

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía**

**Trabajo de investigación**

---

**EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO, FACTOR PRONÓSTICO DE  
EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON  
ISQUEMIA CRÓNICA DE EXTREMIDADES INFERIORES.**

**Autor:** Paulina Pérez Ramírez

**Directores:** Dr. M. Monreal y Dr. J. Fernández Llamazares

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular  
Departamento de Cirugía.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Trabajo de investigación, Septiembre de 2012.

# INDICE

<b>1</b>	<b>Certificado del Director del Trabajo de investigación .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Certificado del Director del Trabajo de investigación .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Revisión y actualización bibliográfica</b>	
4.1	Definición.....	8
4.2	Epidemiología.....	9
4.3	Etiología.....	11
4.4	Fisiopatología.....	12
4.5	Presentación clínica.....	13
4.6	Diagnóstico.....	14
4.7	Tratamiento.....	18
4.8	História natural de la arteriopatía periférica y su relación con el ITB....	20
<b>5</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Objetivo del trabajo.....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>Pacientes y métodos.....</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>9</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>50</b>
<b>10</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>54</b>
<b>11</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>56</b>



## Annex 2

### CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr. J. Fernández-Llamazares, (categoria professor) del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO, FACTOR PRONÓSTICO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÓNICA DE EXTREMIDADES INFERIORES ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Paulina Pérez Ramírez, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J. Fernández-Llamazares'.

Barcelona, 30. de Agosto de 2012



Universitat  
Autònoma  
de Barcelona

## Annex 2

### CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr. M. Monreal, del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO, FACTOR PRONÓSTICO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÓNICA DE EXTREMIDADES INFERIORES ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Paulina Pérez Ramírez, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

M. Monreal

Barcelona, 30 de Agosto de 2012

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre la arteriopatía periférica y la aparición de nuevos eventos cardiovasculares ya es conocida, sin embargo, el pronóstico o la aparición de eventos cardiovasculares en función de la evaluación del Índice tobillo-brazo (ITB) todavía no ha sido bien estudiada.

El objetivo de este trabajo es evaluar si el valor del índice tobillo brazo puede orientarnos tanto para evaluar la evolución de la EAP (enfermedad arterial periférica) en los pacientes ya diagnosticados, como para valorar el riesgo de padecer nuevos eventos cardiovasculares.

La prevención secundaria de los eventos cardiovasculares en pacientes con arteriopatía periférica conocida está establecida, pero desconocemos el valor del ITB a partir del cual debemos intensificar el tratamiento farmacológico.

Analizaremos los datos recogidos en el registro FRENA (Registro sobre Factores de Riesgo en ENfermedad Arterial), registro prospectivo, observacional, multicéntrico de pacientes con enfermedad arterial periférica a los que se realiza la medición del ITB al inicio.

## **REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## DEFINICIÓN

La isquemia crónica de miembros inferiores, arteriopatía obliterante periférica o enfermedad arterial periférica (EAP) se define como el conjunto de síntomas y signos derivados de la arteriosclerosis en las extremidades inferiores. El término enfermedad vascular arteriosclerótica se refiere a la enfermedad de las arterias causada por arteriosclerosis<sup>1</sup>.

Dos de las principales guías clínicas definen a la enfermedad arterial periférica como aquella que engloba un grupo de síndromes arteriales no coronarios causados por la alteración estructural y funcional de las arterias que irrigan el cerebro, las vísceras y las extremidades (Guidelines for the management of Patients With Peripheral Arterial Disease) y otra como la TASC II (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease), la define como aquella causada por la arteriosclerosis que produce estenosis u occlusiones arteriales de los grandes vasos que irrigan las extremidades inferiores.

Así consideraremos que la enfermedad arterial periférica incluye todas aquellas patologías relacionadas con la arteriosclerosis que afectan a diferentes territorios periféricos como son el carotídeo, extremidades superiores e inferiores, la aorta y sus ramas; en nuestro caso hablaremos, en todo momento, de la arteriopatía periférica refiriéndonos a los miembros inferiores exclusivamente. Incluiremos aquellos pacientes con patología arteriosclerótica desde la aorta abdominal hasta las arterias distales en el pie.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos de la enfermedad arterial periférica son muy heterogéneos en función de la población estudiada. Por ejemplo, en el estudio Framingham <sup>2</sup>, la incidencia de enfermedad sintomática en varones con edades comprendidas entre 55-65 años es del 0.5% y en el estudio Basel, entre 35-45 años es del 0.6% sin embargo cuando la población es mayor de 60 años es del 7.5%. Se han publicado también datos sobre la prevalencia de la EAP en pacientes asintomáticos que se calcula de hasta un 29%, en pacientes mayores de 70 o entre 50 y 69 años y fumadores, estos datos se obtienen de estudios poblacionales donde se practicaba un ITB a todos aquellos pacientes que acudían a una consulta de atención primaria con antecedentes de diabetes mellitus o haber fumado <sup>3</sup>.

Cuando hablamos únicamente de pacientes diabéticos, la prevalencia de un ITB patológico así como de arteriopatía periférica aumenta y, esto a su vez, supone un mayor riesgo de morbimortalidad tanto para eventos coronarios como cerebrovasculares <sup>4</sup>.

El deterioro progresivo de la enfermedad hacia estadios avanzados (III y IV de Fontaine) ocurre en aproximadamente el 15-20% de los pacientes, de éstos un 25% sufrirá una amputación durante el primer año y entre un 30-40% perderá la extremidad contralateral en 5 años, siendo la mortalidad global en este periodo del 75% <sup>8</sup>.

El padecer EAP tendrá, por tanto, dos consecuencias principales: la primera es un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes, que se inicia ya, en la fase de claudicación cuando se ven limitados en su actividad diaria por el dolor en la deambulación, ésto les vuelve más sedentarios aumentando el riesgo de padecer

otras enfermedades asociadas, y en segundo lugar, la EAP es un marcador de riesgo cardiovascular, de morbilidad en forma de infarto de miocardio e ictus y de mortalidad por todas las causas. La EAP suele diagnosticarse, en la mayoría de los casos, gracias a una buena exploración física y la determinación de un índice tobillo brazo inferior a 0.9. Un ITB disminuido es un predictor independiente de mortalidad.

En el registro FRENA publicado en 2007 con 1265 pacientes ya se demostró una mayor incidencia de nuevos eventos cardiovasculares por cada 100 pacientes y año en aquellos con arteriopatía periférica comparándolos a los pacientes que tienen coronariopatía e incluso enfermedad cerebrovascular, 17 frente a 7.9 y 8.9 respectivamente<sup>5</sup>.

La prevalencia de la EAP varía en función de la edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular asociados.

Se han desarrollado distintos métodos diagnósticos para estudios epidemiológicos y poblacionales basados en la historia clínica, exploración física y pruebas hemodinámicas, incluso cuestionarios de salud con alta especificidad para excluir a los pacientes sanos, aunque con menor sensibilidad para diagnosticar a los afectados, de ellos el más conocido es el de Edimburgo<sup>6</sup>.

## ETIOLOGÍA

La enfermedad arterial periférica tiene como factores de riesgo los habituales para la arteriosclerosis pero adquieren mayor importancia algunos de ellos como son el tabaco, el género y la diabetes mellitus. El tabaco está claramente relacionado con la EAP, aquellos pacientes que dejan de fumar en estadios iniciales de la enfermedad pueden quedar asintomáticos, sin embargo, aquellos que sigan fumando tienen una tasa de amputación del 1% anual. Un trabajo publicado recientemente analizada la importancia del abandono del hábito tabáquico en relación con la mortalidad para aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica, cerebrovascular y coronaria. Concluyen que los pacientes con arteriopatía periférica no se benefician del abandono del tabaco, sino que tienen mayor mortalidad que aquellos que continúan fumando (4.29 vs 2.27 muertes por cada 100 pacientes y año), sin embargo, en aquellos con enfermedad coronaria la mortalidad disminuye de una forma significativa cuando dejan de fumar (0.77 vs 3.73)<sup>7</sup>. Respecto al género, la arteriopatía periférica es mucho más frecuente entre los varones debido al conocido factor protector de los estrógenos, sin embargo, a partir de la menopausia el riesgo en las mujeres aumenta entre 2 y 3 veces<sup>8</sup>. Y, por último, el padecer diabetes mellitus hace que la progresión de la enfermedad sea mucho más agresiva debido a una asociación de macro y microangiopatía.

## FISIOPATOLOGÍA

Habitualmente el deterioro de la macrocirculación da lugar a signos clínicos como la disminución o ausencia de pulso, auscultación de soplos o palpación de frémitos, cambios en la coloración de la piel, deterioro de los anejos cutáneos etc., y por otro lado, los cambios en la microcirculación son responsables de los síntomas iniciales como la claudicación intermitente. Durante la deambulación el tejido muscular necesita un aporte suficiente de oxígeno, cuando no es así debido a una arteriopatía, se produce una glicólisis anaerobia que aporta una energía menor liberando sustancias como el ácido láctico responsable de manifestaciones clínicas, como el dolor, cuando se acumula en los tejidos. A medida que el estado circulatorio empeora y la isquemia avanza la célula es incapaz de mantener su metabolismo, con la consecuente muerte celular y la aparición de las lesiones tróficas (estadio IV de Fontaine).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma de presentación clínica de la enfermedad arterial periférica es diversa, siendo en la mayoría de casos asintomática, y pudiendo presentarse en forma de claudicación intermitente o en estadios avanzados como son el dolor en reposo y las lesiones isquémicas o gangrena. La clasificación más frecuentemente utilizada entre los cirujanos vasculares, y la que se expresará en este trabajo, es la de Fontaine (Tabla I).

**Tabla I.** Estadios de Fontaine para la isquemia crítica de extremidades inferiores.

ESTADIO	CLINICA
I	Asintomático
IIa	Claudicación ligera (>200 metros)
IIb	Claudicación moderada-severa (<200 metros)
III	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena

---

## DIAGNÓSTICO

Una historia clínica detallada y exploración física con una adecuada palpación de pulsos es, en numerosas ocasiones, suficiente para el diagnóstico diferencial de la EAP. En programas como el PARTERNS <sup>3</sup> se demostró que si nos basamos únicamente en la anamnesis y en la presencia de signos clínicos de claudicación intermitente, detectaremos sólo a un 10-15% de los pacientes con enfermedad arterial periférica, sin embargo, explorando, algo tan sencillo como son, los pulsos arteriales se detectarían alrededor del 50% de estos pacientes. Por ello la palpación de pulsos es recomendable en todos aquellos pacientes con un riesgo de aterotrombosis elevado.

Además hoy en día disponemos de exploraciones complementarias no invasivas como son el eco-doppler y la determinación del ITB que nos ayudan tanto al diagnóstico de la enfermedad como a la clasificación de su gravedad.

El estudio mediante eco-doppler requiere unos conocimientos y práctica adecuada para su correcta evaluación. Se trata de un método diagnóstico no invasivo y en pleno desarrollo actual que trata de sustituir al hasta ahora "gold standard" en el diagnóstico de la EAP, la arteriografía.

Mucho menos elaborada y costosa (tanto en tiempo como en coste real) es la medición del índice tobillo-brazo. Se necesita un doppler continuo de 8-10 MHz y un manguito de presión. El doppler continuo es una unidad de ultrasonido con una sonda de mano que contiene dos cristales piezoelectrinos, el transmisor y el receptor. El paciente debe estar en reposo (sin haber realizado ejercicio en los últimos 20 minutos previos), en decúbito supino y con los pies a la misma altura que el corazón. Se coloca el manguito en posición supra maleolar y se obtiene la señal

doppler en la arteria tibial posterior y pedia, se infla el manguito hasta un nivel supra sistólico y se detecta el primer tono de flujo que se considerará como presión sistólica. Se tomará como presión maleolar aquella que sea más alta y se repetirá en la otra extremidad. Se obtiene la misma medición en ambas extremidades superiores. Es importante la medición en ambas extremidades superiores ya que en estos individuos no es infrecuente la asociación de una estenosis de la arteria subclavia, lo que se sospechará cuando la diferencia entre la presión sistólica máxima entre ambas determinaciones sea superior a 20 mmHg.

En individuos normales la presión sistólica en tobillo debe ser igual o superior a la braquial con lo que el índice tobillo-brazo será igual o superior a 1. Se considera patológico aquel inferior a 0.9 con una sensibilidad del 95% y casi del 100% de especificidad para detectar pacientes sanos en población no diabética<sup>9</sup> y en función de este valor se relaciona con mayor o menor gravedad tanto para la EAP como para el pronóstico de eventos cardiovasculares y muerte por todas las causas<sup>10</sup>.

La detección de un ITB patológico en pacientes asintomáticos supone un riesgo elevado de coronariopatía, ICTUS y muerte cardiovascular por lo que deberá identificarse a estos individuos e intensificar el tratamiento preventivo. En un importante metanálisis se demuestra que un ITB inferior a 0.9 se asocia a un riesgo dos veces mayor de muerte global a diez años, muerte cardiovascular y con eventos coronarios mayores comparado con individuos sanos. Incluso hay algunos artículos que sugieren incluir este parámetro en las escalas de estratificación de riesgo cardiovascular de Framingham ya que podría reclasificar en distintas categorías a un 19% de los varones y a un 36% de las mujeres<sup>11</sup>.

Está comprobado que el ITB se correlaciona con los resultados angiográficos de forma fiable <sup>12</sup>, sin embargo, la sensibilidad del ITB para detectar la progresión en la arteriopatía obstructiva es inferior a la de la arteriografía y, es por este motivo que, se requieren cambios superiores a 0.15-0.20 en el valor para ser considerados como clínicamente significativos y con repercusión en el estadío clínico del paciente <sup>13,14</sup>.

Los pacientes con dolor en reposo suelen tener un ITB 0.25-0.5, los que tienen claudicación intermitente entre 0.5-0.9 y los asintomáticos entre 0.9 y 1. Un índice tobillo brazo superior a 1.30 se considera patológico debido a una severa calcificación arterial lo que origina una falsa elevación de la presión en las arterias del tobillo. Esto será más frecuente en pacientes ancianos, con diabetes mellitus, en hemodiálisis, etc. Para un adecuado diagnóstico de estos pacientes, se recomienda realizar otro tipo de exploraciones con mayor sensibilidad, para la patología arterial periférica, como podría ser el índice dedo-brazo, poco utilizado en la actualidad.

Existen otros métodos diagnósticos no invasivos como son la medición de presiones segmentarias, presiones digitales, pruebas de esfuerzo o claudicometrías, análisis de la morfología de las curvas de velocidad, pletismografía, capilaroscopia, etc.

Mención especial para el eco-doppler que, como se ha dicho anteriormente, está en continuo desarrollo con el fin de sustituir a la arteriografía por sustracción digital que hasta ahora era el "gold standard" para el estudio de la patología arterial, de forma que se pueda planificar la cirugía de revascularización arterial directa o endovascular y realizar una arteriografía solo en pacientes seleccionados y no indiscriminadamente como se hacía hasta hace poco.

Otras como la angioTC o angioRM periféricos no son todavía de la calidad y fiabilidad deseada para tomar una decisión terapéutica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica tendrá como principal objetivo el control de los factores de riesgo cardiovascular para evitar la evolución y progresión de la enfermedad arteriosclerótica así como prevención secundaria evitando la afectación y desarrollo de enfermedad en otros territorios del árbol vascular (coronario y cerebral principalmente).

Así pues, una vez diagnosticada la EAP ya sea sintomática o asintomática deberán tratarse los factores de riesgo conocidos y asociar un tratamiento antiagregante que será AAS o clopidogrel, en caso de que la primera no sea bien tolerada, así como una estatina<sup>15</sup>.

The Heart Protection Study demostró que la administración de 40 mg de simvastatina en los pacientes diagnosticados de EAP reducía el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 25% y de progresión de la enfermedad periférica en 1/6, consideran que el tratamiento con estatinas debe ser administrado a cualquier paciente con esta enfermedad, independientemente del estadio en el que se encuentre<sup>16</sup>.

El resto del tratamiento variará en función del estadio de la EAP en que se encuentre el paciente; en fase de claudicación intermitente deberá seguir el tratamiento médico adecuado, ejercicio físico supervisado y control de los factores de riesgo riguroso. En algunos casos en los que la claudicación intermitente se considere invalidante se asociará un tratamiento quirúrgico, ya sea endovascular o con cirugía abierta, siempre individualizado según cada paciente, su actividad física habitual y el riesgo quirúrgico que presenta por su comorbilidad.

En estadíos avanzados de Fontaine, grados III y IV o lo que es lo mismo, isquemia crítica, se deberá ser más agresivo con el objetivo de salvar la extremidad. Se valorará realizar un procedimiento endovascular, cirugía abierta revascularizadora o amputación dependiendo del caso y severidad de las lesiones. No es el objetivo de este trabajo desarrollar las distintas posibilidades quirúrgicas que se pueden llevar a cabo en este sector.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN RELACIÓN CON EL ITB

La asociación entre la enfermedad arterial periférica (EAP) y el riesgo de eventos cardiovasculares ha sido demostrada en diversos estudios. La realización de métodos poco invasivos, como es el ITB, puede ayudar al diagnóstico de aquellos pacientes asintomáticos así como a clasificar la gravedad de la EAP, en aquellos que ya han sido diagnosticados, y, por tanto, a prevenir futuras enfermedades cardiovasculares.

Si consideramos la arteriopatía periférica como un  $ITB < 0.9$ , la prevalencia en estudios poblacionales puede llegar a ser del 20% en mayores de 65 años <sup>17</sup>. Debemos tener en cuenta que debido a que la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos la PAD está muy infra diagnosticada y en consecuencia infra tratada.

La prevalencia de enfermedad en otros territorio vasculares tanto de forma asintomática como sintomática, en el sector coronario y, en menor medida, en el cerebrovascular, en pacientes con arteriopatía periférica es elevada y será mayor o menor dependiendo de los criterios que se utilicen para definir un ITB patológico, así pues, a menor valor del ITB mayor presencia de cada una de ellas <sup>18</sup>.

La EAP es un potente predictor de eventos cardiovasculares así como de mortalidad tanto en pacientes claudicantes, con isquemia crítica o asintomáticos. Ya Criqui publicó en 1999 un estudio con un seguimiento a 10 años que demostró que la mortalidad por cualquier causa es 3.1 veces mayor, que en la población general, en pacientes con EAP y 6.6 veces mayor si hablamos de mortalidad cardiovascular <sup>19</sup>. En el Estudio Framingham la mortalidad de los pacientes con claudicación

intermitente era de 2-3 veces mayor que en el grupo control y en un 75% de los pacientes con EAP morían por causas cardiovasculares. Tanto el Edinburg Artery Study como el ARIC (atherosclerosis risk in communities) correlacionaron un riesgo elevado de ICTUs y AIT que aumentaba a medida que avanzada la severidad de la EAP. También en un análisis basado en 8 estudios prospectivos y aleatorizados de casi 20000 pacientes que fueron sometidos a un cateterismo cardíaco observaron que la mortalidad a un año en los pacientes con EAP era de un 5% mientras que en el resto de pacientes con solo coronariopatía era del 2.1% <sup>20</sup>.

A pesar de toda la evidencia demostrada de la gravedad de la enfermedad arterial periférica, estos pacientes son tratados con mucha menos intensidad que aquellos que tienen coronariopatía, con menos antiagregantes y estatinas <sup>21</sup>.

En nuestro país la patología vascular supone un 5.6% de las consultas de atención primaria y de éstas un 26.2% son por sospecha de isquemia crítica <sup>22</sup>.

La historia natural de la claudicación intermitente es, por lo general, benigna a pesar de que anatomo-patológicamente la arteriosclerosis es progresiva. Aunque la probabilidad de que la EAP empeore es baja (un 25% se estabiliza o empeora a los 5 años), sí se ha demostrado que presentan una enfermedad arterial generalizada y por tanto, una mortalidad considerable y muy superior a la población general. Los pacientes claudicantes tienen un riesgo significativamente alto de angina mientras que aquellos con una arteriopatía periférica asintomática tienen mayor riesgo de IAM o ICTUS. Solo un 5% de los pacientes claudicantes necesitarán una intervención revascularizadora a los 5 años, sin embargo, el 30% de ellos fallecerá en estos siguientes 5 años probablemente por causa CV (Fig. 1).

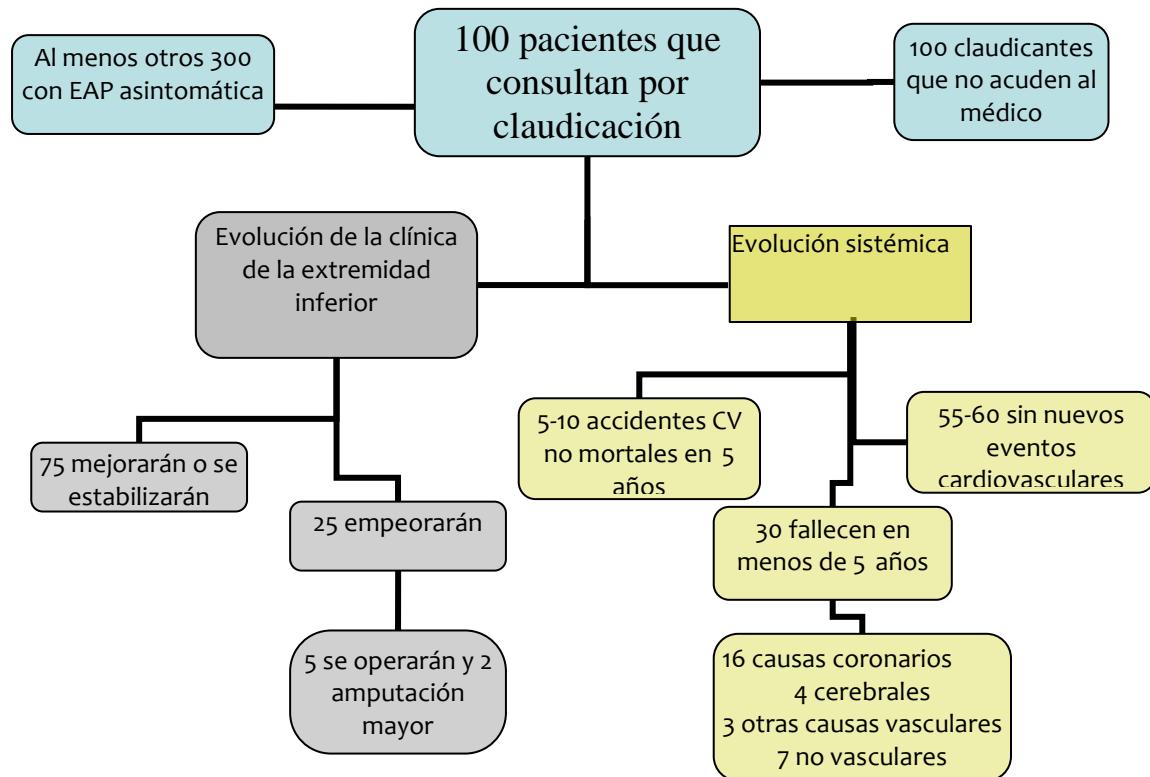


Fig. 1. Datos obtenidos del TASC<sup>10</sup>.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

No solo la determinación de un índice tobillo brazo (ITB) patológico determina un peor pronóstico para los pacientes, sino que podríamos establecer un valor a partir del cual exista una mayor probabilidad de aparición de eventos cardiovasculares o muerte.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

1. El objetivo principal es tratar de correlacionar el descenso en los valores del ITB con la incidencia subsiguiente de nuevos eventos cardiovasculares.
2. Identificar un punto de corte a partir del cual el ITB se relaciona con mayor riesgo de nuevos eventos o muerte.



Datos obtenidos del estudio FRENA (Factores de riesgo y enfermedad arterial), en marcha desde 2003, multicéntrico, observacional y prospectivo que registra pacientes con enfermedad arterial ya sea cardiaca, cerebral o periférica, se recogen las características clínicas de cada paciente, factores de riesgo, episodios isquémicos de cualquier etiología, y la causa de muerte. También el tipo de tratamiento así como los cambios a lo largo de un año.

Se han recogido un total de 603 pacientes a los que se les ha realizado una medición del ITB. Se han analizado la aparición de eventos cardiovasculares o muerte de cualquier causa durante este periodo.

La medición del ITB ha sido llevada a cabo en su mayor parte por un solo especialista en angiología y cirugía vascular. Se ha aplicado la técnica clásica de YAO para la determinación del ITB. Se ha utilizado una sonda doppler bidireccional de 8 mHZ. El paciente siempre en decúbito supino sin haber realizado ejercicio en los 20 minutos previos. Se determina la presión sistólica de la arteria braquial bilateral y la presión sistólica en los miembros inferiores, tanto la de la pedia como de la arteria tibial posterior y en caso de no detectarse ninguna de las anteriores se mide la de la arteria peronea o maleolar externa. Es importante colocar correctamente el manguito de presión, en el caso de los miembros inferiores deberá ser justo a nivel supramaleolar y en la extremidad superior es igual a la posición habitual para la determinación de la tensión arterial.

Se calcula el índice entre la presión sistólica mayor de las 2 o 3 determinaciones en las arterias del pie y la presión sistólica mayor obtenida de las dos extremidades superiores. Y esto se hace para cada uno de los miembros inferiores.

Se clasifica a los pacientes en grupos en función del ITB. Pacientes con un ITB>1.3 son excluidos por ser considerado falso debido a una probable calcificación en las arterias distales, tal y como se ha comentado en la introducción. En los casos en que la medición del ITB sea bilateral (es decir, en todos los pacientes excepto aquellos que solo tengan una extremidad o aquellos en los que debido a lesiones extensas resulta imposible la medición) se registrará como valor de referencia el inferior y en los casos en que la medición haya sido posible solo unilateral éste será el valor a tener en cuenta.

#### **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR RECOGIDOS:**

- Datos demográficos habituales: edad, género e IMC (índice da masa corporal).
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus o tabaquismo.
- Enfermedad coronaria o cerebrovascular conocida.
- Exploración física completa con registro ECG y toma de tensión arterial.
- Se realiza a todos los pacientes una analítica completa que incluye: Creatinina sérica, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos y glicemia. Se determina el aclaramiento de creatina por la fórmula de Cockcroft y Gault.
- Se recoge el tratamiento farmacológico actual teniendo en cuenta los cambios que se realizan a lo largo de los controles del registro. Se toman datos del principio activo, dosis, fecha de inicio y de finalización del tratamiento de: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), antiagregantes, anticoagulantes, estatinas, insulina y antidiabéticos orales.

## **DEFINICIONES:**

- Isquemia arterial crítica de extremidades inferiores: dolor en reposo o lesiones isquémicas, lo que incluyen los grados III y IV de Fontaine, también aquellos que requieren una cirugía de revascularización o una amputación.
- Amputación mayor será considerada tanto la supracondílea (de toda la extremidad incluyendo la rodilla) como la infracondílea (manteniendo la articulación de la rodilla pero con pérdida de todo el pie).
- Amputación menor será considerada en caso más distal a la tibia, es decir, digitales, ya sea de uno o varios dedos, y las amputaciones a través de la articulación del tobillo (Syme).
- Enfermedad coronaria previa en caso de episodios anteriores tanto de angina como de infarto.
- Enfermedad cerebrovascular previa cuando haya habido algún accidente isquémico transitorio o ictus isquémico.
- Ictus isquémico se considera cuando aparezca una clínica compatible y con persistencia de síntomas durante más de 24 horas. Deberá confirmarse con una prueba de imagen como una TC o RMN que muestre lesiones correspondientes con la clínica.
- Infarto de miocardio en caso de incremento transitorio de enzimas cardíacas (troponinas o CK) junto con síntomas clínicos de isquemia coronaria y/o signos en el electrocardiograma sugestivos (elevación o depresión del ST y/u ondas Q patológicas).

- Diabetes mellitus se considerará a aquel paciente ya diagnosticado previamente o que recibe tratamiento antidiabético ya sea oral o con insulina.
- Hipertensión arterial se considerará también a aquel que ha sido diagnosticado como tal previamente y el que toma medicación antihipertensiva.

### **SEGUIMIENTO:**

El registro del seguimiento es llevado a cabo por los colaboradores del registro FRENA.

Se registra en la primera visita todo lo especificado anteriormente y luego cada 4 meses hasta un máximo de 12 meses. Durante cada una de estas visitas se realiza la misma exploración física que al inicio y registro de patologías, tratamiento así como analítico. Además se añade la toma de peso, altura, frecuencia cardíaca y tensión arterial en condición basal y después de 5 minutos de reposo. Se completa la historia clínica anotando también la afectación hepática, aparición o no de cáncer, persistencia o no del hábito tabáquico y consumo de alcohol.

Para el registro de la evolución de los pacientes se tiene en cuenta el tipo de evento cardiovascular en forma de infarto de miocardio o angina, cerebrovascular como ictus o AIT (accidente isquémico transitorio), enfermedad periférica en forma de revascularización quirúrgica o endovascular (angioplastia, stent, bypass) y también las amputaciones mayores y menores. Se anotan también aunque sin especificar otros eventos isquémicos y muerte global.

### **ANALISIS ESTADÍSTICO:**

Las características de los grupos se han comparado mediante el test de Chi-cuadrado y de Fisher. Odds ratio y los intervalos de confianza del 95% considerando así un valor significativo cuando la p es inferior a 0.05.

Tanto la tasa de incidencia como la incidencia acumulada se expresa en episodios/ 100 pacientes-año. El riesgo relativo con un intervalo de confianza del 95%.

Las variables significativas como las características clínicas, factores de riesgo, existencia de enfermedad cardíaca o cerebrovascular previas, la gravedad de la arteriopatía periférica, presión arterial, análisis bioquímico y tratamiento farmacológico han sido analizadas mediante un estudio univariante.

Para el análisis estadístico final se ha utilizado el programa SPSS versión Windows Release 17.0 (SPSS, Inc).

## RESULTADOS

## **ANÁLISIS DE LA MUESTRA**

Se han analizado los pacientes que en el registro FRENA presentaban enfermedad arterial periférica. De éstos se han obtenido ITB inferiores a 1.3 en 603 pacientes a los que se ha realizado un seguimiento medio de un año.

### **1º Análisis: Grupo A ITB<0.5, Grupo B ITB 0.5-0.65, Grupo C ITB>0.65**

El primer análisis se realiza teniendo en cuenta una única medición del ITB al inicio y evaluando así la evolución de los pacientes en cuanto a eventos cardiovasculares, cáncer o muerte.

Estos pacientes (Tabla II) con una sola medición, al inicio del registro, se han clasificado en tres grupos: ITB<0.5 (grupo A), ITB 0.5-0.65 (grupo B), ITB>0.65 (grupo C), siendo los grupos de 198, 191 y 214 pacientes respectivamente lo que los hace homogéneos en cuanto a número de muestra.

Las características clínicas de cada grupo son similares, así pues vemos que en el A la mayoría de pacientes son hombres (85%), con una edad media de 66 años y un IMC de 28, en el B, hay un 87% de varones con una edad media de 65 años y un IMC también de 28 y en el grupo C, un 89% de hombres, edad media de 65 años e IMC de 29. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad y sexo pero sí en el IMC siendo mayor para el grupo C (ITB>0.65).

Las enfermedades asociadas son las habituales para los enfermos con arteriosclerosis siendo igual de frecuente, entre los grupos, el cáncer que varía entre el 8.6% para el grupo A y el 5.6% para el C, sin ser estadísticamente significativo, enfermedad pulmonar crónica (13-16%), insuficiencia cardíaca crónica (3.1-8.4%), hipertensión (67-76%) y fumadores activos (36-40%). Si hay diferencia

entre los grupos con respecto a los pacientes diabéticos siendo más frecuentes en el grupo C, un 49%, frente a los A y B con 46 y 34% respectivamente, lo que es debido probablemente a la falsa elevación de la presión en maleolo por la calcificación en la túnica media de la arteria, típica de los pacientes diabéticos.

El resto de parámetros registrados, como son la historia previa de coronariopatía, de enfermedad cerebrovascular, exploración física mediante toma de tensión arterial y electrocardiograma o análisis bioquímico con función renal y lípidos, no son diferentes entre los grupos.

Los tratamientos que reciben los pacientes son similares, diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, antiagregantes, anticoagulantes y estatinas. Sin embargo vemos que los pacientes del grupo C toman más frecuentemente inhibidores de la angiotensina II (42% frente a 28% en el grupo A y 29% en el B) y también hay diferencia en la Insulina que es más frecuente en el grupo A con un 17% frente a un 6.8% en el B y un 13% en el C. Los antidiabéticos orales que son más frecuentemente utilizados entre los pacientes del grupo C con un 46% frente a un 34% en el A y 32% en el B.

Dividiendo a los grupos en diabéticos (tabla III) y no diabéticos (tabla IV) vemos que en los pacientes no diabéticos los grupos siguen siendo muy homogéneos, sin haber prácticamente diferencias entre los tres grupos A, B y C en todos los parámetros analizados tanto de características clínicas, enfermedades asociadas y factores de riesgo cardiovascular, exploración física y análisis bioquímico. En el tratamiento farmacológico tampoco hay diferencias a excepción de un mayor uso de anticoagulantes orales en los grupos A y C con respecto a B.

En los pacientes diabéticos observamos que existen diferencias significativas, entre los grupos, en cuanto al IMC, frecuencia de HTA, Tensión arterial diastólica, aclaramiento de creatinina, toma de fármacos antagonistas de la angiotensina II y antidiabéticos orales que son mayores en el grupo C, únicamente hay una mayor frecuencia de consumo de IECAs en el grupo A en comparación con los grupos B y C.

La incidencia de eventos isquémicos en estos pacientes (tabla V y VI) es similar en los tres y no muestra diferencias estadísticamente significativa. A pesar de no obtener un significado estadístico vemos que en los no diabéticos (Tabla VI) hay un claro aumento del numero de infarto de miocardio por cada 100 pacientes y año cuanto menor es el ITB, 2.55 en el A, 1.05 en el B y solo 0.65 para el grupo C. Si que es significativo, sin embargo, que en los grupos A y B es más frecuente la asociación de procedimientos quirúrgicos adicionales para la enfermedad arterial periférica ya sea con tratamiento endovascular o cirugía abierta, siendo más agresivos cuanto menor es el ITB, es decir, mayor aún en el grupo A. La muerte por todas las causas también es más frecuente en pacientes del grupo A, tanto en diabéticos como en no diabéticos, y dentro de los no diabéticos también más en el grupo C, en los no diabéticos hay 4.35 muertes por cada 100 pacientes y año, en el grupo A ( $ITB < 0.5$ ), se estabiliza en 1.56 muertes x 100 pac /año en el grupo B, y de nuevo se eleva a 3.23 con los del grupo C. Asimismo hay una mayor frecuencia en diabéticos y en no diabéticos, de un mayor número de eventos posteriores cuando el ITB es inferior a 0.5 (grupo A).

**Tabla II.** Características clínicas de los pacientes

TODOS LOS PACIENTES	Grupo A ITB < 0.5	Grupo B ITB 0.5-0.65	Grupo C ITB > 0.65	p value
<b>Patients, N</b>	<b>198</b>	<b>191</b>	<b>214</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>				
Mean age (years $\pm$ SD)	66 $\pm$ 11	65 $\pm$ 11	65 $\pm$ 10	0.419
Gender (males)	168 (85%)	166 (87%)	191 (89%)	0.411
Body mass index (mean $\pm$ SD)	28 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4	29 $\pm$ 5	0.001
<b>Underlying diseases,</b>				
Cancer	17 (8.6%)	16 (8.4%)	12 (5.6%)	0.436
Chronic lung disease	32 (16%)	25 (13%)	34 (16%)	0.644
Chronic heart failure	14 (7.1%)	6 (3.1%)	18 (8.4%)	0.080
Diabetes	91 (46%)	64 (34%)	104 (49%)	0.005
Hypertension	137 (69%)	127 (67%)	163 (76%)	0.084
Current smokers	80 (40%)	68 (36%)	77 (36%)	0.557
<b>Prior history in other beds,</b>				
Coronary artery disease	31 (16%)	41 (22%)	41 (19%)	0.334
Cerebrovascular disease	28 (14%)	17 (8.9%)	19 (8.9%)	0.145
<b>Physical examination,</b>				
Mean SBP levels (mm Hg)	145 $\pm$ 15	143 $\pm$ 16	142 $\pm$ 15	0.153
Mean DBP levels (mm Hg)	75 $\pm$ 9	76 $\pm$ 9	76 $\pm$ 8	0.168
Mean heart rate (bpm)	78 $\pm$ 10	77 $\pm$ 11	76 $\pm$ 10	0.119
<b>Mean laboratory levels,</b>				
Creatinine Clearance (mL/min)	74 $\pm$ 35	77 $\pm$ 32	82 $\pm$ 32	0.077
Total cholesterol (mg/dL)	181 $\pm$ 41	180 $\pm$ 31	175 $\pm$ 35	0.238
LDL-cholesterol (mg/dL)	105 $\pm$ 31	104 $\pm$ 29	101 $\pm$ 31	0.440
<b>Drugs,</b>				
Diuretics	81 (41%)	69 (36%)	84 (39%)	0.617
Beta-blockers	32 (16%)	35 (18%)	42 (20%)	0.655
ACE-inhibitors	87 (44%)	69 (36%)	76 (36%)	0.154
Angiotensin-II antagonists	55 (28%)	55 (29%)	90 (42%)	0.003
Calcium antagonists	52 (26%)	48 (25%)	57 (27%)	0.939
Antiplatelets	182 (92%)	184 (96%)	193 (90%)	0.052
Anticoagulants	17 (8.6%)	8 (4.2%)	19 (8.9%)	0.135
Statins	159 (80%)	164 (86%)	185 (86%)	0.176
Insulin	33 (17%)	13 (6.8%)	27 (13%)	0.011
Oral antidiabetics	67 (34%)	61 (32%)	98 (46%)	0.007

**Abreviaciones:** SD, desviación estandar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla III.** Características clínicas de los pacientes diabéticos.

DIABETICOS	Grupo A ITB < 0.5	Grupo B ITB 0.5-0.65	Grupo C ITB > 0.65	p value
<b>Patients, N</b>	<b>91</b>	<b>64</b>	<b>104</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>				
Mean age (years±SD)	68±10	69±8	66±9	0.126
Gender (males)	75 (82%)	52 (81%)	91 (88%)	0.476
Body mass index (mean±SD)	28±4	29±3	30±4	<0.001
<b>Underlying diseases,</b>				
Cancer	6 (6.6%)	4 (6.3%)	5 (4.8%)	0.854
Chronic lung disease	14 (15%)	6 (9.4%)	13 (13%)	0.541
Chronic heart failure	7 (7.7%)	4 (6.3%)	13 (13%)	0.324
Diabetes	91 (100%)	64 (100%)	104 (100%)	-
<b>Hypertension</b>	<b>70 (77%)</b>	<b>48 (75%)</b>	<b>94 (90%)</b>	<b>0.014</b>
Current smokers	30 (33%)	21 (33%)	37 (36%)	0.905
<b>Prior history in other beds,</b>				
Coronary artery disease	17 (19%)	19 (30%)	24 (23%)	0.278
Cerebrovascular disease	17 (19%)	11 (17%)	10 (9.6%)	0.164
<b>Physical examination,</b>				
Mean SBP levels (mm Hg)	145±15	143±15	144±14	0.820
Mean DBP levels (mm Hg)	74±8	73±8	76±8	0.030
Mean heart rate (bpm)	78±10	77±10	76±10	0.443
<b>Mean laboratory levels,</b>				
Creatinine Clearance (mL/min)	71±35	71±26	81±31	0.033
Total cholesterol (mg/dL)	178±46	168±31	170±33	0.236
LDL-cholesterol (mg/dL)	100±30	92±26	95±29	0.232
<b>Drugs,</b>				
Diuretics	36 (40%)	27 (42%)	43 (41%)	0.942
Beta-blockers	19 (21%)	18 (28%)	25 (24%)	0.581
ACE-inhibitors	46 (51%)	22 (34%)	36 (35%)	0.043
Angiotensin-II antagonists	28 (31%)	25 (39%)	61 (59%)	<0.001
Calcium antagonists	28 (31%)	20 (31%)	32 (31%)	0.997
Antiplatelets	83 (91%)	60 (94%)	92 (89%)	0.508
Anticoagulants	7 (7.7%)	6 (9.4%)	9 (8.7%)	0.931
Statins	76 (84%)	56 (88%)	93 (89%)	0.469
Insulin	33 (36%)	13 (20%)	27 (26%)	0.076
Oral antidiabetics	65 (71%)	55 (86%)	91 (88%)	0.009

**Abreviaciones:** SD, desviación estándar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla IV.** Características clínicas de los pacientes NO diabéticos.

NO DIABETICOS	Grupo A ITB < 0.5	Grupo B ITB 0.5-0.65	Grupo C ITB > 0.65	p value
<b>Patients, N</b>	<b>107</b>	<b>127</b>	<b>110</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>				
Mean age (years±SD)	65±12	63±12	63±11	0.696
Gender (males)	93 (87%)	114 (90%)	100 (91%)	0.620
Body mass index (mean±SD)	27±5	28±4	28±5	0.399
<b>Underlying diseases,</b>				
Cancer	11 (10%)	12 (9.4%)	7 (6.4%)	0.555
Chronic lung disease	18 (17%)	19 (15%)	21 (19%)	0.699
Chronic heart failure	7 (6.5%)	2 (1.6%)	5 (4.5%)	0.152
Diabetes	0	0	0	-
Hypertension	67 (63%)	79 (62%)	69 (63%)	0.996
Current smokers	50 (47%)	47 (37%)	40 (37%)	0.224
<b>Prior history in other beds,</b>				
Coronary artery disease	14 (13%)	22 (17%)	17 (16%)	0.670
Cerebrovascular disease	11 (10%)	6 (4.7%)	9 (8.2%)	0.265
<b>Physical examination,</b>				
Mean SBP levels (mm Hg)	145±15	143±16	140±15	0.069
Mean DBP levels (mm Hg)	76±9	78±10	77±9	0.326
Mean heart rate (bpm)	77±10	77±11	75±9	0.233
<b>Mean laboratory levels,</b>				
Creatinine Clearance (mL/min)	78±35	80±34	82±32	0.614
Total cholesterol (mg/dL)	184±36	186±29	180±35	0.428
LDL-cholesterol (mg/dL)	109±31	110±28	107±31	0.681
<b>Drugs,</b>				
Diuretics	45 (42%)	42 (33%)	41 (37%)	0.367
Beta-blockers	13 (12%)	17 (13%)	17 (16%)	0.773
ACE-inhibitors	41 (38%)	47 (37%)	40 (36%)	0.955
Angiotensin-II antagonists	27 (25%)	30 (24%)	29 (26%)	0.887
Calcium antagonists	24 (22%)	28 (22%)	25 (23%)	0.992
Antiplatelets	99 (93%)	124 (98%)	101 (92%)	0.109
<b>Anticoagulants</b>	<b>10 (9.3%)</b>	<b>2 (1.6%)</b>	<b>10 (9.1%)</b>	<b>0.020</b>
Statins	83 (78%)	108 (85%)	92 (84%)	0.297
Insulin	0	0	0	-
Oral antidiabetics	2 (1.9%)	6 (4.7%)	7 (6.4%)	0.260

**Abreviaciones:** SD, desviación estándar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla V.** Incidencia de eventos isquémicos posteriores en pacientes diabéticos según el ITB al inicio. (Datos por cada 100 pacientes y año).

DIABETICOS	Grupo A ITB < 0.5	Grupo B ITB 0.5-0.65	Grupo C ITB > 0.65
<b>All patients, N</b>	<b>91</b>	<b>64</b>	<b>104</b>
Follow-up (years)	140.33	95.68	129.51
Myocardial infarction	0.71 (0.04-3.52)1	2.13 (0.36-7.03)2	0.78 (0.39-3.23)1
Ischemic stroke	1.45 (0.24-4.79)2	0	1.56 (0.26-5.16)2
Amputation,	3.08 (0.98-7.42)4	0	1.60 (0.27-5.29)2
Digital	1.54 (0.26-5.08)2	0	1.60 (0.27-5.29)2
Trans-metatarsal	0	0	0
Major, below-knee	0.77 (0.04-3.79)1	0	0
Major, above-knee	0.77 (0.04-3.79)1	0	0
<b>Additional procedures,</b>	<b>14.6 (9.06-22.4)19</b>	<b>5.56 (2.04-12.31)5</b>	<b>1.60 (0.27-5.29)2</b>
Angioplasty	3.85 (1.41-8.53)5	1.11 (0.06-5.48)1	0
Stent	6.15 (2.86-11.7)8	2.22 (0.37-7.34)2	0.80 (0.04-3.95)1
By-pass	10.8 (6.13-17.6)14	3.33 (0.85-9.07)3	0.80 (0.04-3.95)1
Subsequent event	5.11 (2.24-10.11)7	2.13 (0.36-7.03)2	4.00 (1.47-8.87)5
Overall death	5.71 (2.65-10.8)8	0	3.08 (0.98-7.42)4

**Tabla VI.** Incidencia de eventos isquémicos posteriores en pacientes NO diabéticos según el ITB al inicio. (Datos por cada 100 pacientes y año)

NO DIABETICOS	Grupo A ITB < 0.5	Grupo B ITB 0.5-0.65	Grupo C ITB > 0.65
<b>All patients, N</b>	<b>107</b>	<b>127</b>	<b>110</b>
Follow-up (years)	161.25	191.68	154.88
Myocardial infarction	2.55 (0.81-6.15)4	1.05 (0.18-3.48)2	0.65 (0.03-3.20)1
Ischemic stroke	0.63 (0.03-3.08)1	1.59 (0.40-4.32)3	0.65 (0.03-3.18)1
Amputation,	1.38 (0.23-4.56)2	0	0
Digital	0	0	0
Trans-metatarsal	0	0	0
Major, below-knee	0	0	0
Major, above-knee	1.38 (0.23-4.56)2	0	0
<b>Additional procedures,</b>	<b>11.72 (7.06-18.39)17</b>	<b>4.79 (2.34-8.79)9</b>	<b>2.60 (0.83-6.27)4</b>
Angioplasty	2.76 (0.88-6.65)4	1.60 (0.41-4.34)3	1.30 (0.22-4.29)2
Stent	4.83 (2.11-9.55)7	1.06 (0.18-3.52)2	1.30 (0.22-4.29)2
By-pass	7.59 (3.99-13.19)11	3.19 (1.29-6.64)6	0.65 (0.03-3.20)1
Subsequent event	4.52 (1.98-8.93)7	2.66 (0.97-5.90)5	1.30 (0.22-4.29)2
Overall death	4.35 (1.90-8.60)7	1.56 (0.40-4.25)3	3.23 (1.18-7.15)5

**2º análisis: Grupo D ITB<0.6, Grupo E ITB>0.6**

Se compararon y evaluaron las diferencias entre los pacientes dividiendo de nuevo a los pacientes en dos grupos distintos según su ITB (Tablas VII, VIII y IX); grupo D con un ITB<0.6 y E con ITB>0.6. Todos los pacientes en global tenían las mismas características clínicas exceptuando un mayor IMC, aclaramiento de creatinina y toma de antagonistas de la angiotensina II y antidiabéticos orales para el grupo E y una mayor TA sistólica junto con mayor numero de pacientes tratados con IECAs en el grupo D. Al separarlos según la diabetes, ésta no cambiaba los parámetros clínicos sin embargo, en los no diabéticos el aclaramiento de creatinina y la toma de fármacos es igual independientemente del ITB.

Con respecto a la incidencia en el seguimiento de eventos isquémicos, en el global de pacientes (Tabla X), no hay diferencias significativas entre los grupos D y E en cuanto a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o amputación, sí cuando hablamos de procedimientos adicionales tanto endovasculares como con cirugía abierta siendo mucho mayor en los de ITB<0.6 (grupo D). Sin embargo, a pesar de no obtener significación estadística, debido a un número probablemente insuficiente, si vemos que los pacientes que pertenecen al grupo D sufren 3 veces más infartos de miocardio que en el E, no siendo así para los nuevos eventos cerebrovasculares que son iguales independientemente del ITB. La necesidad de amputación mayor se multiplica por 6 cuando el ITB es <0.6 (grupo D) así como la asociación de procedimientos adicionales que son hasta 3 veces más frecuentes en este grupo tanto de angioplastias, colocación de “stent” y “bypass” en proporciones iguales aproximadamente.

Así pues, según estos datos, 10 de cada 100 pacientes con un ITB inferior a 0.6 va a necesitar un procedimiento adicional en el próximo año, 2 tendrán un infarto de miocardio y 1.4 sufrirán una amputación mayor.

Cuando los comparamos según si son diabéticos o no, en el grupo de pacientes diabéticos (Tabla XI) vemos que el infarto de miocardio sigue siendo 2 veces superior para los pacientes con un  $ITB < 0.6$  (grupo D), que necesitan un procedimiento adicional 6 veces más pero que, sin embargo, los que mayor número de amputaciones globales requieren son aquellos con un  $ITB > 0.6$  (grupo E) hasta dos veces más que en los del grupo D.

Este último dato no es así en los NO diabéticos (Tabla XII) donde no hay apenas diferencia entre los dos grupos con respecto a las amputaciones, sin embargo, igual que en los diabéticos, cuando un paciente tiene un  $ITB < 0.6$  tiene 5 veces más probabilidad de sufrir un infarto de miocardio durante el primer año que uno con un  $ITB > 0.6$ . Los eventos cerebrovasculares son similares en los dos grupos y de nuevo la necesidad de asociar algún procedimiento como angioplastia, stent o bypass es el doble cuando pertenecen al grupo D.

**Tabla VII.** Características clínicas del total de los pacientes.

TODOS LOS PACIENTES	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	p value
<b>Patients, N</b>	<b>351</b>	<b>336</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>			
Mean age (years±SD)	66±11	65±11	0.271
Gender (males)	302 (86%)	291 (87%)	0.829
Body mass index (mean±SD)	27±4	29±4	<0.001
<b>Underlying diseases,</b>			
Cancer	28 (8.0%)	23 (6.8%)	0.572
Chronic lung disease	58 (17%)	49 (15%)	0.483
Chronic heart failure	23 (6.6%)	24 (7.1%)	0.759
Diabetes	148 (42%)	153 (46%)	0.373
Hypertension	233 (66%)	244 (73%)	0.076
Current smokers	129 (37%)	119 (36%)	0.738
<b>Prior history in other beds,</b>			
Coronary artery disease	59 (17%)	68 (20%)	0.247
Cerebrovascular disease	43 (12%)	30 (8.9%)	0.158
<b>Physical examination,</b>			
Mean SBP levels (mm Hg)	144±15	141±15	0.044
Mean DBP levels (mm Hg)	75±9	76±8	0.345
Mean heart rate (bpm)	78±10	76±8	0.056
<b>Mean laboratory levels,</b>			
Creatinine Clearance (mL/min)	74±34	81±32	0.008
Total cholesterol (mg/dL)	181±37	177±33	0.203
LDL-cholesterol (mg/dL)	105±30	102±30	0.187
<b>Drugs,</b>			
Diuretics	145 (41%)	123 (37%)	0.206
Beta-blockers	58 (17%)	66 (20%)	0.288
ACE-inhibitors	151 (43%)	119 (35%)	0.041
Angiotensin-II antagonists	98 (28%)	124 (37%)	0.012
Calcium antagonists	89 (25%)	86 (26%)	0.943
Antiplatelets	328 (93%)	306 (91%)	0.243
Anticoagulants	31 (8.8%)	35 (10%)	0.481
Statins	281 (80%)	285 (85%)	0.101
Insulin	49 (14%)	41 (12%)	0.495
Oral antidiabetics	116 (33%)	143 (43%)	0.010

**Abreviaciones:** SD, desviación estándar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla VIII.** Características clínicas en pacientes diabéticos.

DIABETICOS	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	p value
<b>Patients, N</b>	<b>148</b>	<b>153</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>			
Mean age (years±SD)	68±10	66±9	0.062
Gender (males)	121 (82%)	130 (85%)	0.454
Body mass index (mean±SD)	28±4	30±4	<0.001
<b>Underlying diseases,</b>			
Cancer	11 (7.4%)	6 (3.9%)	0.187
Chronic lung disease	24 (16%)	18 (12%)	0.265
Chronic heart failure	13 (8.8%)	17 (11%)	0.500
Diabetes	148 (100%)	153 (100%)	-
Hypertension	111 (75%)	131 (86%)	0.020
Current smokers	44 (30%)	55 (36%)	0.251
<b>Prior history in other beds,</b>			
Coronary artery disease	30 (20%)	37 (24%)	0.415
Cerebrovascular disease	27 (18%)	18 (12%)	0.115
<b>Physical examination,</b>			
Mean SBP levels (mm Hg)	144±15	143±14	0.488
Mean DBP levels (mm Hg)	73±8	75±8	0.024
Mean heart rate (bpm)	79±10	77±10	0.071
<b>Mean laboratory levels,</b>			
Creatinine Clearance (mL/min)	69±33	81±31	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	176±42	170±32	0.210
LDL-cholesterol (mg/dL)	101±30	95±28	0.109
<b>Drugs,</b>			
Diuretics	66 (45%)	61 (40%)	0.407
Beta-blockers	32 (22%)	38 (25%)	0.509
ACE-inhibitors	74 (50%)	50 (33%)	0.002
Angiotensin-II antagonists	47 (32%)	81 (53%)	<0.001
Calcium antagonists	48 (32%)	43 (28%)	0.414
Antiplatelets	135 (91%)	137 (90%)	0.623
Anticoagulants	15 (10%)	19 (12%)	0.532
Statins	120 (81%)	137 (90%)	0.038
Insulin	49 (33%)	41 (27%)	0.232
Oral antidiabetics	111 (75%)	132 (86%)	0.013

**Abreviaciones:** SD, desviación estándar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla IX.** Características clínicas de los pacientes NO diabéticos.

NO DIABETICOS	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	p value
<b>Patients, N</b>	<b>203</b>	<b>183</b>	
<b>Clinical characteristics,</b>			
Mean age (years±SD)	64±12	63±11	0.818
Gender (males)	181 (89%)	161 (88%)	0.715
Body mass index (mean±SD)	27±4	28±5	0.017
<b>Underlying diseases,</b>			
Cancer	17 (8.4%)	17 (9.3%)	0.751
Chronic lung disease	34 (17%)	31 (17%)	0.960
Chronic heart failure	10 (4.9%)	7 (3.8%)	0.599
Diabetes	0	0	-
Hypertension	122 (60%)	113 (62%)	0.740
Current smokers	85 (42%)	64 (35%)	0.177
<b>Prior history in other beds,</b>			
Coronary artery disease	29 (14%)	31 (17%)	0.472
Cerebrovascular disease	16 (7.9%)	12 (6.6%)	0.616
<b>Physical examination,</b>			
Mean SBP levels (mm Hg)	143±16	140±15	0.035
Mean DBP levels (mm Hg)	77±9	76±9	0.670
Mean heart rate (bpm)	77±10	76±10	0.300
<b>Mean laboratory levels,</b>			
Creatinine Clearance (mL/min)	78±34	81±33	0.402
Total cholesterol (mg/dL)	184±33	183±33	0.690
LDL-cholesterol (mg/dL)	109±30	108±30	0.809
<b>Drugs,</b>			
Diuretics	79 (39%)	62 (34%)	0.305
Beta-blockers	26 (13%)	28 (15%)	0.481
ACE-inhibitors	77 (38%)	69 (38%)	0.964
Angiotensin-II antagonists	51 (25%)	43 (24%)	0.710
Calcium antagonists	41 (20%)	43 (24%)	0.433
Antiplatelets	193 (95%)	169 (92%)	0.268
Anticoagulants	16 (7.9%)	16 (8.7%)	0.759
Statins	161 (79%)	148 (81%)	0.701
Insulin	0	0	-
Oral antidiabetics	5 (2.5%)	11 (6.0%)	0.081

**Abreviaciones:** SD, desviación estándar; SBP, Presión arterial sistólica; DBP, Presión arterial diastólica; ACE, Enzima convertidor de la angiotensina.

**Tabla X.** Incidencia de eventos cardiovasculares posteriores.

TODOS LOS PACIENTES	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	Rate Ratio	P-value
<b>All patients, N</b>	<b>351</b>	<b>336</b>		
<b>Follow-up (years)</b>	<b>543</b>	<b>454</b>		
Myocardial infarction	2.06 (1.08-3.57)11	0.66 (0.17-1.81)3	3.10 (0.92-13.83)	0.071
Ischemic stroke	1.12 (0.45-2.33)6	1.33 (0.54-2.77)6	0.84 (0.26-2.76)	0.770
<b>Amputation,</b>				
Digital	2.41 (1.31-4.10)12	1.35 (0.55-2.82)6	1.78 (0.67-5.14)	0.255
Trans-metatarsal	0.40 (0.07-1.33)2	1.13 (0.41-2.50)5	0.36 (0.05-1.80)	0.227
Major, below-knee	0.40 (0.07-1.33)2	0	-	-
Major, above-knee	0.20 (0.01-0.99)1	0	-	-
<b>Additional procedures,</b>				
Angioplasty	1.41 (0.61-2.78)7	0.23 (0.01-1.11)1	6.23 (0.96-141.4)	0.056
Stent	10.84 (8.23-14.04)54	3.39 (1.97-5.46)15	3.20 (1.84-5.85)	<0.001
By-pass	3.21 (1.90-5.11)16	0.90 (0.29-2.18)4	3.56 (1.26-12.39)	0.015
Subsequent event	4.42 (2.84-6.58)22	1.13 (0.41-2.50)5	3.91 (1.56-11.61)	0.002
Overall death	7.43 (5.31-10.13)37	2.03 (0.99-3.73)9	3.66 (1.82-8.02)	<0.001
	5.56 (3.79-7.88)29	3.37 (1.96-5.44)15	1.65 (0.89-3.15)	0.114
	4.24 (2.75-6.26)23	2.64 (1.43-4.49)12	1.60 (0.80-3.23)	0.186

**Tabla XI.** Incidencia de eventos cardiovasculares posteriores en pacientes diabéticos.

DIABETICOS	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	Rate Ratio	P-value
<b>All patients, N</b>	<b>148</b>	<b>153</b>		
<b>Follow-up (years)</b>	<b>236</b>	<b>193</b>		
Myocardial infarction	2.15 (0.79-4.76)5	1.04 (0.17-3.44)2	2.06 (0.41-15.33)	0.414
Ischemic stroke	1.29 (0.33-3.50)3	1.57 (0.40-4.28)3	0.82 (0.14-4.77)	0.816
<b>Amputation,</b>	<b>4.67 (2.37-8.33)10</b>	<b>2.16 (0.69-5.22)4</b>	<b>2.16 (0.69-7.95)</b>	<b>0.194</b>
Digital	2.34 (0.86-5.18)5	0	-	-
Trans-metatarsal	0.47 (0.02-2.31)1	0	-	-
Major, below-knee	0.93 (0.16-3.09)2	0	-	-
Major, above-knee	0.93 (0.16-3.09)2	2.16 (0.69-5.22)4	0.43 (0.06-2.44)	0.357
<b>Additional procedures,</b>	<b>13.55 (9.25-19.21)29</b>	<b>2.16 (0.69-5.22)4</b>	<b>6.27 (2.37-20.90)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Angioplasty	4.21 (2.05-7.72)9	0.54 (0.03-2.67)1	7.78 (1.28-172.00)	0.021
Stent	6.54 (3.72-10.72)14	1.08 (0.18-3.57)2	6.05 (1.57-39.32)	0.006
By-pass	9.81 (6.24-14.74)21	1.08 (0.18-3.57)2	9.08 (2.48-57.37)	<0.001
Subsequent event	8.00 (4.89-12.40)18	4.81 (2.35-8.83)9	1.66 (0.75-3.88)	0.215
Overall death	4.66 (2.45-8.10)11	2.59 (0.95-5.74)5	1.80 (0.63-5.75)	0.283

**Tabla XII.** Incidencia de eventos cardiovasculares posteriores en pacientes NO diabéticos.

NO DIABETICOS	Grupo D ITB < 0.6	Grupo E ITB ≥ 0.6	Rate Ratio	P-value
<b>All patients, N</b>	<b>203</b>	<b>183</b>		
<b>Follow-up (years)</b>	<b>307</b>	<b>261</b>		
Myocardial infarction	1.99 (0.81-4.13)6	0.38 (0.02-1.90)1	5.17 (0.76-119.60)	0.104
Ischemic stroke	0.99 (0.25-2.69)3	1.15 (0.29-3.14)3	0.86 (0.15-4.98)	0.854
Amputation,	0.70 (0.12-2.33)2	0.78 (0.13-2.56)2	0.91 (0.09-8.73)	0.928
Digital	0	0.39 (0.02-1.91)1	-	-
Trans-metatarsal	0	0	-	-
Major, below-knee	0	0	-	-
Major, above-knee	0.70 (0.12-2.33)2	0.39 (0.02-1.91)1	1.82 (0.14-53.59)	0.680
<b>Additional procedures,</b>	<b>8.80 (5.82-12.80)25</b>	<b>4.26 (2.24-7.41)11</b>	<b>2.07 (1.03-4.36)</b>	<b>0.041</b>
Angioplasty	2.47 (1.08-4.88)7	1.16 (0.30-3.17)3	2.12 (0.56-10.09)	0.288
Stent	2.82 (1.31-5.35)8	1.16 (0.30-3.17)3	2.42 (0.66-11.29)	0.193
By-pass	5.63 (3.34-8.95)16	2.71 (1.19-5.37)7	2.08 (0.87-5.40)	0.104
Subsequent event	3.70 (1.95-6.44)11	2.32 (0.94-4.82)6	1.60 (0.59-4.67)	0.366
Overall death	3.91 (2.12-6.65)12	2.68 (1.17-5.31)7	1.46 (0.57-3.94)	0.440

## DISCUSIÓN

Sabemos que los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen un mayor riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares independientemente de otras variables como pueden ser la edad, sexo o comorbilidades. Con este estudio pretendemos saber si la medición del ITB debe ser llevada a cabo de forma rutinaria en la población de riesgo, para prevenir los eventos cardiovasculares posteriores y potenciar el tratamiento médico, y en pacientes con sintomatología que debuta en otros territorios ya sea el coronario o cerebral. También si en función del valor podemos determinar un mayor riesgo cardiovascular.

Hemos analizado varios aspectos de estos pacientes teniendo en cuenta una medición del índice tobillo brazo aislada al inicio del registro.

Con una sola medición del ITB hemos empezado clasificando a los pacientes en tres grupos: A con  $ITB < 0.5$ , B con  $ITB 0.5-0.65$  y C con un  $ITB > 0.65$ , las características clínicas (Tablas II, III y IV) eran similares entre los grupos a excepción de la diabetes, más frecuente en el C, cosa deducible por la intensa calcificación de la lámina media que presentan estos pacientes, lo que hace que las arterias sean menos compresibles y den lugar a una falsa elevación de los valores de presión en tobillo. Además en este grupo es más frecuente un IMC mayor lo que implica una mayor predisposición al síndrome metabólico. Dentro de los pacientes diabéticos se pone de manifiesto que cuanto mayor es su ITB más obesidad, más hipertensión, especialmente con una diastólica mayor y más alteración del aclaramiento de creatinina, todo ello probablemente debido a, como he comentado antes, una mayor severidad o evolución de su diabetes mellitus. En los no diabéticos, sin embargo, no encontramos apenas diferencias entre los tres grupos.

Analizando la incidencia de eventos isquémicos, tanto en diabéticos como no diabéticos vemos la mayor necesidad de procedimientos adicionales cuanto menor es el ITB, cosa razonable debido a que se relaciona con la mayor severidad de la isquemia. Un  $ITB < 0.5$  se asocia, en la mayoría de los casos, a grados III y IV de Fontaine y, por lo tanto, son aquellos en los que se suele aplicar un tratamiento quirúrgico ya sea endovascular o mediante cirugía abierta. En pacientes diabéticos (Tabla V) la incidencia de infarto de miocardio es de 2.13 por cada 100 pacientes y año en el grupo B con un ITB 0.5-0.65 siendo en los otros dos grupos de 0.7. Lo contrario ocurre en la incidencia de eventos cerebrovasculares, más frecuentes en los grupos A y C, no habiendo casos en el B, valores que son poco significativos debido a un bajo número de pacientes. En los NO diabéticos (Tabla VI) son más frecuentes los infartos de miocardio cuanto menor es el ITB (2.55 vs 1.05 y 0.65 en los grupos A, B y C respectivamente).

También hemos analizado los datos dividiendo a los pacientes en únicamente dos grupos: D  $ITB < 0.6$  y E con  $ITB > 0.6$  y el análisis ha sido similar en cuanto a las características clínicas. Al separar los grupos en diabéticos o no diabéticos obtenemos más o menos los mismos resultados que habíamos obtenido en el primer análisis con los grupos A, B y C. También para la incidencia de eventos cardiovasculares.

A pesar de carecer de significación estadística vemos que hay 3 veces más probabilidades de padecer un infarto agudo de miocardio en aquellos pacientes con un ITB inferior a 0.6 (2.06 en el grupo D, 0.66 en el E por cada 100 pacientes y año). En los diabéticos sigue siendo aproximadamente el doble y en los no diabéticos se multiplica por 5 la probabilidad de presentar un infarto agudo de miocardio si

perteneces al grupo D. No hay diferencias en cuanto a grupos si estudiamos la indicencia de accidentes cerebrovasculares. La probabilidad de amputación también predomina con un ITB más bajo, siendo 6 veces más frecuente en el grupo D si hablamos de amputaciones supracondíleas, algo nada despreciable.

La medición del índice tobillo brazo es una prueba sencilla, incruenta, barata y rápida para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos, y que según su valor nos puede orientar acerca del riesgo de eventos cardiovasculares que puede sufrir el paciente.

Quizá solo el tener un ITB patológico es indicativo de riesgo pero es independiente de su valor absoluto. Es probable que estos datos se deban a un número insuficiente de pacientes. Los resultados obtenidos son orientativos sobre lo que un número mayor de pacientes podría representar adquiriendo un mejor significado estadístico.

Debemos buscar otros puntos de corte y más número de pacientes para valorar los resultados preliminares de una forma más rotunda.

Hay un elevado número de pacientes diabéticos y añosos que a menudo pueden falsificar los ITB debido a la calcificación de sus arterias y quizá eso modifica los datos.

A pesar de lo que pueda parecer, no se debe considerar, en un paciente diabético, que un ITB elevado es un signo de buen pronóstico, sino todo lo contrario, en los pacientes diabéticos, la elevación del índice tobillo brazo podría considerarse como un mayor riesgo y a lo mejor, podría orientar a un empeoramiento de su estado cardiovascular de manera que nos ayudara a ser más estrictos en el control de la diabetes y en el resto del tratamiento médico.

## CONCLUSIONES

1. No hemos encontrado un punto de corte a partir del cual el ITB patológico se asocie significativamente a un peor pronóstico.
2. Hay una asociación entre un ITB bajo y un mayor número de eventos cardiovasculares, a pesar de no ser estadísticamente significativo.
3. Los pacientes con un ITB inferior a 0.6 tienen un riesgo 3 veces mayor de sufrir un infarto de miocardio y necesitan 6 veces más amputaciones que los que tienen un ITB superior a 0.6.
4. La incidencia de isquemia cerebral no varía según el valor del ITB.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr., et al. Atherosclerotic Peripherals vascular disease symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*.2008;118:2826-9
2. Schildkraut JM, Myers RH, Cypples LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 64:555-9.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. PARTNERS study. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324.
4. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10 year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Ann vasc surg* 2010; 24:985-993.
5. Manuel Monreal, Lorenzo Álvarez, Blanca Vilaseca, Ramón Coll, Carmen Suárez, Jesús toril, Carmen Sanclemente. The FRENA investigators. Clinical outcome in patients with Peripherals artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *European Journal of Internal Medicine* 19 (2008): 192-197.
6. Leng GC, Fowkes FGR. The Edimburg claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1101-9.
7. Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñac JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, López-Jiménez L, Monreal M. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Nov 21.

8. J.M Encisa de Sá, B. Torrón Casal, A. Rosendo Carrera. Cap 30 Epidemiología e historia natural. VIII Isquemia crónica de los miembros inferiores. Pag. 512-13. Tratado de las enfermedades vasculares. SEACV. Ed. Viguera. Vol I. 2006.
9. TASC. Management of peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2000; 31:5-34.
10. Anand V. Doobay, Sonia S. Anand. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes. A systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1463-1469.
11. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. The ankle-brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008; 300:1909-19.
12. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. Br J Surg 1969;56:676-9.
13. Fisher CM, Burnett A, Makeham V, Kidd J, Glasson M, Harris JP. Variation in measurement of ankle-brachial pressure index in routine clinical practice. J Vasc Surg 1996; 24:871-5.
14. Rutherford RB, Baker Jd, Ernst C, et al. recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997;26:517-38.
15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45:S5-S67.
16. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg 2007;45:645-54.

17. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105.
18. José M. Mostaza, Ignacio Vicente, Marc Cairols, José Castillo, José R. González-Juanatey, José L. Pomar y Carlos Lahoz. Índice tobillo-brazo y riesgo vascular. *Med clin (barc)* 2003;121(2):68-73.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feilgelson HS, Klauber MR, Mc Cann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1999;332:381-6.
20. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1597-72.
21. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronek A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2005;112:3501-8.
22. Martín Álvarez A, Ortega Martín JM, Fernández Samos R., Fernández Morán MC, Vaquero Morillo F. Frecuentación por patología vascular en atención primaria. *Angiología* 2005;57:237-42.