peripheral arterial disease: a case-control study in Asturias, Spain. *Rev Clin Esp.* 1995;195(12):830-5.

<sup>110</sup> Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet* 2013; 382:1312-1313.

<sup>111</sup> Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and Regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 World Regions, 1990 to 2010. *Glob Heart.* 2014; 9(1): 145-158.e2

<sup>112</sup> Análisis de situación de Salud Cardiovascular en Asturias. Marzo 2014. Resúmenes ejecutivos. Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.

<sup>113</sup> Mortalidad 2013. Ranking de principales causas de muerte por edad, sexo y área. Inforsan datos febrero 2015 Inforsan. Sección de Información Sanitaria. Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas. Dirección General de Salud Pública Consejería de Sanidad.

<sup>114</sup> OECD. Stat. Health Care Quality Indicators [Internet]. Consultado 2 de junio de 2.015. Disponible en <http://stats.oecd.org/>

<sup>115</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on: Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.

<sup>116</sup> Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:583-589.

<sup>117</sup> Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20:2:384-392

<sup>118</sup> Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl TR, 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.

<sup>119</sup> Reed JF, Eid S, Edris B, Sumner AD. Prevalence of peripheral artery disease varies significantly depending upon the method of calculating ankle brachial index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3): 377-81.

---

<sup>120</sup> Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H et al. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2010;171:368-376.

<sup>121</sup> Baena Diez JM, del Val García JL, Tomas Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Penacoba R, González Tejón I: Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005, 58(4): 367-73.

<sup>122</sup> Collins TC, Suarez Almanzor M, Busch RL, Petersen NJ. Gender and peripheral arterial disease. *JABFM* 2006; 19(2): 132-139.

<sup>123</sup> Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-Specific Risk Factors for Peripheral Artery Disease in a Voluntary Screening Population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000651.

<sup>124</sup> Carvounis CP, Nikas N. Prevalence of peripheral arterial disease in subjects at moderate cardiovascular risk: Greek results of the PANDORA study. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55:294-304.

<sup>125</sup> American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3333-3341.

<sup>126</sup> Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*. 1992; 15(9): 1141-55.

<sup>127</sup> Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.

<sup>128</sup> Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Circulation* 1995; 91:1472-1479.

<sup>129</sup> Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: A comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English Community. *Diabet Med* 1992; 9(8): 710-715.

<sup>130</sup> Lange S, Diehm C, Darius H, Allenberg JR, Pittrow D et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:566-573.

- 
- <sup>131</sup> Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B et al. Risk factors of peripheral arterial and relationship between low ankle-brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Circ J* 2007; 71: 377-381.
- <sup>132</sup> Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A et al. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005;22(10):1310-4.
- <sup>133</sup> Fernández Galante I, González Sarmiento E, Zurro Hernández J. Estudio de la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante la medida del índice tobillo/brazo. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(10):538-43.
- <sup>134</sup> Manzano L, García-Díaz JD, Gómez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(7):662-70.
- <sup>135</sup> Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):63-70.
- <sup>136</sup> Mostaza JM, Manzano L, Suarez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et l. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. *Med Clin (Barc)* 2008; 13 (15): 561-5.
- <sup>137</sup> Criqui MH, Froneck A, Klauber MR, Barret-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71(3): 516-522.
- <sup>138</sup> Lundin, M, Wiksten JP, Peräkylä T, Lindfors O, Savolainen H, Skyttä J, et al. Distal Pulse Palpation: Is It Reliable? *World J. Surg.* 199; 23: 252–255.
- <sup>139</sup> Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981; 34:261-9.
- <sup>140</sup> Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Büller HR, Peters RJ, et al. Symptomatic peripheral arterial disease: the value of a validated questionnaire and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract.* 2006; 56(533): 932-7.

- 
- <sup>141</sup> Félix Redondo FJ , Fernández Berge D, Grauc M<sup>a</sup>, Baena Diez JM, Mostaza JM y Vila J. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad arterial periférica en la población general del estudio Hermex. *Rev. Esp Cardiol.* 2012; 65(8): 726–733.
- <sup>142</sup> Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: A review. *Vasc Med* 2013; 18(2): 95-111.
- <sup>143</sup> 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(6):1185-91.
- <sup>144</sup> Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012; 308:1660–1667.
- <sup>145</sup> Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Semin Vasc Surg.*2014; 27(3-4): 148-51.
- <sup>146</sup> Batalla Celorio A, Rodríguez Reguero J, Iglesias Cubero G, Hevia Nava S, Braga Fernández S, Fernández Bustillo E, Cortina Llosa A. La lipoproteína (a) es predictora de severidad angiográfica en varones menores de 50 años con inicio clínico de enfermedad. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53(8): 1047-51.
- <sup>147</sup> Danesh J, Collin R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary hearth disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
- <sup>148</sup> Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, et al. Lipoprotein (a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:3058–3065.
- <sup>149</sup> Ye Z1, Ali Z, Klee GG, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Associations of candidate biomarkers of vascular disease with the ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Am J Hypertens.* 2013; 26(4): 495-502.
- <sup>150</sup> Hopewell JC, Clarke R, Parish S, Armitage J, Lathrop M, Hager J et al. Lipoprotein (a) genetic variants associated with coronary and peripheral vascular disease but



---

not with stroke risk in the Heart Protection Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 68-73

<sup>151</sup> Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(6): 1190-7.

<sup>152</sup> 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; 285:2481–2485.

<sup>153</sup> Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífkov R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241(2):507-32.

<sup>154</sup> O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation*. 2004; 109:320–323.

<sup>155</sup> Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006; 114(8):1914–1922.

<sup>156</sup> Lacroix Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constans J, et al. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2013; 58:966-71.

<sup>157</sup> Yamasaki S, Izawa A, Koshikawa M, Saigusa T, Ebisawa S, Miura T et al. Association between estimated glomerular filtration rate and peripheral arterial disease. *J Cardiol*. 2015 Apr 13. pii: S0914-5087(15)00038-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.01.011(en prensa)

<sup>158</sup> Duncan K, Aronow WS, Babu S. Prevalence of moderate or severe chronic kidney disease in patients with severe peripheral arterial disease versus mild or moderate peripheral arterial disease. *Med Sci Monit* 2010; 16(12): CR584-587.

---

<sup>159</sup> Chen FA, Yang CY, Yang WC, Chen JY, Ng YY, Li AY et al. Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Scientific World Journal* 2012; 2012:238494.

<sup>160</sup> Foster MC, Ghuman N, Hwang SJ, Murabito JM, Fox CS. Low ankle brachial index and the development of rapid estimated GFR decline and CKD. *Am J Kidney Dis*, 2013; 61(2): 204-210.

<sup>161</sup> Wu CK, Yang CY, Tsai CT, Chiu FC, Huang YT, Lee JK et al. Association of low glomerular filtration rate and albuminuria with peripheral arterial disease: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2.004. *Atherosclerosis* 2010; 209:230-234.

<sup>162</sup> Garimella PS, Ix JH, Katz R, Shlipak MG, Criqui MH, Siscovick DS, et al. Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*.2015;65(1):33-40.

<sup>163</sup> Niu F, Zhang L, Wang X, Liu L, Wang H. The association between changes in urinary albumin-to-creatinine ratio and risk of abnormal ankle-brachial index in a community-based Chinese population. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(10):912-7.

<sup>164</sup> Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Albuminuria as a risk factor for peripheral arterial disease in a general population: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):705-12.

<sup>165</sup> Pérez MV, Wang PJ, Larson JC, Soliman EZ, Limacher M, Rodríguez B, et al. Risk factors for atrial fibrillation and their population burden in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Heart*. 2013; 99 (16): 1173-8.

<sup>166</sup> O'Neal WT, Efird JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman. EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e001270.

<sup>167</sup> Violi F, Daví G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, et al; ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(23): 2255-6.

<sup>168</sup> Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373(9658): 155-66.

- 
- <sup>169</sup> Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 937-54.
- <sup>170</sup> Jover E, Marín F, Roldán V, Montoro-García S, Valdés M, Lip GY. Atherosclerosis and thromboembolic risk in atrial fibrillation: focus on peripheral vascular disease. *Ann Med*. 2013; 45(3):274-90.
- <sup>171</sup> Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1999; 19(3): 538-45.
- <sup>172</sup> Gupta DK, Skali H, Claggett B, Kasabov R, Cheng S, Shah AM, et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities). *J Am Coll Cardiol HF*. 2014; 2(5): 447-54.
- <sup>173</sup> Argyrou C, Saleptsis V, Koutsias S, Giannoukas AD. Peripheral arterial disease is prevalent but underdiagnosed and undertreated in the primary care setting in Central Greece. *Angiology* 2013; 64(2): 119-124.
- <sup>174</sup> Fores Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Diez JM, Pera Blanco G, Torán Monserrat P, Ingla Mas J y en representación del grupo ARTPER. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(7): 306-309.
- <sup>175</sup> McLafferty RB, Dunnington GL, Mattos MA, Markwell SJ, Ramsey DE, Henretta JP et al. Factors affecting the diagnosis of peripheral vascular disease before vascular surgery referral. *J Vasc Surg*. 2000;31(5):870-9.
- <sup>176</sup> Hooi JD, Kester ADM, Stoffers HEJH, Rinkens PELM, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow –up study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:294-300.
- <sup>177</sup> Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart*. 2014; 100(5): 414-23.
- <sup>178</sup> Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4. CD000990.

---

<sup>179</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281-357.

<sup>180</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S1-S93.

<sup>181</sup> Agrawal K, Eberhardt RT. Contemporary medical management of peripheral arterial disease. A focus on risk reduction and symptom relief for intermittent claudication. *Cardiol Clin* 2015; 33:11-137.

<sup>182</sup> Khan S, Flather M, Mister R, Delahunty N, Fowkes G, Bradbury A, et al. Characteristics and treatments of patients with peripheral arterial disease referred to UK vascular clinics: results of a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(4):442-50.

<sup>183</sup> Subherwal S, Patel, MR, Kober L, Peterson ED, Jones WS, Gislason GH et al. Missed Opportunities Despite Improvement in Use of Cardioprotective Medications Among Patients With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease, Underuse Remains. *Circulation*. 2012;126:1345-1354.

<sup>184</sup> Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liau CS, et al.; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): e86-92.

<sup>185</sup> Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S, Grossman M, Moscucci M, Luciano AE et al. Missed opportunities to treat atherosclerosis in patients undergoing peripheral vascular interventions: insights from the University of Michigan Peripheral Vascular Disease Quality Improvement Initiative (PVD-QI2). *Circulation*. 2002;106(15);1909-1912.

<sup>186</sup> Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2):e000697

<sup>187</sup> Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(21):1736-42.

---

<sup>188</sup> Head CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF on behalf of the Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189:61-69.

<sup>189</sup> Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA et al. , A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2015; 61(3 Suppl): 42S-53S.

<sup>190</sup> Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease. National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation.* 2011; 124:17-23.