



Universitat Autònoma de Barcelona

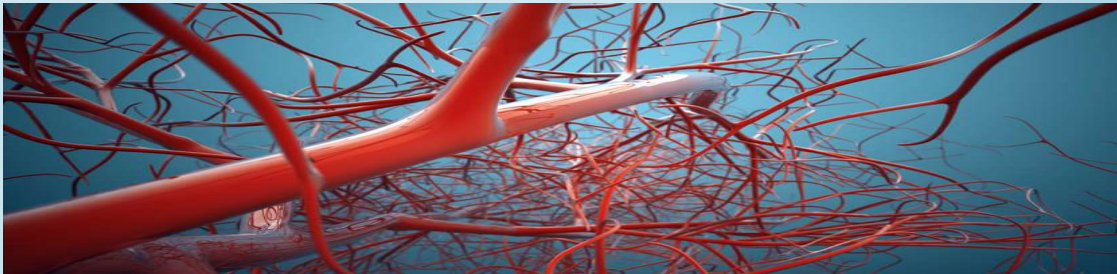
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

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

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

Tesi Doctoral

**Incidència d'arteriopatia perifèrica i morbi-mortalitat cardiovascular després de 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER**



Doctoranda: Rosa Forés Raurell

Directors: Maria Teresa Alzamora Sas; Xavier Mundet Tuduri

Tutor acadèmic: Albert Selva O'Callaghan

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona 2018





Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

**Incidència d'arteriopatia perifèrica i morbi- mortalitat cardiovascular després de 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER**

Tesi presentada per Rosa Forés Raurell per obtenir el grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Directors de la tesi

Tutor Acadèmic

---

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Alzamora Sas

Albert Selva O'Callaghan

Dr. Xavier Mundet Tuduri

Barcelona 2018

Barcelona 2018

## **Informe dels directors de la tesi**

La Dra. M<sup>a</sup> Teresa Alzamora Sas i el Dr. Xavier Mundet Tuduri, professor associat, certifiquen que han supervisat i guiat la tesi doctoral titulada **“Incidència d’arteriopatia perifèrica i morbi-mortalitat cardiovascular després de 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER”** presentada per Rosa Forés Raurell. Confirmen que aquesta tesi aconsegueix els requisits per a ser defensada per obtenir el grau de Doctor.

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Alzamora Sas

Dr. Xavier Mundet Tuduri

**Als meus pares**  
**A la Marina, en Siscu i la Mayte**

## AGRAÏMENTS

---

M' agradaria expressar el meu sincer agraïment a totes les persones que d' alguna o altre manera han intervingut en la realització d' aquesta tesi. Segur que em deixaré a algú però no de forma voluntària.

En primer lloc a tota la gent que va fer possible que allà per l' any 2006 es fes realitat una idea de recerca que vàrem elaborar inicialment amb les companyes de feina Maite Alzamora, Marta Sorribes i la sempre recordada Marisa Vicheto. A partir d' aquest fet es va posar en marxa un engranatge que va desembocar en la creació de la cohort ARTPER i tots els projectes posteriors que es van poder desenvolupar fins arribar al moment present.

A tots els components de la Unitat de Suport a la Recerca de la Metropolitana Nord que des del primer moment ens van guiar i assessorar en aquest camí de la recerca. Molt especialment al Pere Torán i al Guillem Pera. A la Marta Ruiz pel seu ajut en tasques administratives. També a Laura Muñoz, Josep M<sup>a</sup> Manresa, Núria Montellà i Llorenç Caballeria per estar sempre disposats a donar-me un cop de mà davant de qualsevol dubte. A la Teresa Rodriguez per la seva tasca en el seguiment i citació dels pacients. A tots els investigadors que han anat passant durant aquest anys per la USR amb qui he compartit coneixements, neguits i dubtes. Al José Miguel Baena per ser una font inesgotable d' idees.

A l' IDIAP Jordi Gol pels Ajuts concedits durant aquests anys que m' han permès compaginar l' assistència i la recerca i així poder finalitzar aquesta tesi.

A les diferents direccions de la SAP Metropolitana Nord i a les directores que han passat per l' equip d' atenció primària Riu Nord-Riu Sud de Santa Coloma de Gramenet per facilitar que pugués gaudir dels alliberaments de l' IDIAP sense problemes. A totes les companyes i companys de l' equip pel seu suport, col·laboració i interès.

També als amics que durant aquest temps s' han interessat i m' han estat preguntant com tenia això de la tesi. Moltes gràcies a tots.

A tots el participants de la Cohort ARTPER ja que sense ells no s' hagués pogut fer cap dels treballs que formen aquesta tesi.

El meu sincer agraïment a la Maria Angla pel suport estadístic en un dels articles i especialment al Guillem Pera per l' ajut en l' anàlisi de les dades, en la metogologia i per la seva paciència en tot moment.

Voldria agrair sincerament als meus directors de tesi Dr. Xavier Mundet i Dra. Maria Teresa Alzamora la seva col·laboració, disposició i supervisió en la realització d' aquest treball. Molt especialment a la Dra. Alzamora, amb qui he compartit de fa anys moltes hores de treball i vivències, per tenir sempre una actitud positiva i encoratjadora per afrontar nous reptes i nous projectes.

Finalment agrair a la meva família tot el seu suport incondicional.



# CONTINGUT

---

Finançament	1
Abreviatures	3
Llistat de taules	5
Llistat de figures	6
Resum	7
Resumen	13
Summary	19
<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	<b>26</b>
1.1 Arteriosclerosi	26
1.2 Malaltia Arterial Perifèrica	30
1.2.1 Definició	30
1.2.2 Prevalença	31
1.2.3 Incidència	35
1.2.4 Factors de risc	36
1.2.4.1 Factors de risc clàssics	36
1.2.4.1.1 Edat	36
1.2.4.1.2 Sexe	37
1.2.4.1.3 Ètnia	37
1.2.4.1.4 Tabac	37
1.2.4.1.5 Diabetis	38
1.2.4.1.6 Hipertensió Arterial	38
1.2.4.1.7 Dislipèmia	39
1.2.4.2 Altres Factors de risc	39
1.2.4.2.1 Malaltia renal crònica	39

1.2.4.2.2	Altres	40
1.2.5	Clínica	41
1.2.6	Diagnòstic	42
1.2.6.1	Exploració Física	42
1.2.6.2	Proves diagnòstiques	43
1.2.6.2.1	Índex Turmell- Braç	43
1.2.6.2.2	Test Treadmill	45
1.2.6.2.3	Ultrasons	45
1.2.6.2.4	Angio-tomografia Computeritzada	46
1.2.6.2.5	Angio-Ressonància magnètica	46
1.2.6.2.6	Angiografia per sostracció Digital	47
1.2.7	Estratègies terapèutiques	47
1.2.7.1	Cessament del tabac	47
1.2.7.2	Exercici físic	48
1.2.7.3	Control dels factors de risc	48
1.2.7.3.1	Dislipèmia	48
1.2.7.3.2	Hipertensió arterial	49
1.2.7.3.3	Diabetis	49
1.2.7.4	Tractament farmacològic	50
1.2.7.4.1	Antiagregants	50
1.2.7.4.2	Cilostazol	52
1.2.7.4.3	Pentoxifilina	53
1.2.7.4.4	Naftidrofurilo	53
1.2.7.4.5	Altres	54
1.2.7.5	Tractament Quirúrgic	54
1.2.8	Calcificació arterial	54
1.3	Arteriopatia perifèrica i morbimortalitat cardio i Cerebrovascular	55
1.3.1	Taules de risc	56

1.3.2 Població susceptible per la mesura de l'ITB	59
<b>2. HIPÒTESI</b>	60
<b>3. OBJECTIUS</b>	61
<b>4. MATERIAL I MÈTODES</b>	62
<b>5. RESULTATS</b>	63
5.1 Estudi 1	64
5.2 Estudi 2	73
5.3 Estudi 3	85
<b>6. RESUM DE RESULTATS I DISCUSSIÓ</b>	92
<b>7. CONCLUSIONS</b>	102
<b>8. LÍNIES DE FUTUR</b>	103
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	104

## FINANÇAMENT

---

Aquesta tesi presentada per obtenir el Grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona és el resultat de 3 estudis realitzats a la Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord i a l'ABS Riu Nord – Riu Sud de Santa Coloma de Gramenet. Els estudis inclosos en aquesta tesi s'han presentat en format d'articles científics, sent publicats els dos primers en dues revistes internacionals i el tercer en una revista nacional obtenint un factor d'impacte global de 5,763.

Aquests estudis s'han pogut realitzar gràcies a l'obtenció dels següents ajuts:

- Els estudis I i III es van realitzar mitjançant el finançament del projecte “Incidencia de arteriopatía periférica y relación con factores de riesgo cardiovascular y morbimortalidad cardiovascular a los 5 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER”, per part del Instituto de Salud Carlos III en la convocatòria corresponent a l'any 2011 de “Concesión de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011”; amb el codi d'expedient PI11/00765, cofinançat per la Unió Europea a través del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER). Atorgat a la Dra. MT. Alzamora com a investigadora principal, participant la doctoranda com a investigadora col·laboradora.

- L'estudi II es va realitzar mitjançant el finançament del projecte “Morbimortalidad cardiovascular y no cardiovascular a los 10 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER”, per part del Instituto de Salud Carlos III en la convocatòria corresponent a l'any 2015 de “Concesión de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2013-2016”; amb el codi d'expedient PI15/00510, cofinançat per la Unió Europea a través del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER). Atorgat a la Dra. MT. Alzamora com a investigadora principal, participant la doctoranda com a investigadora col·laboradora.

-14a Beca per a la capacitat en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el 07/04/2014.

## **Estudi 1**

Alzamora MT, Forés R, Pera G, Baena-Díez JM, Heras A, Sorribes M, Valverde M, Muñoz L, Mundet X, Torán P. **Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up.** BMC Cardiovasc Disord. 2016; 16:8. **FI: 1,832. Q3.**

## **Estudi 2**

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X, Torán P. **Contribution of the ankle-brachial index to improve the prediction of coronary risk: the ARTPER cohort.** PLoS One. 2018; 13(1): e0191283. **FI: 2,806. Q1.**

## **Estudi 3**

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. **Evolución y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular tras 5 años de seguimiento y su relación con la incidencia de arteriopatía periférica: cohorte poblacional ARTPER.** Med Clin (Barc). 2017;148(3):107–113. **FI: 1,125. Q3.**

## ABREVIATURES

---

AAS: Àcid Acetil Salicílic

ABI: Ankle Brachial Index

ABIC: Ankle Brachial Index Collaboration

ACC: American College of Cardiology

ADA: American Diabetes Association

AHA: American Heart Association

AIT: Accident isquèmic transitori

AP: Arteriopatia perifèrica

ARIC: The Atherosclerosis Risk In Communities study

ARM: Angioressonància magnètica

ARTPER: Estudi d' ARTeriopatia PERifèrica

ASD: Angiografia per sostracció digital

ATC: Angiotomografia computeritzada

CA: Calcificació arterial

CHS: Cardiovascular Heart Study

CI: Claudicació intermitent

DM: Diabetis mellitus

ECV: Esdeveniments cardiovasculars

ED: Eco-Doppler

ESC: European Society of Cardiology

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensió arterial

IAM: Infart agut de miocardi

ITB: Índex Turmell- Braç

MAP: Malaltia arterial perifèrica

MCV: Malalties cardiovasculars

MRC: Malaltia renal crònica

NRI: Net reclassification improvement

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAD: Peripheral arterial disease

RCV: Risc cardiovascular

REASON: REgicor and Artper Score fOr aNkle brachial index screening

REACH: REduction of Atherothrombosis for Continued Health registry

REGICOR: Registre Gironí del COR

SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation

TA: Tensió arterial

TAS: Tensió arterial sistòlica

## LLISTAT DE TAULES

---

**Taula 1.** Tendència de la taxa de mortalitat ajustada per edat de la malaltia cerebrovascular, malaltia isquèmica cardíaca i insuficiència cardíaca en ambdós sexes. Espanya.1975-2014.

**Taula 2.** Resultats de diversos estudis de prevalença d'arteriopatia perifèrica en diferents poblacions.

**Taula 3.** Exemples d'estudis poblacionals de prevalença d'arteriopatia perifèrica en diferents grups ètnics.

**Taula 4.** Classificació clínica de l' arteriopatia perifèrica.

**Taula 5.** Estratègies poblacionals per screening d'arteriopatia perifèrica.



## LLISTAT DE FIGURES

---

**Figura 1.** Representació esquemàtica de l'evolució de la placa arterioscleròtica des d' etapes inicials de disfunció endotelial a etapes avançades amb la presència de plaques complicades.

**Figura 2.** Prevalença i distribució de l'arteriosclerosi en diferents territoris vasculars.

**Figura 3.** Estimació del nombre de casos d'arteriopatia perifèrica per grups d' edat, en 8 regions de l' OMS per l' any 2010.

**Figura 4.** Prevalença d'índex turmell braç  $\leq 0,9$  en pacients amb malaltia renal crònica versus no malaltia per diferents estadis.

**Figura 5.** Mesura de l'índex turmell braç. Quocient entre pressió arterial sistòlica més elevada del turmell (pèdia o tibial posterior) i pressió arterial sistòlica del braç control.

**Figura 6.** Teràpia amb antiagregants en pacients amb arteriopatia perifèrica.

**Figura 7.** Hazard ratio per mortalitat total segons els valors d'índex turmell braç en el Cardiovascular Heart Study (CHS) i Ankle Brachial Index Collaboration Study (ABIC).

## RESUM

---

L'arteriosclerosi és una malaltia crònica, sistèmica i progressiva del sistema vascular. La seva prevenció i el diagnòstic precoç és un dels objectius essencials en el camp de les malalties vasculares. L'arteriopatia perifèrica (AP) és una de les seves manifestacions clíniques i està fortament associada a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (ECV) i a l'increment de mortalitat.

En els darrers anys s'han realitzat diversos estudis epidemiològics sobre la prevalença d'AP, factors de risc i aparició d'ECV, essent l'AP un predictor independent de morbimortalitat cardiovascular. En canvi, la incidència d'AP i els factors de risc relacionats amb la seva aparició han estat escassament estudiats fins ara. Per altra part l'AP és una de les manifestacions clíniques d'arteriosclerosi que es pot diagnosticar més fàcilment a l'atenció primària.

En aquest context es va plantejar millorar el coneixement de l'epidemiologia de l'AP, els factors implicats en la seva aparició i la repercussió en la morbimortalitat cardiovascular en el nostre entorn. Mitjançant el seguiment durant 5 anys d'una cohort poblacional d'edat superior a 49 anys (cohort ARTPER), es van realitzar 3 estudis relacionats. Aquests estudis ens ajudaran a millorar el coneixement sobre la incidència d'AP i els factors de risc implicats en la seva aparició i permetran implementar i optimitzar estratègies de prevenció primària de la malaltia cardiovascular (MCV).

### **Objectiu Principal:**

1. Conèixer la incidència d'AP simptomàtica i asimptomàtica als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors associats a la seva aparició.

### **Objectius Secundaris:**

1. Estudiar la contribució de l' índex turmell-braç (ITB) en la reclassificació del risc cardiovascular (RCV) segons les funcions de risc Framingham i REGICOR, en la població objecte d'estudi.
2. Coneixer l' evolució i el grau de control dels factors de risc cardiovascular (FRCV) clàssics, així com el seu maneig farmacològic després de 5 anys de seguiment de la cohort ARTPER i la seva relació amb la incidència d'AP.

### **Metodologia**

Aquesta tesi consta de 3 estudis que utilitzen un enfocament poblacional i epidemiològic. Es van realitzar a partir de la cohort poblacional ARTPER. Aquesta cohort va ser creada entre octubre del 2006 i juny del 2008 aconseguint el reclutament de 3786 participants majors de 49 anys procedents de 24 centres de salut de l'àrea metropolitana de Barcelona i del Barcelonès Nord-Maresme per tal de estudiar la prevalença d'AP. Aquestes persones van ser seleccionades mitjançant mostreig aleatoritzat simple a partir de la base de dades de la població adscrita als centres d'Atenció Primària participants en els estudis (font de dades més exhaustiva i actualitzada que el cens). Aquest disseny permet que els resultats dels estudis siguin representatius d'aquest tipus de població. Posteriorment es va realitzar seguiment telefònic i revisió de la història clínica cada 6 mesos des de la inclusió dels participants fins 2016. Entre 2011- 2012 es van reexaminar els participants en una segona visita presencial.

En el primer estudi es va valorar la incidència d'AP als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors associats a la seva aparició.

En el segon estudi es va valorar la contribució de l' ITB en la reclassificació del RCV segons les funcions de risc Framingham i REGICOR .

En el tercer estudi es va valorar l'evolució i el grau de control dels FRCV clàssics, després de 5 anys de seguiment de la cohort i la seva relació amb la incidència d'AP.

En els tres estudis presentats es van utilitzar diferent nombre de participants de la cohort ARTPER i diferents tipus d'anàlisi en funció dels objectius proposats. Les característiques específiques dels participants inclosos i dels mètodes emprats es descriuen detalladament en els articles d'aquesta tesi.

## **Resultats**

En l' **Estudi I** es va valorar la incidència d'AP simptomàtica i asimptomàtica als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors implicats en la seva aparició.

La cohort ARTPER va ser creada entre octubre de 2006 i juny de 2008 per a estudiar la prevalença d' AP reclutant 3.786 individus >49 anys. Entre 2011 i 2012 es van reexaminar els participants en una segona visita presencial per tal d' avaluar la incidència d' AP. La participació va ser del 77% i un cop exclosos els individus amb AP prèvia, calcificació arterial (CA) en el seguiment i impossibilitat per realitzar l' ITB es van analitzar 2.256 pacients. La mitjana de seguiment va ser de 4,9 anys (3,8-5,8) amb un seguiment global de 11.106 persones-any. Es va considerar AP quan l' ITB era  $< 0,9$ . ITB normal si l' ITB era  $\leq 0,9$  i  $\geq 1,4$  i CA quan l' ITB era  $> 1,4$ . Durant aquest temps van aparèixer 95 nous casos d' AP, representant una incidència del 4,3% als 5 anys [8,6 per 1.000 persones-any (IC 95% 6,9-10,5)], sent més elevada en homes 10,2 (IC 95% 7,4-13,5) que en dones 7,5 (IC 95% 5,5-9,9) i major incidència d' AP asimptomàtica que simptomàtica (6,4 per 1.000 persones-any versus 1,6 per 1.000 persones-any). La incidència observada en subjectes  $<$  de 65 anys va ser del doble en homes (9,9 per 1.000 persones-any) que en dones (4,8 per 1.000 persones-any) mentre que en  $> 75$  anys les incidències s' igualaven al voltant de 12,5 casos per 1.000 persones-any.

En l' anàlisi multivariant, els factors de risc associats significativament a la incidència d' AP van ser: l' edat (HR 1,04 per any; IC 95% 1,01–1,07), el tabaquisme (HR 3,49; IC 95% 2,07–5,90), el colesterol HDL baix (HR 1,68; IC 95% 1,08–2,63) i un factor poc estudiat com la limitació important per realitzar activitat física (HR 2,37; IC 95% 1,18–3,37).

En l' **Estudi II** es va valorar la contribució de l'ITB en la reclassificació del RCV afegit a les funcions de risc Framingham i REGICOR després de 9 anys de seguiment de la cohort ARTPER.

Partint de la cohort inicial, igual que en l'estudi anterior (3.789 participants), es van analitzar finalment 2.716 persones. Es van excloure 554  $\geq$  75 anys, 194 amb CA, 274 amb MCV prevalent, 24 per manca d' alguna dada i 24 per ECV sense confirmació. Del total de la mostra estudiada un 57% eren dones i l' edat mitjana de 62 anys (rang 49-74). 131 individus (4,8%) presentaven un ITB  $<0,9$ . La mitjana de seguiment va ser de 9 anys durant els quals van aparèixer 126 esdeveniments coronaris (5%) i 61 esdeveniments cerebrals (2%). La incidència d' esdeveniments coronaris en pacients amb ITB patològic va ser de (17,2/1.000 persones-any) i amb ITB normal (4,8/1.000 persones-any). La incidència d' esdeveniments cerebrovasculars amb ITB patològic va ser de (8,3/1.000 persones-any) i amb ITB normal (2,5/1.000 persones-any). El percentatge de pacients que es reclassificarien a RCV elevat ( Framingham  $\geq$  20, REGICOR  $\geq$ 10) a l' incloure la presència d' un ITB  $<0,9$  en els nivells baix i mig d' aquestes taules és del 6% i 8% respectivament. La millora en la capacitat predictiva a l' incloure l' ITB es va valorar mitjançant el net reclassification improvement (NRI). Aquest índex millora en les dues escales obtenint un NRI del 4% (95% CI -2%-11%) per Framingham i un NRI del 7% (95% CI 0%-13%) per REGICOR.

En l' **Estudi III** es va avaluar l' evolució i grau de control dels FRCV i del RCV (mesurat amb la funció REGICOR ), als 5 anys de seguiment i la seva relació amb la incidència d' AP en la cohort poblacional ARTPER. Després d' excloure els pacients amb MCV prèvia, amb CA i amb incongruències en la determinació de l' ITB es van analitzar en aquest estudi 2.125 persones sent el 59% dones. A l' inici, 72 pacients presentaven AP (3%) i al final del seguiment 146 (7%). Les prevalences dels factors de risc abans i després del seguiment van ser respectivament per l' hipertensió arterial (HTA): 39,3% i 54,7%; per la diabetis mellitus (DM): 12% i 20,3%; per la hipercolesterolèmia: 43% i 63,6%; pel tabaquisme: 17% i 14%; i per l' obesitat: 46,4% i 44,1%. El percentatge de control dels factors de risc en la visita basal i després del seguiment van ser respectivament per l'HTA: 40% i 61%; per la DM: 61% i 46%; per la hipercolesterolèmia: 26% i 42%; pel tabaquisme: 58% i 67% i per l' obesitat: 57% i 53%.

Valorant el grau de control dels FRCV en pacients amb AP en la visita basal i després del seguiment va ser respectivament per l' HTA: 17% i 59%; per la DM: 46% i 45%; pel colesterol LDL: 28% i 22%; pel tabaquisme: 60% i 74% i per l' obesitat: 53% i 47%. El control integral de tots els FRCV al final de l' estudi va ser del 7% dels individus, augmentant al 39% si no es considerava el pes. En pacients amb AP es va aconseguir el control de l' HTA, del colesterol LDL i del tabaquisme en el 3,4% dels pacients.

L' HTA mal controlada es va associar tant a AP prevalent (OR: 2,4 IC 95% 1,3-4,3) com a AP incident (OR: 2,3 IC 95% 1,3-4,1). El tabaquisme també es va associar a AP prevalent (OR: 5,3 IC 95% 2,2-12,8) i AP incident (OR: 5,0 IC 95% 2,5-10,2). En el cas del risc coronari mesurat mitjançant la funció REGICOR vàrem observar una lleu disminució al final del seguiment (del 5,6% al 5,4%).

## **Conclusions**

La incidència d' AP en la cohort poblacional ARTPER després de 5 anys de seguiment es de 8,6 casos /1.000 persones-any. En persones < 65 anys és major en homes, igualant-se a partir dels 75 anys en ambdós sexes.

Els factors associats al descens de l'ITB i a la incidència d'AP són: el tabaquisme, l' edat i la limitació per realitzar exercici físic.

Afegir l'ITB al càlcul del RCV (REGICOR) produeix una millora en la reclassificació a risc elevat del 7%.

L'ITB < 0,9 s'associa a una major incidència d'esdeveniments coronaris i cerebrovasculars en la cohort poblacional, de baix RCV, ARTPER. La prevalença dels factors de risc clàssics i el seu tractament augmenten als 5 anys de seguiment però, només s' obté un control òptim en el 7% dels pacients. El risc de presentar AP es multiplica per 2 en pacients amb HTA mal controlada i per 5 en persones fumadores.

## RESUMEN

---

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica, sistémica y progresiva del sistema vascular. Su prevención y diagnóstico precoz es uno de los objetivos esenciales en el campo de las enfermedades vasculares. La AP es una de sus manifestaciones clínicas y está fuertemente asociada a la aparición de eventos cardiovasculares y al aumento de mortalidad

En los últimos años se han realizado diversos estudios epidemiológicos sobre la prevalencia, factores de riesgo y aparición de ECV, siendo la AP un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular. En cambio, la incidencia de AP y los factores de riesgo relacionados con su aparición han sido escasamente estudiados hasta ahora. Por otra parte, la AP es una de las manifestaciones clínicas de arteriosclerosis que se puede diagnosticar más fácilmente en atención primaria.

En este contexto se planteó mejorar el conocimiento de la epidemiología de la AP, los factores implicados en su aparición y la repercusión en la morbimortalidad cardiovascular. A través del seguimiento durante 5 años de una cohorte poblacional de edad superior a 49 años (cohorte ARTPER), se realizaron 3 estudios relacionados.

Estos estudios nos ayudarán a mejorar el conocimiento sobre la incidencia de AP y los factores de riesgo implicados en su aparición y permitirán implementar y optimizar estrategias de prevención primaria de las ECV.

### **Objetivos Principales:**

1. Conocer la incidencia de AP sintomática y asintomática a los 5 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER y los factores asociados a su aparición.



### **Objetivos Secundarios:**

1. Estudiar la contribución del ITB en la reclasificación del RCV según las funciones de riesgo Framingham y REGICOR, en la población objeto de estudio.
2. Conocer la evolución y el grado de control de los FRCV, así como su manejo farmacológico tras 5 años de seguimiento de la cohorte ARTPER y su relación con la incidencia de AP.

### **Metodología**

Esta tesis consta de 3 estudios que utilizan un enfoque poblacional y epidemiológico. Se realizaron a partir de la cohorte poblacional ARTPER.

Esta cohorte fue creada entre octubre de 2006 y junio de 2008 reclutando finalmente 3786 participantes mayores de 49 años procedentes de 24 centros de salud del área metropolitana de Barcelona y del Barcelonès Nord-Maresme para estudiar la prevalencia de AP. Estas personas fueron seleccionadas mediante muestreo aleatorizado simple a partir de la base de datos de la población adscrita a los centros de Atención Primaria participantes en el estudio, (fuente de datos más exhaustiva y actualizada que el censo). Este diseño permite que los resultados de los estudios sean representativos de este tipo de población. Posteriormente se realizó seguimiento telefónico y revisión de la historia clínica cada 6 meses desde la inclusión de los participantes hasta 2016. Entre 2011- 2012 se examinó nuevamente a los participantes en una segunda visita presencial.

En el primer estudio se valoró la incidencia de AP a los 5 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER y los factores asociados a su aparición.

En el segundo estudio se valoró la contribución del ITB en la reclasificación del RCV según las funciones de riesgo Framingham y REGICOR.

En el tercer estudio se valoró la evolución y el grado de control de los FRCV clásicos, tras 5 años de seguimiento de la cohorte y su relación con la incidencia de AP.

En los tres estudios presentados se utilizaron diferente número de participantes y diferentes tipos de análisis en función de los objetivos propuestos. Las características específicas de los participantes incluidos y de los métodos empleados se describen detalladamente en los artículos de esta tesis.

## **Resultados**

En el **Estudio I** se valoró la incidencia de AP sintomática y asintomática tras 5 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER y los factores implicados en su aparición. La cohorte ARTPER fue creada entre octubre de 2006 y junio de 2008 para estudiar la prevalencia de AP reclutando 3.786 individuos > 49 años. Entre 2011 y 2012 se realizó una segunda visita presencial con el fin de evaluar la incidencia de AP. La participación fue del 77% y una vez excluidos los individuos con AP previa, CA en el seguimiento e imposibilidad para realizar ITB se analizaron finalmente 2.256 pacientes. La media de seguimiento fue de 4,9 años (3,8-5,8) con un seguimiento global de 11.106 personas-año. Se consideró AP cuando el ITB era < 0,9. ITB normal si el ITB era  $\leq 0,9$  i  $\geq 1,4$  y CA cuando el ITB era > 1,4. Durante este tiempo aparecieron 95 nuevos casos de AP, lo que representa una incidencia del 4,3% a los 5 años [8,6 por 1.000 personas-año (IC 95% 6,9-10,5)], siendo más elevada en hombres 10,2 (IC 95% 7,4 a 13,5) que en mujeres 7,5 (IC 95% 5,5-9,9) y mayor incidencia de AP asintomática que sintomática (6,4 por 1.000 personas-año versus 1,6 por 1.000 personas-año). La incidencia observada en sujetos < de 65 años en la segunda visita fue del doble en hombres (9,9 por 1.000 personas-año) que en mujeres (4,8 por 1.000 personas-año) mientras que en > 75 años las incidencias se igualaban alrededor de 12,5 casos por 1.000 personas-año.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados significativamente a la incidencia de AP fueron: la edad (HR 1,04 por año; IC 95% 1,01-1,07), el tabaquismo (HR 3,49; IC 95% 2,07-5,90), el colesterol HDL bajo (HR 1,68; IC 95% 1,08-2,63) y un factor

poco estudiado como la limitación importante para realizar actividad física (HR 2,37; IC 95% 1,18-3,37).

En el **Estudio II** se valoró la contribución del ITB en la reclasificación del RCV añadido a las escales de riesgo Framingham y REGICOR después de 9 años de seguimiento de la cohorte ARTPER.

Partiendo de la cohorte inicial, igual que en el estudio anterior (3.789 participantes), se analizaron finalmente 2.716. Se excluyeron 554 personas  $\geq 75$  años, 194 con CA, 274 con ECV prevalente, 24 por falta de datos y 24 por ECV sin confirmación.

Del total de la muestra estudiada un 57% eran mujeres y la edad media fue de 62 años (rango 49-74). 131 individuos (4,8%) presentaban un ITB  $<0,9$ . La media de seguimiento fue de 9 años durante los cuales aparecieron 126 eventos coronarios (5%) y 61 eventos cerebrales (2%). La incidencia de eventos coronarios en pacientes con ITB patológico fue de (17,2 / 1.000 personas-año) y con ITB normal (4,8 / 1.000 personas-año). La incidencia eventos cerebrovasculares con ITB patológico fue de (8,3 / 1.000 personas-año y con ITB normal (2,5 / 1.000 personas-año). El porcentaje de pacientes que se reclasifica a alto RCV (Framingham  $\geq 20$ , REGICOR  $\geq 10$ ) al incluir la presencia de un ITB  $<0,9$  en los niveles bajo y medio de estas tablas está alrededor de 6% y 8% respectivamente. La mejora en la capacidad predictiva al incluir el ITB se valoró mediante el NRI. Este índice mejora en las dos escalas obteniendo un NRI de 4% (95% CI -2% -11%) para Framingham y un NRI de 7% (95% CI 0% -13%) para REGICOR.

En el **Estudio III** se evaluó la evolución y el grado de control de los FRCV y del RCV (medido mediante la función REGICOR), tras 5 años de seguimiento y su relación con la incidencia de AP en la cohorte poblacional ARTPER. Después de excluir a los pacientes con ECV previa, con CA y con incongruencias en la determinación del ITB se analizaron en este estudio 2.125 personas siendo el 59% mujeres. Inicialmente 72 pacientes

presentaban AP (3%) y al final del seguimiento 146 (7%). Las prevalencias de los factores de riesgo antes y después del seguimiento fueron respectivamente para la HTA: 39,3% i 54,7%; para la DM: 12% i 20,3%; para la hipercolesterolemia: 43% i 63,6% ; para el tabaquismo: 17% i 14%; y para la obesidad: 46,4% i 44,1%. El porcentaje de control de los factores de riesgo antes y después del seguimiento fueron respectivamentte para la HTA: 40% i 61%; para la DM: 61% i 46%; para la hipercolesterolemia: 26% i 42%; para el tabaquismo: 58%il 67% y para la obesidad: 57% i 53%.

El grado de control de los FRCV en los pacientes con AP, en la visita basal i el seguimiento, fue respectivamente para la HTA: 17% i 59%; para la DM: 46% i 45%; para el colesterol LDL: 28% i 22%; para el tabaquismo: 60% i 74% i para la obesidad: 53% i 47%. El control integral de todos los FRCV al final del estudio fue del 7% de los individuos, aumentando al 39% si no se consideraba el peso. En pacientes con AP se consiguió el control de la HTA, del colesterol LDL y del tabaquismo en el 3,4% de los pacientes.

La HTA mal controlada se asoció a AP prevalente (OR: 2,4 IC 95% 1,3-4,3) y AP incidente (OR: 2,3 IC 95% 1,3-4,1). El tabaquismo también se asoció a AP prevalente (OR: 5,3 IC 95% 2,2 a 12,8) y AP incidente (OR: 5,0 IC 95% 2,5 a 10,2). En el caso del riesgo coronario medido mediante la función REGICOR observamos una leve disminución al final del seguimiento (del 5,6% al 5,4%).

## **Conclusiones**

La incidencia de arteriopatía periférica en la cohorte ARTPER tras 5 años de seguimiento fue de 8,6 casos /1.000 personas-año. En personas < 65 años es mayor en varones, igualándose en > 75 años en ambos sexos. Los factores asociados a la disminución del

ITB i a la incidencia de AP son: el tabaquismo, la edad y la limitación para realizar ejercicio físico.

Añadir el ITB al cálculo del RCV (REGICOR) produce una mejora en la reclasificación a riesgo elevado del 7%. Un ITB <0,9 se asocia a una mayor incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares en la cohorte poblacional, de bajo riesgo cardiovascular, ARTPER.

La prevalencia de los FRCV clásicos y su tratamiento aumentan a los 5 anys de seguimiento, però solo se consigue un control òptimo en el 7% de los pacientes. La HTA mal controlada duplica el riesgo de tener AP y el tabaquismo lo quintuplica.

## SUMMARY

---

Atherosclerosis is a chronic, systemic and progressive disease of the vascular system. Its prevention and early diagnosis is one of the essential objectives in the field of vascular diseases. Peripheral arterial disease (AP) is one of its clinical manifestations and is strongly associated with the onset of cardiovascular events and increased mortality.

In the last years, several epidemiological studies have been conducted on the prevalence, risk factors and occurrence of cardiovascular diseases (ECV), with AP being an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. In contrast, the incidence of AP and the risk factors related to its appearance have been scarcely studied until now. On the other hand, AP is one of the clinical manifestations of atherosclerosis that can be diagnosed more easily in primary care.

In this context, it was proposed to improve the knowledge of the AP epidemiology, the factors involved in its appearance and the repercussion on cardiovascular morbidity and mortality. Through a 5-year follow-up of a population cohort older than 49 years (ARTPER cohort), 3 related studies were conducted. These studies will help us to improve the knowledge about AP incidence and the risk factors involved in its appearance and will allow the implementation and optimization of primary prevention strategies for ECV.

### **Main Objective**

1. To know the incidence of symptomatic and asymptomatic AP at the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up and the factors associated with its onset.

## **Secondary Objectives**

1. To study the contribution of the ankle-brachial index (ITB) in the cardiovascular risk (RCV) reclassification according to the risk score Framingham and REGICOR, in the population under study.
2. To know the evolution and the degree of control of classical cardiovascular risk factors (FRCV), as well as their pharmacological management after 5 years of follow-up of the ARTPER cohort and its relation with AP incidence.

## **Methodology**

This thesis is done through 3 studies that use a population and epidemiological approach. They were made from the ARTPER population cohort. This cohort was created between October 2006 and June 2008, finally recruiting 3786 participants over 49 years old from 24 health centers in the metropolitan area of Barcelona and the Barcelonès Nord-Maresme to study the AP prevalence. These people were selected by simple randomized sampling from the database of the population assigned to the primary care centers participating in the studies (data source more exhaustive and updated than the census). This design allows the results of the studies to be representative of this type of population. Subsequently, a telephone tracking and review of the medical history were carried out every 6 months from the inclusion of participants until 2016. Between 2011 - 2012, participants were re-examined in a second face-to-face visit.

In the first study, the AP incidence and the factors associated with its appearance were assessed after 5 years of follow-up of the ARTPER population cohort

In the second study, the contribution of the ITB in the reclassification of the RCV according to the risk scores Framingham and REGICOR was evaluated.

In the second study it was valued the contribution of the ankle-brachial index in the reclassification of RCV according to the Framingham and REGICOR risk scores.

In the third study, the evolution and the degree of control of classical FRCV were assessed after 5 years of follow - up and its relation to the AP incidence.

In the three studies presented, different study participants and different types of analysis were used according to the proposed objectives. The specific characteristics of the participants included and the methods employed are described in detail in the articles of this thesis.

## **Results**

In the **Study I**, the incidence of symptomatic and asymptomatic AP, after 5 years of follow-up of the ARTPER population cohort and the factors involved in its appearance was assessed. The ARTPER cohort was created between October 2006 and June 2008 to study the prevalence of AP by recruiting 3,786 individuals > 49 years old. Between 2011 and 2012, a second face-to-face visit was carried out in order to evaluate the incidence of AP. The participation was 77% and once excluded the individuals with previous AP, arterial calcification in the follow-up and impossibility to perform ITB were finally analyzed 2,256 patients.

The mean follow-up was 4.9 years (3.8-5.8) with a global follow-up of 11,106 person-years. AP was considered when the ITB was  $< 0.9$ . Normal ITB if  $\leq 0.9$  i  $\geq 1.4$  and CA when the ITB was  $> 1.4$ . During this time 95 new cases of AP appeared, representing an incidence of 4.3% at 5 years [8.6 per 1,000 person-year (95% CI 6.9-10.5)], being higher in men 10.2 (95% CI 7.4 to 13.5) than in women 7.5 (95% CI 5.5-9.9) and higher incidence of asymptomatic PA than symptomatic (6.4 per 1,000 people -year versus 1.6 per 1,000 people-year). The incidence observed in subjects  $< 65$  years old at the second visit was twice as high in men (9.9 per 1,000 persons-year) as in women (4.8 per 1,000 persons-year), whereas in  $> 75$  years the incidence equaled around 12.5 cases per 1,000 person-years.



In the multivariate analysis, the risk factors associated with the incidence of AP were: age (HR 1.04 per year, 95% CI 1.01-1.07), smoking (HR 3.49, 95% CI 2.07-5.90), low HDL cholesterol (HR 1.68, 95% CI 1.08-2.63) and a poorly studied factor as the important limitation for physical activity (HR 2.37, 95 % CI 1.18-3.37).

The objective proposed in **Study II** was to study the contribution of the ITB in the reclassification of cardiovascular risk added to the Framingham and REGICOR risk scores after 9 years of follow-up of the ARTPER cohort. Starting from the initial cohort, as in the previous study (3,789 participants), 2,716 were finally analyzed. We excluded 554 people  $\geq 75$  years, 194 with CA, 274 with prevalent ECV, 24 for lack of data and 24 for ECV without confirmation. Of the total sample studied, 57% were women and the average age was 62 years (range 49-74). 131 individuals (4.8%) had an ITB  $<0.9$ . The mean follow-up was 9 years, during which 126 coronary events (5%) and 61 cerebral events (2%) appeared. The incidence of coronary events in patients with pathological ABI was (17.2 / 1,000 persons-year) and with normal ITB (4.8 / 1,000 person-years). The incidence of cerebrovascular events with pathological ITB was (8.3 / 1,000 person-years and with normal ITB (2.5 / 1,000 person-years). The percentage of patients who are reclassified at high RCV (Framingham  $\geq 20$ , REGICOR  $\geq 10$ ) to include the presence of an ITB  $<0.9$  at the low and middle levels of these scores is around 6% and 8% respectively. The improvement in predictive capacity when including the ITB was assessed using the NRI. This index improves on both scales obtaining an NRI of 4% (95% CI -2%-11%) for Framingham and a NRI of 7% (95% CI 0% -13%) for REGICOR.

The objective of **Study III** was to evaluate the evolution and degree of control of FRCV and the RCV (measured by the REGICOR score), after 5 years of follow-up and its relationship with the incidence of AP in the ARTPER population cohort. After excluding patients with previous cardiovascular disease, with CA and with inconsistencies in the

determination of ITB, 2,125 people were analyzed in this study, 59% being women. Initially 72 patients had AP (3%) and at the end of the follow-up 146 (7%). The prevalences of the risk factors before and after the follow-up were respectively for HTA: 39.3% and 54.7%; for DM: 12% and 20.3%; for hypercholesterolemia: 43% and 63.6%; for smoking: 17% and 14%; and for obesity: 46.4% and 44.1%. The percentage of control of the risk factors before and after the follow-up was respectively for the HTA: 40% and 61%; for DM: 61% and 46%; for hypercholesterolemia: 26% and 42%; for smoking: 58% and 67% and for obesity: 57% and 53%.

The FRCV control degree in patients with AP, at the baseline visit and follow-up, was, respectively, for HTA: 17% and 59%; for DM: 46% and 45%; for LDL cholesterol: 28% and 22%; for smoking: 60% and 74% and for obesity: 53% and 47%. The integral control of all the FRCV at the end of the study was 7% of the individuals, increasing to 39% if the weight was not considered. In patients with AP, HTA, LDL cholesterol and smoking control was achieved in 3.4% of patients.

Poorly controlled hypertension was associated with prevalent AP (OR: 2.4 95% CI 1.3-4.3) and incident AP (OR: 2.3 95% CI 1.3-4.1). Smoking was also associated with prevalent AP (OR: 5.3 95% CI 2.2 to 12.8) and incident AP (OR: 5.0 95% CI 2.5 to 10.2). In the case of coronary risk measured by the REGICOR score, we observed a slight decrease at the end of follow-up (from 5.6% to 5.4%).

## **Conclusions**

The AP incidence in the ARTPER cohort after 5 years of follow-up was 8.6 cases / 1,000 person-years. In people <65 years old, it is higher in men, equaling > 75 years in both

sexes. Smoking, age and limitation for physical exercise are the associated factors with decreased ankle-brachial index and the appearance of peripheral arterial disease.

Adding the ITB to the REGICOR score improves the reclassification at high risk cardiovascular about 7%. An ITB  $<0.9$  is associated with a higher incidence of coronary and cerebrovascular events in the population cohort, with low cardiovascular risk, ARTPER.

The classic FRCV prevalence and its treatment increase after 5 years of follow-up, but only optimal control is achieved in 7% of patients. Poorly controlled hypertension doubles the risk of having AP and smoking fivefold.



# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1 Arteriosclerosi

L'arteriosclerosi es defineix com un enduriment, engruiximent i pèrdua d'elasticitat de les parets de les artèries. Tot i que és una de les malalties humanes més estudiades, segueix sent difícil assolir un acord unitari que expliqui plenament la seva patogènia.

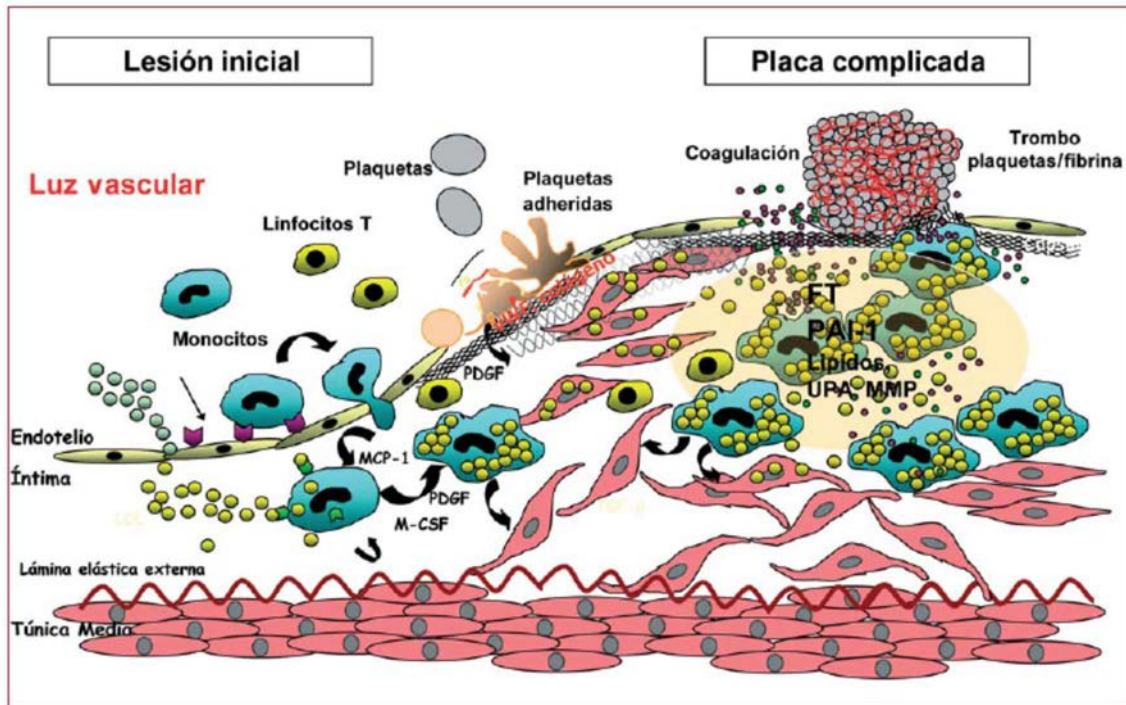
Actualment es considera una malaltia sistèmica, crònica i progressiva, en la gènesi i progressió de la qual participen complicats mecanismes patogènics. Afecta les artèries de tots els territoris vasculars de l'organisme i pot manifestar-se, entre d'altres formes, com a cardiopatia isquèmica, malaltia vascular cerebral i malaltia arterial perifèrica (MAP). Es caracteritza perquè es manté clínicament silent durant la major part del seu procés evolutiu, fins que tenen lloc de manera sobtada fenòmens de complicació de les plaques d'arteriosclerosi que donen lloc als esdeveniments vasculars isquèmics [accident isquèmic transitori (AIT), ictus, angina de pit i infart agut de miocardi (IAM)].

L'arteriosclerosi comença en la infància amb el desenvolupament d'estries grasses. Posteriorment les lesions van progressant i les alteracions més avançades de l'arteriosclerosi es produeixen amb més freqüència amb l'envelliment. [1]

Les etapes histològiques de l'aterosclerosi inclouen inicialment la formació de l'estria grassa, la coberta fibrosa, les plaques fibroses, i posteriorment les lesions avançades en forma de plaques d'ateroma. Aquestes plaques estan formades per cèl·lules escumoses, lipoproteïnes, calci i altres substàncies que s'acumulen a les capes íntima i mitja de les artèries. [2] Figura 1. En la patogènesi de l'arteriosclerosi contribueixen múltiples factors com la disfunció endotelial, [3] factors inflamatoris i immunològics, [4] ruptura de la placa, i els factors de risc tradicionals com la hipertensió (HTA), [5,6] la diabetis (DM), [7,8] la dislipidèmia [9-11] i el tabaquisme. [6] S'han realitzat diversos estudis per valorar la relació entre la infecció amb diversos microorganismes com *Chlamydia pneumoniae*,

[12] Cytomegalovirus, [13-14] virus de l'herpes simple, [13,14] Helicobacter pylori, [15,16] i l'arteriosclerosi però, actualment les conclusions són contradictòries.

**Figura 1.** Representació esquemàtica de l'evolució de la placa arterioscleròtica des d'etapes inicials de disfunció endotelial a etapes avançades amb la presència de plaques complicades.



FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colònies de macròfags; MCP-1: proteïna quimiotàctica de monòcits; MMP: metaloproteïnes; PAI-1: inhibidor del plasminògen tipus-1 activat; PDGF: factor de creixement plaquetari; UPA: activador del plasminògen tipus uroquinasa.

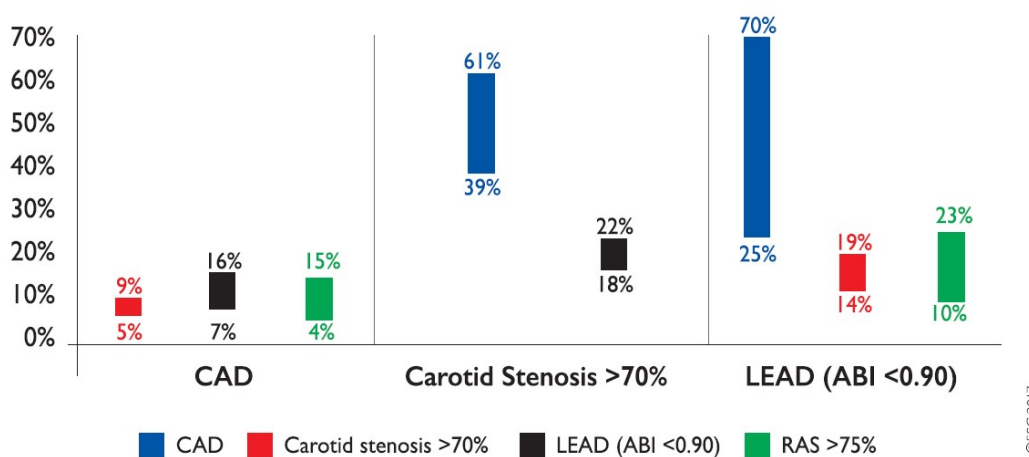
Font: Badimón L et al . [17]

L'arteriosclerosi és generalment asimptomàtica, degut a que es desenvolupa circulació col·lateral que permet que la isquèmia no es manifesti, fins que es produeix un augment de la placa que ocasiona una estenosi superior al 70% del diàmetre luminal. [18] És en aquest cas quan es produeix una reducció del flux sanguini ocasionant els símptomes típics com angina de pit o claudicació intermitent (CI) a les extremitats inferiors.

En altres ocasions amb plaques de menys del 50 per cent d'estenosi es pot produir ruptura de les mateixes ocasionant síndromes coronàries agudes i cerebrovasculars (angina inestable, IAM, mort sobtada i accident cerebrovascular). [19]

El fet de considerar l'arteriosclerosi com una malaltia sistèmica és degut a que tenir arteriosclerosi en un territori vascular s'associa amb l'existència d'afectació vascular en altres territoris de forma concomitant. Figura 2.

**Figura 2: Rangs de les taxes d'altres localitzacions d'aterosclerosi en pacients amb malaltia arterial específica**



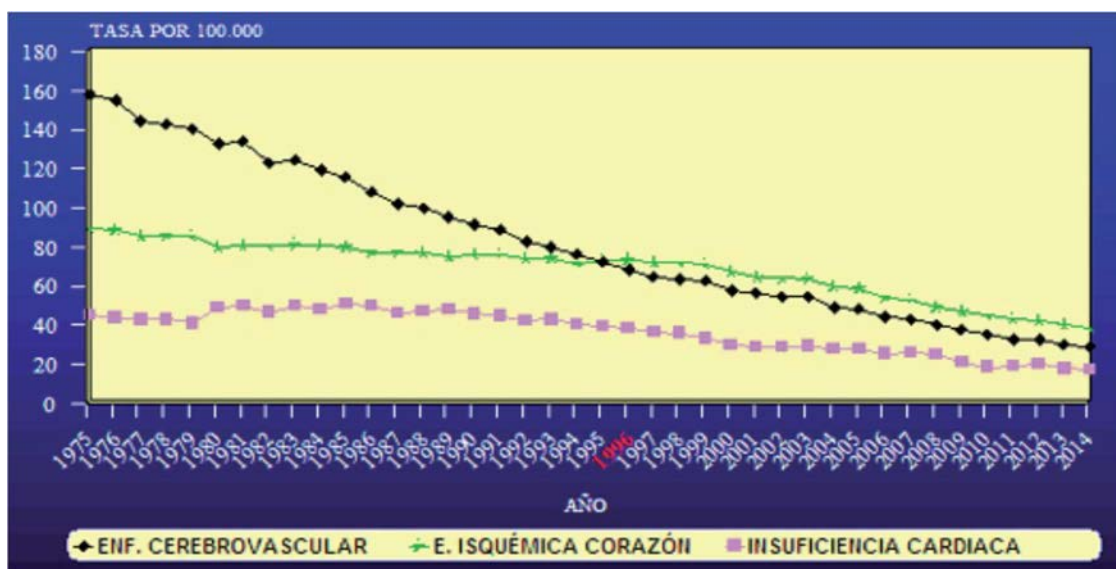
CAD: malaltia coronària; LEAD: arteriopatia perifèrica; RAS: estenosi arterial renal  
 Font: Aboyans et al. Guia European Society of Cardiology (ESC) 2017. [20]

La malaltia arterioscleròtica és la principal causa de mortalitat en els països desenvolupats per la qual cosa la seva prevenció i diagnòstic precoç és un dels objectius principals del sistema sanitari en el camp de les malalties cardiovasculars (MCV).

A Espanya les malalties de l'aparell circulatori són la principal causa de mortalitat. Durant l'any 2014 van causar un total de 117.393 morts que suposa un 29,7% de la mortalitat total amb una taxa bruta de mortalitat de 252,7 per 100.000 habitants (234,6 en homes i 270,2 en dones). La malaltia isquèmica cardíaca va ser la primera causa de mortalitat per

malalties de l'aparell circulatori (27,7%) sent en homes la principal causa de mortalitat total i la segona en dones (19.101 homes i 13.463 en dones). La malaltia cerebrovascular va ser la segona causa de mortalitat per malalties de l'aparell circulatori (23,49%), sent en dones la primera (11.573 homes i 16.006 dones). Respecte a l'any 2013 es va produir un descens en el nombre de morts del 2,5% en el cas de la malaltia isquèmica cardíaca i del 1% en el cas de la malaltia cerebrovascular. [21]

**Taula 1.** Tendència de la taxa de mortalitat ajustada per edat de la malaltia cerebrovascular, malaltia isquèmica cardíaca i insuficiència cardíaca en ambdós sexes. Espanya.1975-2014.



FONT: Adaptación Española de la Guía Europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica.Rev Esp Salud Pública. 2016;Vol. 90: 24 noviembre: e1-e24. [22]



## 1.2 Malaltia Arterial Perifèrica

### 1.2.1 Definició

Parlem de malaltia arterial perifèrica (MAP) al referir-nos a l'obstrucció parcial o complerta d'una o més artèries de diferents territoris de l'organisme com caròtides, vertebrals, renals, mesentèriques, extremitats superiors i inferiors. El territori de l'arteria aorta no està inclosa. Quan ens referim específicament a MAP d'extremitats inferiors parlarem d'AP. [23] En aquest cas concret es produeix una disminució del flux sanguini de les artèries de les extremitats inferiors degut a l'arteriosclerosi. Es produeix un estretament de la llum arterial que provoca una disminució de la circulació i per tant una menor aportació sanguínia a les parts distals de les extremitats inferiors. En conseqüència al caminar o pujar escales, quan la musculatura de les cames precisa més irrigació sanguínia, no es rep suficient sang ni oxigen. L'eina que s'utilitza habitualment pel diagnòstic d'AP en els estudis epidemiològics i en consulta és l'ITB. Consisteix en el quocient entre la tensió arterial sistòlica (TAS) més elevada de les artèries del turmell (pèdia o tibial posterior) i la TAS del braç control. La seva determinació és un mètode fàcil i reproducible de detecció d'AP. Un ITB  $< 0,9$  es considera un marcador fiable d'AP. [24,25] Es considera normal quan l'ITB es troba entre  $\geq 0,9$  i  $\leq 1,4$  i es parla de CA quan l'ITB és  $> 1,4$ .

L'AP és una causa important de disminució de qualitat de vida en població adulta [26], i de descens en l'esperança de vida. Estudis recents [27,28] mostren que juntament amb la mortalitat, la discapacitat relacionada amb l'AP ha sofert un augment significatiu en els últims 20 anys i aquest increment ha estat superior en dones.

També s'han realitzat nombrosos estudis que han mostrat un increment del risc de morbi-mortalitat cardiovascular en aquells pacients que presentaven un ITB  $< 0,9$ . [29-34]

Per aquests motius esdevé primordial, des del punt de vista de la prevenció primària, desenvolupar estratègies que permetin identificar als pacients ateromatosos en fase subclínica.

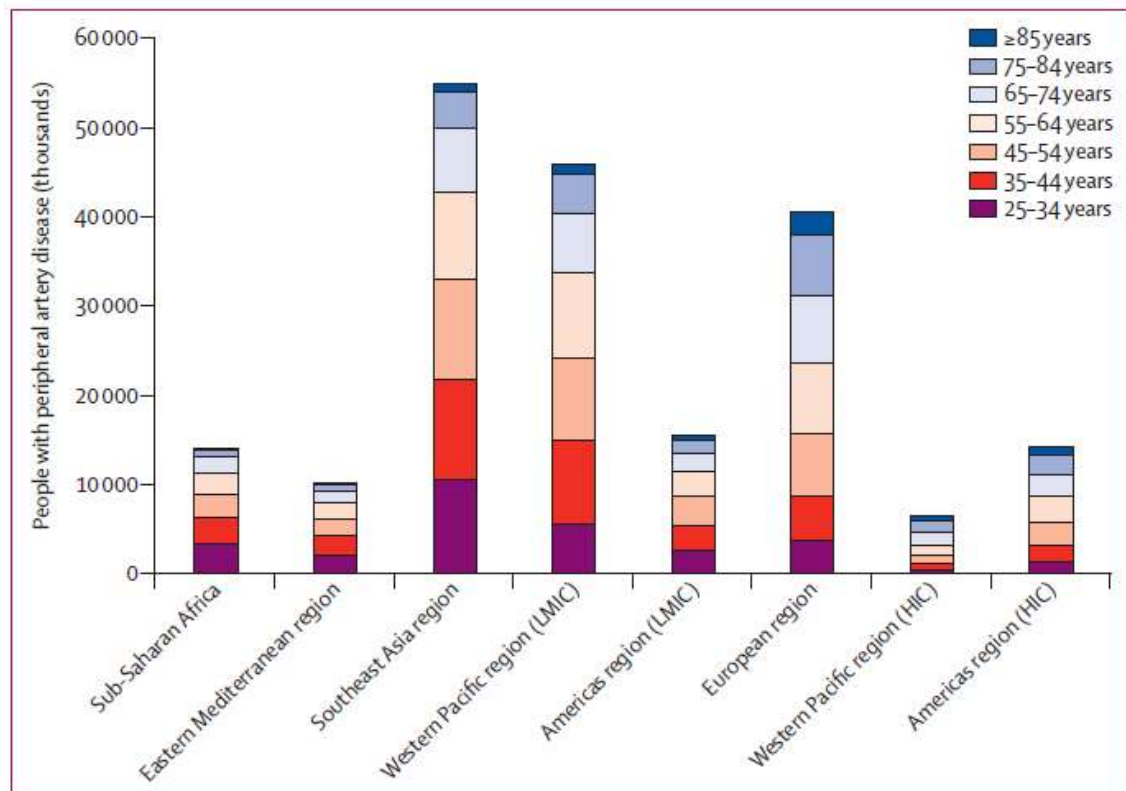
### **1.2.2 Prevalença**

En la revisió epidemiològica de l'AP s'ha de tenir en compte que en els estudis més antics el seu diagnòstic es feia per la detecció de CI mitjançant qüestionaris realitzats als pacients, per tal de diferenciar el dolor isquèmic d'altres tipus de dolor a les extremitats inferiors. [35,36] Posteriorment es va veure que una gran part de pacients amb AP no presentaven símptomes de CI tot i tenir graus d'afectació moderada-severa. És per això que es van estudiar mètodes més objectius per identificar pacients amb AP i es va desenvolupar la tècnica de l'ITB. Com s'ha comentat prèviament es considera AP quan l'ITB és inferior a 0,9.

Seguint aquest criteri s'estima que l'any 2010 més de 200 milions de persones tenien AP a tot el món, amb símptomes que oscil·len de lleus a severes. [37] Quasi 141 milions correspondrien a persones de països de renda mitja-baixa, 40,5 milions a Europa i 14,3 milions a Amèrica del Nord. [37] Figura 3.

Es preveu un increment en la prevalença degut a l'augment d'esperança de vida de la població mundial i dels FRCV. En el metanàlisi de Fowkes, citat anteriorment, [37] es va estimar que la prevalença d' AP es va incrementar en un 23,5% entre l'any 2000 i el 2010. En països desenvolupats aquest increment va ser del 13,1% i en països de renda mitja-baixa va ser del 28,7%.

**Figura 3.** Estimació del nombre de casos d' AP per grups d' edat, en 8 regions de l'OMS de l' any 2010.



LMIC: països amb grau de desenvolupament baix-mig. HIC: països desenvolupats  
 Font: Fowkes et al. [37]

La prevalença d' AP varia en funció del tipus de població seleccionada, de l' edat i de la xifra de tall de l' ITB que s' utilitzi per considerar-l'ho alterat. En població general i valorant un punt de tall d'ITB de 0,9, la prevalença és molt depenent de l' edat i pot anar del 12% en majors de 50 anys al 60% en majors de 85 anys segons els estudis. [38]

En individus més joves la prevalença és major en homes i s' iguala per sexes en edats més avançades. [20,39,40]

En la Taula 2 es pot apreciar la variabilitat en les xifres de prevalença d'AP segons diferents poblacions en funció de l' edat, el sexe i la zona geogràfica.

**Taula 2.** Resultats de diversos estudis de prevalença d'AP en diferents poblacions.

Autor/ Estudio	Tipo población País	n	Edad (media)	Prevalencia (%)		
				Varones	Mujeres	Ambos
De Backer	General Holanda	1.039	18-50			3
Meijer	General Holanda	6.450	55-85	16,9	20,5	19,1
Kornitzer	General trabajadora Bélgica	2.023	40-55 (47)	3,8		
Ogren	General Suecia			477	68	14
Schroll y Munck	General Dinamarca	666	[60]	16	13	14,3
Leng	General Escocia	1.592	55-74			18,2
Zheng	General EEUU	15.106	45-64 (54)	3,3	2,3	
Newman	Ancianos alto riesgo EEUU	187	61-89	26	28	26,7
Vogt	General EEUU	1.492	65-93 (71)		5,5	
Newman	General EEUU	5.084	65	13,8	11,4	12,4
Murabito	General Framingham EEUU	3.313	40 (59)	3,9	3,3	
McDermott	Ancianos discapacitados EEUU	847	65 (78)		30	
ESTIME	General España	745	55 (70)	10,2	6,3	8,5
Vicente	General España	1.001	60-79 (69)	3,6	3,9	3,8
Ramos	General España	6.262	35-79	5,2	3,9	4,5
Forés	General España	3.786	49 (65)			7,6

Modificada de Mostaza, et al. [39] Font: Suárez et al. [41]

Respecte a la prevalença, en funció de les diferents ètnies, els afroamericans són el grup amb major prevalença. Els blancs americans tenen una prevalença lleugerament superior als hispans. Els xinesos americans tenen valors menors que els residents a Xina. La

població caucàsica europea (entre el 10% i el 19%) té una major prevalença que els caucàsics americans (entre el 3% i el 13%). Taula 3.

**Taula 3.** Exemples d'estudis poblacionals de prevalença d' AP en diferents grups ètnics.

Autor	País	Raza/grupo ètnico	Muestra	Edad	Prevalencia EAP (%)
Fowkes	Reino Unido	Europea	1.592	55-74	18,3
Meijer	Holanda	Europea	6.450	> 55	19,1
Carbayo	España	Europea	784	≥ 40	10,5
Sigvant	Suecia	Europea	5.080	60-90	18
Diehm	Alemania	Europea	6.821	≥ 65	18
He	China	Chinos	2.334	≥ 60	19,8
Kumar	Sudáfrica	Blancos africanos	542	> 50	29,3
Selvin	EEUU	Hispanos Afroamericanos Caucasianos	2.174	> 40	4,3 [AA: 7,9; C: 4,4; H: 3,0]
Collins	EEUU	Hispanos Afroamericanos Caucasianos	403	> 55	16,6 [AA: 22,8; C: 13,2; H: 13,7]
McDermott	EEUU	Caucasianos Chinos Afroamericanos Hispanos	6.560	45-84	3,7 [Hombres: AA: 7,1; C: 2,7; Ch: 1,1; H: 3 Mujeres: AA: 6; C: 3,5; Ch: 2,2; H: 1,7]
Criqui	EEUU	Afroamericanos Caucasianos Hispanos Asiáticos	2.343	29-91	4,4 [AA: 7,8; C: 4,9; H: 1,8 As: 1,4]
Allison	EEUU	Afroamericanos Caucasianos Chinos Hispanos	6.653	45-85	4,3 [AA: 7,2; C: 3,6; H: 2,4; Ch: 2]

AA: Afroamericans; C: Caucàsics Ch: Xinesos; H: Hispans.

Modificada de Bennett, et al. [42] Font: Suárez et al. [41]

Segons els diferents estudis epidemiològics que s'han realitzat darrerament en el nostre país la prevalença d' AP varia igualment en funció del tipus de població estudiada per l'edat, sexe, raça, zona geogràfica, àmbit d'estudi, comorbiditats associades, factors de risc, etc. [41] Concretament en població diabètica i considerant com a AP un ITB < 0,9, en

diferents franges d' edat i pacients procedents tant d'atenció primària com de serveis hospitalaris, la prevalença oscil·la en el nostre mitjà entre el 11,3% de Vicente et al. i el 37,9% de l' estudi Vitamin. [43-47]

En estudis realitzats en població general espanyola, considerada de baix RCV, s'han trobat les següents prevalences: del 3,7% en l' estudi de Félix-Redondo et al., [48] del 4,5 % de l' estudi de Ramos et al., [49] del 7,6% en l' estudi d' Alzamora et al., [50] i del 8,5% de l' estudi de Blanes et al. [51] Aquests dos últims realitzats en població de més edat.

### **1.2.3 Incidència**

A diferència de la prevalença no existeixen en la literatura tants estudis poblacionals sobre incidència d'AP basats en la determinació de l'ITB. Si que hi ha més dades en quant a incidència depenent del tipus de població estudiada, segons factors de risc, patologia concomitant, tests diagnòstics utilitzats, franges d'edat i sexe seleccionats. En aquests casos la incidència estimada oscil·la entre 5,3 i 44/1.000 persones-any. [52-60]

Entre els més destacats l'estudi Limburg, [52] fet en 26.620 subjectes de 18 centres d'atenció primària, entre 40 i 78 anys, va publicar una incidència anual en homes de 1,7/1.000 persones-any en edats entre els 40 i 54 anys; 1,5/1.000 persones-any entre 55 i 64 anys i 17,8/1.000 persones-any en majors de 65 anys. En dones en les mateixes franges d'edat la incidència va ser superior (5,9/1.000; 9,1/1.000 i 22,9/1.000) respectivament. L'estudi d' Edimburg, [53] fet en 1.592 subjectes de 10 centres d' atenció primària en edats entre 55 i 74 anys, va publicar una incidència de 15,5 /1.000 persones-any. Aquests dos estudis van valorar l'AP amb la determinació d' ITB i el test de claudicació.

A nivell nacional hi ha un estudi de recent publicació [61] que va valorar la incidència d'AP en la cohort poblacional REGICOR formada per 5.434 individus entre 35 i 79 anys seguits durant quasi 6 anys. Aquest treball va estimar una incidència global de 3,77/1.000

persones-any. La incidència d' AP simptomàtica era de 1,02/1.000 persones-any i en majors de 65 anys el valor augmentava arribant a 9/1.000 persones-any. Altres estudis no poblacionals com el de Lahoz et al. [62] van estudiar els canvis en el valor de l'ITB en 755 subjectes voluntaris entre 60 a 79 anys reclutats en un centre de salut amb un seguiment de 4 anys. Van trobar una incidència de 14,3/1.000 persones-any. Merino et al. [63] van estudiar la incidència d' AP en una cohort urbana d' homes entre 55 a 74 anys seguits durant 5 anys obtenint uns valors de 23,8/1.000 persones-any i Baena et al. [64] van estudiar la incidència de MCV, entre elles AP, en població atesa en dos centres d' atenció primària en les franges d'edat entre 35 i 84 anys estimant un valor de 4,84/1.000 persones-any.

## **1.2.4 Factors de risc**

Els factors de risc per a l'AP són els típics de la malaltia arterioscleròtica. Aquests inclouen els factors de risc tradicionals: l' edat, el sexe, el tabaquisme, la dislipèmia, la DM i l'HTA. A part d'aquests factors tradicionals estan apareixent una sèrie de treballs relacionats amb nous factors de risc emergents com el fibrinogen, la proteïna C ultrasensible i factors genètics entre d' altres.

### **1.2.4.1 Factors de risc clàssics**

#### **1.2.4.1.1 Edat**

Un dels principals marcadors de risc per AP és l' edat. La incidència i la prevalença d'AP augmenten a mesura que s' eleva l' edat de la població de manera que la prevalença s'aproxima al 2,5% en la franja d'edat de 50-59 anys i puja fins al 20% en majors de 80 anys. [41,20]

### **1.2.4.1.2 Sexe**

Els homes presenten una major prevalença d'AP tant simptomàtica com asimptomàtica, sobre tot en edats joves. En edats més avançades la prevalença es va igualant arribant a ser quasi equiparable. Els graus de més severitat són més freqüents en el sexe masculí. [20,41] Tot i això, com s'ha comentat anteriorment, estudis recents, [27,28] mostren que juntament amb la mortalitat, la discapacitat relacionada amb l'AP ha sofert un augment significatiu en els últims 20 anys i aquest increment ha estat superior en dones.

### **1.2.4.1.3 Ètnia**

El grup ètnic amb major prevalença és el dels afroamericans que pràcticament dupliquen la prevalença dels caucàsics. Els blancs americans tenen una prevalença lleugerament superior als hispans. Els xinesos americans tenen una menor prevalença que els residents a Xina. La població caucàsica europea (10%-19%) té una major prevalença que els caucàsics americans (3%-13%). [41,42]

### **1.2.4.1.4 Tabac**

És el factor de risc modificable que s'ha vist més important en el desenvolupament de l'AP. Alguns estudis han trobat una associació més forta entre abús de tabac i AP que entre abús de tabac i cardiopatia isquèmica. [41] Més del 80% de pacients amb AP són o han estat fumadors i aquest factor augmenta el risc d'aquesta malaltia de 2 a 6 vegades més que en no fumadors. Altres estudis han valorat els efectes de la deshabitució tabàquica en l'aparició d'ECV en pacients amb AP trobant que el risc de mort, IAM i amputació és



substancialment més elevat en aquells pacients que segueixen fumant en front dels que han deixat de fer-ho. [65-67]

#### **1.2.4.1.5 Diabetis**

La DM s'associa a un increment de risc de 2 a 4 vegades per presentar AP i entre 3,5 i 8,6 vegades més risc de CI en homes i dones respectivament, amb un risc major per presentar isquèmia crítica. La relació diabetis-claudicació és tan estreta com amb la cardiopatia isquèmica. La DM és un factor de risc no només qualitatiu, sinó també quantitatiu, ja que per cada augment del 1% de hemoglobina glicosilada (HbA1C) s'incrementa el risc d'AP en un 25%. [41,68,69]

L'afectació de vasos distals és habitual i juntament amb la microangiopatia i neuropatia condicionen un risc d'amputació fins a 10 vegades superior que en pacients no diabètics.

#### **1.2.4.1.6 Hipertensió arterial**

L'HTA és el factor de RCV més freqüent i es relaciona amb la presència de MCV inclosa l'AP, tot i que el risc relatiu és menor que altres factors com el tabac i la DM.

La majoria dels estudis epidemiològics mostren una associació entre l'HTA i la presència d'AP, encara que la interpretació d'aquestes troballes és difícil perquè la tensió arterial (TA) és un component en la definició de la malaltia i també pot afectar el grau d'isquèmia i l'ocurrència de símptomes. No obstant això, no s'ha trobat associació entre augment de la TA i la claudicació. En contrast, en l'estudi Limburg, [70] l'HTA es va associar amb un augment del risc relatiu de 2,8 per AP i en l'estudi Rotterdam [71] un ITB baix (< 0,90) es va associar tant amb l'augment de la TAS com la diastòlica.

### **1.2.4.1.7 Dislipèmia**

La majoria dels estudis epidemiològics han trobat que el colesterol total elevat i el colesterol HDL baix estan relacionats de forma independent amb un major risc d' AP. En el Physicians Health Study [72] la proporció de colesterol total / HDL va ser la mesura de lípids més fortament relacionada amb AP.

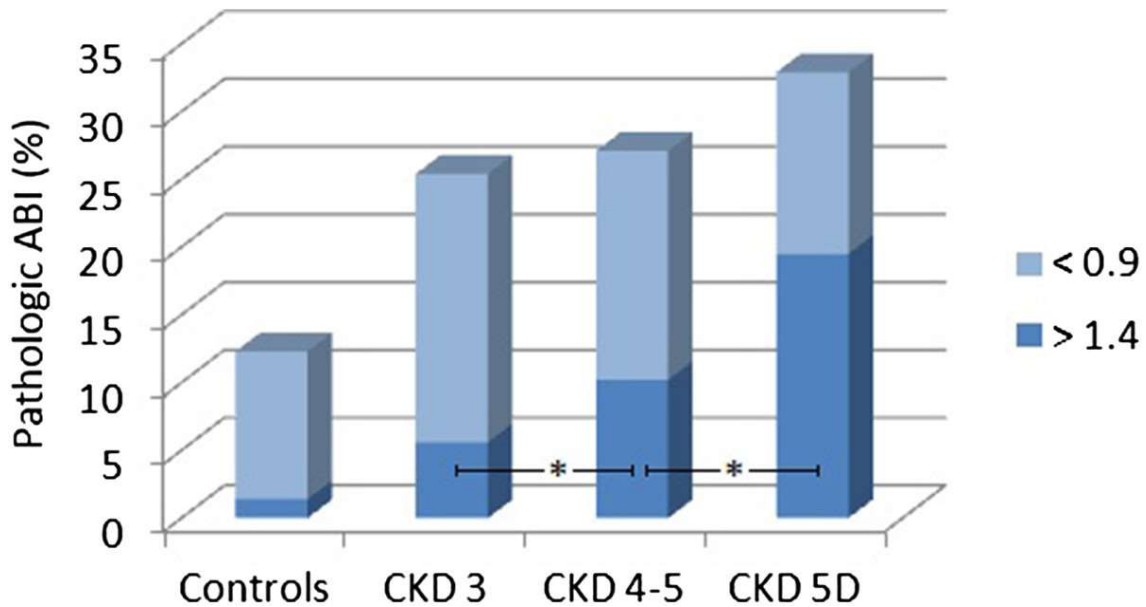
S' ha vist que el tractament amb estatines redueix el risc de mortalitat, d' ECV i ictus en pacients amb AP.

### **1.2.4.2 Altres factors de risc**

#### **1.2.4.2.1 Malaltia renal crònica (MRC)**

S'han realitzat diferents estudis que mostren l'associació entre la MRC i l'AP sobre tot en estadis finals de la malaltia quan la diàlisi es necessària. [73-75] Altres estudis estimen pitjor pronòstic en pacients amb AP i MRC fonamentalment en nombre d'amputacions i mortalitat. [76-79] L' estudi NEFRONA, [80] realitzat a Lleida, és un estudi de cohorts prospectiu multicèntric que va reclutar 2445 pacients entre 18 i 74 anys amb MRC estadi 3 o superior, sense MCV prèvia i 559 controls de les mateixes característiques sense MRC. Va trobar una elevada prevalença d' AP en pacients amb MRC: 28% versus 12,3% en pacients sense MRC. En aquest estudi es va utilitzar la TA més baixa entre les artèries pèdia i tibial posterior pel càlcul de l'ITB. Això comporta que la prevalença sigui més elevada. També es va trobar que en graus més elevats de MRC hi havia menys prevalença d'AP. S' ha de tenir en compte però, que els pacients amb estadis més lleus de MRC eren més grans i amb més factors de RCV que els pacients amb estadis més greus. En el cas de la CA la prevalença augmentava en el mateix sentit de la gravetat de la MRC. Figura 4.

**Figura 4.** Prevalença d' ITB patològic en pacients amb MRC versus no MRC per diferents estadis de la malaltia.



CKD: malaltia renal crònica; ABI: Index turmell braç  
Font: Arroyo et al. [80]

#### 1.2.4.2.2 Altres

Altres factors associats amb MCV, com l'obesitat, el consum d'alcohol, i els nivells d'homocisteïna en plasma, tenen una associació amb AP poc consistent. En els últims anys, hi ha hagut interès en estudiar diferents marcadors inflamatoris degut a que la inflamació està involucrada en la fisiopatologia de l'arteriosclerosi. Alguns marcadors d'inflamació (per exemple, proteïna C-reactiva ultrasensible, fibrinogen, interleukina 6) s'associen amb un major risc de la presència, progressió i complicació d' AP. [81-83]

Algunes malalties autoimmune-inflamatòries (lupus eritematós sistèmic, artritis reumatoide) tenen un major risc d' AP. [84] Diversos genotips serveixen com a possibles factors de risc per a arterioesclerosi. No obstant això, l'evidència sobre la seva rellevància

clínica és feble. [20] Per altra part altres estudis suggereixen l' associació positiva entre el recompte de leucòcits i mortalitat i esdeveniments majors en pacients amb AP. [85]

### **1.2.5 Clínica**

L' AP es pot manifestar, segons les seves característiques evolutives, en forma aguda i crònica. Parlem d'isquèmia aguda quan hi ha un cessament brusc de circulació sanguínia en una determinada zona de l'organisme. Clínicament es manifesta per l'aparició d'un dolor brusc i intens en la zona no irrigada, en aquest cas la extremitat inferior. Apareixen inicialment pal·lidesa i fredor que poden evolucionar a plaques cianòtiques, trastorn de la sensibilitat amb aparició de zones d'anestèsia i trastorns de la motilitat per arribar finalment a la gangrena.

En la isquèmia crònica s'utilitza la classificació de Fontaine o la de Rutherford per tal d'avaluar la fase clínica. Taula 4

La simptomatologia típica és la CI que consisteix en dolor a la extremitat inferior (habitualment al panxell) amb la deambulació i que ràpidament cedeix als pocs minuts de parar (Estadi II Fontaine; Grau I Rutherford). En el cas que l'obstrucció sigui més proximal (nivell aorto-ilíac) el dolor es localitza a nivell de cuixes i natges. [20]

Tot i la progressió anatomopatològica de la isquèmia l' evolució de la malaltia és, en la major part dels casos, benigne degut a que en molts pacients es desenvolupa circulació col·lateral que supleix funcionalment l' obstrucció arterial.

El dolor s'ha de diferenciar del de la patologia venosa, dolors osteoarticulars de genoll i maluc i neuropatia perifèrica. L'estenosi de canal lumbar també pot produir dolor claudicant amb la deambulació.

**Taula 4:** Classificació clínica de l'AP.

Fontaine classification				Rutherford classification		
Stage		Symptoms		Grade	Category	Symptoms
I		Asymptomatic	↔	0	0	Asymptomatic
II	IIa	Non-disabling intermittent claudication	↔	I	1	Mild claudication
	IIb	Disabling intermittent claudication		I	2	Moderate claudication
				I	3	Severe claudication
III		Ischaemic rest pain	↔	II	4	Ischaemic rest pain
IV		Ulceration or gangrene	↔	III	5	Minor tissue loss
				III	6	Major tissue loss

Font: Aboyans et al. [20]

El qüestionari de claudicació d'Edinburgh és un mètode estandarditzat per cribatge i diagnòstic de CI amb un 80-90% de sensibilitat i més del 95% d'especificitat. [86] Encara que hi ha estudis que han observat que un nombre substancial de pacients amb AP simptomàtica presenten símptomes atípics. [87]

En quant a la evolució de la simptomatologia s'estima que un nombre important es mantindran asimptomàtics però altres desenvoluparan CI. Aproximadament un 25% dels pacients amb CI presentaran progressió i més freqüentment el primer any des del diagnòstic (7%-9%) comparat amb el 2%-3% anual dels anys posteriors. [68] Dels pacients que empitjoren necessitaran cirurgia bypass el 7% i amputació el 4%. [88-90]

## 1.2.6 Diagnòstic

### 1.2.6.1 Exploració física

Per fer el diagnòstic d'AP s'ha de tenir una alta sospita d'aquesta patologia. Hem de tenir en compte que quasi un 75% de pacients són asimptomàtics. L'estudi ARTPER va estimar un infradiagnòstic del 81% en una cohort poblacional de pacients majors de 49 anys. [91]

Per l'examen clínic els pacients han d'estar relaxats i aclimatats a la temperatura ambient. La inspecció ens pot donar informació sobre canvis de coloració de la pell (pal·lidesa, cianosi, que pot variar amb l'elevació de l'extremitat), sequedat de la pell, disminució o pèrdua de pèl, distròfies de les ungles, nafres, etc. Sempre s'han de comparar les dues extremitats. Es realitzarà la palpació sistemàtica dels polsos a nivell femoral, popliti, tibial posterior i pedi i es compararà la intensitat amb l'altre extremitat. L'absència d'algun d'ells ens indica si hi ha obstrucció i a quin nivell encara que s'ha de tenir present que en un 10% de casos l'absència de pols pedi no és patològica. [92] També es realitzarà auscultació per descartar bufes a nivell abdominal (arteria aorta i ilíacques), regió inguinal (arteria ilíaca externa i bifurcació femoral) que ens indica la existència d'una estenosi en aquest nivell.

## **1.2.6.2 Proves diagnòstiques**

### **1.2.6.2.1 Índex Turmell- Braç (ITB)**

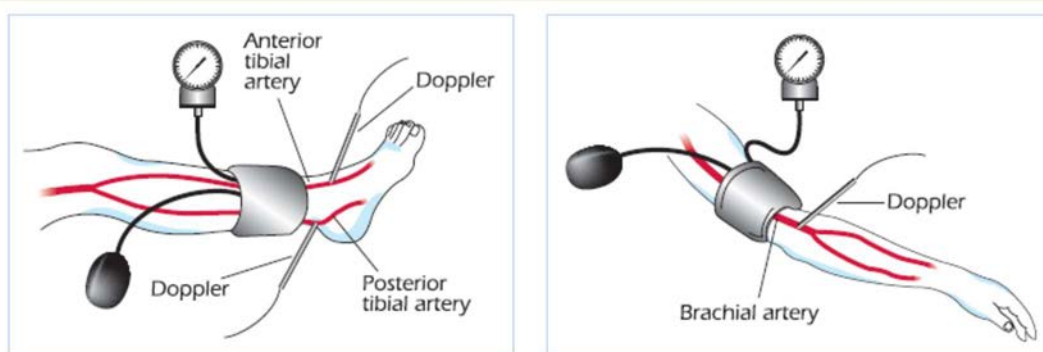
Aquest test és la primera prova a realitzar pel diagnòstic de l' AP. L'ITB és el quocient entre la TAS , mesurada amb Doppler, a la zona mal·leolar (artèries pèdia i tibial posterior, agafant la més elevada) i la TAS del braç control d'un pacient en repòs i en decúbit supí. Per tant, tindrem 2 ITB, un per cada extremitat inferior. Figura 5. En condicions de normalitat, la TAS mal·leolar serà similar o lleugerament superior a la del braç així doncs l'ITB tindrà un valor aproximat a 1. Valors  $\leq 0,9$  indiquen un diagnòstic d'AP amb una sensibilitat del 75% i una especificitat del 86%. [93]

En la Guia de la ESC del 2011 [94] es comenta que pel diagnòstic d' AP en atenció primària un ITB  $< 0,8$  o la mitja de 3 ITBs  $< 0,9$  tenen un valor predictiu positiu  $\geq 95\%$  i un ITB  $> 1,10$  o la mitja de 3 ITBs  $> 1$  tenen un valor predictiu negatiu  $\geq 99\%$ . Altres

estudis parlen de major sensibilitat en la detecció d'AP si s'utilitza la TAS mal·leolar més baixa pel càlcul de l' ITB [95] encara que la proposta per escollir aquesta mesura es relaciona més amb la valoració del RCV. [26]

Alguns pacients tenen un ITB > 1,40, relacionat amb rigidesa de les artèries, una condició que s'observa en el cas de la DM, en pacients amb MRC i en els molt ancians. És important destacar que una proporció substancial dels pacients amb un ITB elevat en realitat tenen una oclusió arterial. [96] En aquests casos la determinació de l' índex dit-braç és la que ens ajudarà al diagnòstic d' AP quan aquest valor sigui  $\leq 0,7$ . [96,97]

**Figura 5.** Mesura de l'ITB. Quocient entre TAS més elevada de les artèries del turmell (pèdia o tibial posterior) i TAS del braç control.



Font: Murabito JM et al. [59]

Els aparells de mesura de l' ITB han anat evolucionant. Si bé la majoria d' estudis s' elaboren amb doppler portàtil mesurant la TA de cada extremitat per separat i fent el càlcul de l' ITB posteriorment per part del sanitari que realitza la tècnica, en els últims anys han aparegut altres sistemes que fan la mesura i el càlcul de forma automàtica. Alguns d' ells mesuren braç i cama alhora, altres un braç i dues cames i altres les 4 extremitats al mateix temps. [98-100] Amb aquests aparells automàtics no és necessari tant entrenament previ i la mesura és molt més ràpida però, per contra, no hi ha tanta experiència ni tants estudis

realitzats amb aquestes tècniques en comparació amb l' aparell doppler clàssic i només es pot mesurar la tensió de l' arteria tibial posterior.

### **1.2.6.2.2 Test Treadmill**

Aquest test és una bona eina per obtenir informació objectiva sobre la funcionalitat del pacient i la distància màxima caminada sense simptomatologia. S'utilitza principalment en pacients amb un ITB normal (0,9-1,4) o borderline en repòs i simptomatologia suggestiva d' AP. També ens ajuda a diferenciar la CI vascular (la tensió del turmell disminueix després de l'exercici i per tant l'ITB serà més baix) de la claudicació neurogènica (la tensió del turmell romandrà estable o s'incrementarà, ITB sense canvis). Altres utilitats són avaluar l'eficàcia de diferents tractaments (exercicis de rehabilitació, fàrmacs, revascularització) durant el seguiment. La prova clàssica es realitza en una cinta per caminar a una velocitat de 3 km/h amb un pendent del 10%. Cal supervisió per observar tots els símptomes que es produeixen i s'ha de fer la mesura de l'ITB abans i després del test. Una disminució de la tensió de la cama  $> 30$  mmHg o una disminució  $>20\%$  de l' ITB immediatament després de l'exercici confirma el diagnòstic de AP. [26,101]

### **1.2.6.2.3 Ultrasons**

La tècnica de l'eco-doppler (ED) ens dona informació de l'anatomia de l'artèria i del flux sanguini. Combinada amb l'ITB ens dona els elements necessaris per prendre decisions en la majoria de pacients amb AP. Diferents metanàlisis han valorat que l' ED té una sensibilitat del 85-90% i una especificitat del 95% per detectar estenosis  $>50\%$  comparada amb l'angiografia per sostracció digital (ASD). [102-104]

L'ED així com l'ITB depenen en gran mesura de l'experiència i expertesa de l'examinador i per tant cal una formació adequada. L' excel·lent tolerància i la manca de



radiació fan que sigui la tècnica d'elecció pel seguiment rutinari i s' utilitza també pel seguiment evolutiu després d' una angioplàstia o By-Pass.

La major desavantatge de l' ED en front altres tècniques d'imatge (ASD, angioressonància) és que no proporciona una imatge arterial completa com les altres però en contrapartida dona una informació molt important sobre la hemodinàmica arterial.

#### **1.2.6.2.4 Angiotomografia computeritzada (ATC)**

L'ATC utilitzant la tecnologia multi detector permet obtenir imatges d'alta resolució. En comparació amb l'ASD, la sensibilitat i especificitat per a les oclusions visualitzades utilitzant les tècniques d'un sol detector ja ha assolit un alt grau de precisió. En un recent metanàlisi, s'estima una sensibilitat del 96% i una especificitat del 98% de l'ATC per detectar estenosi aortoiliàques > 50%. [105] El mateix estudi va mostrar una sensibilitat similar (97%) i especificitat (94%) per a la regió femoropoplítea, comparable amb els estimats per a les artèries per sota del genoll (sensibilitat 95%, especificitat 91%). El gran avantatge de l'ATC es la capacitat de visualització de les calcificacions, clips, stents i By-Pass.

#### **1.2.6.2.5 Angio Ressonància Magnètica (ARM)**

L' ARM permet visualitzar de manera no invasiva les artèries de les extremitats inferiors, incloses les més distals. En comparació amb la ASD té una sensibilitat i especificitat del 93%-100%. [106, 107] L' ARM és la tècnica amb més capacitat de reemplaçar l'ASD en el diagnòstic de pacients simptomàtics. Com a limitacions s'ha de tenir en compte que no es pot utilitzar en presència de marcapassos o implants metàl·lics (incloent stents), o en pacients amb claustrofòbia. Per altra part en cas d'insuficiència renal greu (filtrats

glomerulars < 30 ml / min per 1,73 m<sup>2</sup>) no es pot emprar contrast com gadolini (el més habitual).

#### **1.2.6.2.6 Angiografia per sostracció digital (ASD)**

L'ASD va ser considerada durant dècades el patró or pel diagnòstic d'estenosi arterial. Actualment està reservada per als pacients sotmesos a intervencions concomitants, especialment als procediments endovasculars. Les tècniques no invasives proporcionen imatges prou satisfactòries en gairebé tots els casos, amb menys radiació i s'eviten complicacions inherents a la punció arterial. En el procediment habitual s'utilitza un catèter per via femoral i si no és possible aquest accés es fa per via radial o braquial.

### **1.2.7 Estratègies terapèutiques**

Els pacients amb AP tant asimptomàtics com els que presenten CI tenen un risc augmentat de patir un esdeveniment cardiovascular i aquesta és la causa fonamental de mortalitat. És per aquest motiu que les estratègies terapèutiques estan orientades a dos objectius fonamentals: per una banda perllongar la supervivència actuant en la prevenció de la patologia cardiovascular i per altra millorar la simptomatologia i el seu estat funcional. En els pacient asimptomàtics l'estratègia passa per controlar al màxim els factors de risc, cessament del tabac i fomentar exercici físic de manera pautaada. El tractament farmacològic està més orientat cap al pacient simptomàtic.

#### **1.2.7.1 Cessament del tabac**

La mesura preventiva més cost-efectiva és el cessament de l'hàbit de fumar. Redueix el risc de mortalitat un 36% i probablement és més efectiu que altres teràpies

farmacològiques. Disminueix la taxa de progressió de l'AP, amputacions, IAM, i mortalitat. Milloren els símptomes i la capacitat d'exercici. [108]

### **1.2.7.2 Exercici físic**

Hi ha estudis prospectius que han mostrat la millora produïda per l'exercici físic supervisat en la distància caminada i en els símptomes. Aquesta millora es va mantenir durant tot el període de seguiment (fins a dos anys). [109] L'evidència existent va a favor de la realització de teràpia d'exercici físic supervisat en front al no supervisat obtenint diferències estadísticament significatives i rellevància clínica en la millora de la distància caminada. [110]

### **1.2.7.3 Control dels factors de risc**

#### **1.2.7.3.1 Dislipèmia**

Les estatines redueixen el risc de mortalitat, d'ECV i ictus en pacients amb AP. En diferents estudis en pacients amb AP (des d'asimptomàtics a casos severos) la teràpia amb estatines ha mostrat reducció en la mortalitat per totes les causes i per ECV. [111-113] En el registre REACH de 2014 [114] en pacients amb AP la utilització d'estatines es va associar amb una reducció del 17% de ECV adversos.

En un estudi realitzat en el nostre medi Ramos et al [115] van observar després de 3,6 anys de seguiment que el tractament amb estatines en pacients de 35 a 85 anys amb  $ITB \leq 0,95$ , sense MCV prèvia comparat amb pacients de les mateixes característiques sense tractament va obtenir un HR de 0,80 (IC 95% 0,66-0,97) per aparició d'ECV majors i un HR de 0,81 (IC 95% 0,68-0,97) per mortalitat global. Segons la última guia ESC [20]

s' aconsella als pacients amb AP i altres MAP la reducció del colesterol LDL per sota de 70 mg/dl o 1,8 mmol/L. Quan no es pot arribar a aquests nivells es recomana reduir el colesterol LDL  $\geq 50\%$  quan les xifres inicials de colesterol LDL estan entre 70-135 mg/dl. Per altra banda hi ha estudis que valoren els efectes positius de les estatines en la CI. Un metanàlisis ha estimat l'efecte favorable dels fàrmacs reductors de lípids amb un increment rellevant de la distància màxima caminada de 163 metres. [116] En la recent actualització de la guia de la ESC de 2017 [20] es fa especial esment com a grau I de recomanació l'us d'estatines per millorar la distància caminada.

### **1.2.7.3.2 Hipertensió arterial**

No hi ha dubte del benefici del control de la tensió arterial en pacients amb AP. En general es recomana mantenir xifres  $\leq 140/90$ . El tractament amb inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (IECA) mostra un efecte beneficiós en la reducció de la tensió arterial en grups d'alt risc. En l'estudi HOPE [117] es va veure que en pacients amb AP simptomàtics el tractament amb Ramipril disminuïa un 25% l'aparició d'ECV. I l'estudi ONTARGET [118] va mostrar la no inferioritat del Telmisartan en front de Ramipril en aquests pacients. Per altra banda també hi ha evidència per no contraindicar el tractament amb beta-blocadors en aquests pacients. Un metanàlisi de 11 estudis va mostrar que aquests fàrmacs no empitjoren la capacitat de la marxa o els símptomes de CI en pacients amb AP lleu- moderada. [119]

### **1.2.7.3.3 Diabetis**

La DM és un dels factors de risc importants per AP. Hi ha diferents estudis que han demostrat que la normalització de les xifres de glicèmia poden prevenir complicacions microvasculars. En quant a complicacions macrovasculars hi ha estudis amb resultats

contradictoris en quant a la reducció de xifres d' HbA1C i la prevenció d' ECV tot i que no hi ha estudis específics sobre l' efecte del control glicèmic en l'evolució de l' AP. Les recomanacions de l' ADA 2017 [120] aconsellen un objectiu mig de HbA1C < 7% que pot ser més laxa en funció del risc d' hipoglucèmia, dels anys d' evolució de la DM, de l'esperança de vida del pacient, de la presència de comorbiditats i complicacions vasculars i de l' actitud i suport del pacient.

### **1.2.7.4 Tractament farmacològic**

#### **1.2.7.4.1 Antiagregants**

Els antiagregants han demostrat benefici en pacients amb qualsevol malaltia vascular, incloent pacients amb AP, per a la reducció del risc de nous esdeveniments vasculars. [121,122] Es recomana el seu ús en pacients amb AP simptomàtica. Existeix més evidència per l' Àcid acetilsalicílic (AAS) i s'ha vist que dosis baixes (75-150 mg ) són igual d'efectives que dosis més elevades. També hi ha estudis amb Clopidogrel i en concret en l'estudi CAPRIE [123] es va observar una reducció del risc relatiu d' ictus, IAM i mort vascular del 24% en pacients que rebien aquest fàrmac en front dels que prenién AAS. En el recent assaig de Hiatt et al [124] es va comparar Ticagrelor amb Clopidogrel en 13.885 pacients  $\geq 50$  anys d'edat amb AP simptomàtica i no es van trobar diferències.

En el subgrup de pacients amb AP de l' estudi CHARISMA [125] (n = 3906), la teràpia amb Clopidogrel + AAS comparada amb AAS sola va comportar una reducció en IAM [HR 0,63 (IC del 95% 0,42-0,95)], amb un efecte neutre sobre tots els altres esdeveniments vasculars, a costa de l'augment dels sagnats severos, mortals o moderats [HR 1,99 (IC del 95% 1,69-2,34)]. Degut a la naturalesa post hoc d'aquesta anàlisi aquests resultats necessiten confirmació.

El recent assaig COMPASS [126] compara la monoteràpia de Rivaroxaban (5 mg dues vegades al dia) amb tractament dual (AAS més Rivaroxaban 2,5 mg dues vegades al dia) i amb monoteràpia amb AAS en 27.402 pacients amb AP o malaltia coronària. Conclou que el risc d' ECV adversos va ser significativament més baix amb la combinació de Rivaroxaban més AAS que amb AAS sola. Els pacients amb AP inclosos en l' estudi (7.470) eren simptomàtics ( CI, angioplàstia, by-pass) o amb estenosi carotídia o ITB<0,9 + malaltia coronària. Els sagnats majors també van ser significativament més nombrosos en el grup de Rivaroxaban però sense cap crític. El Rivaroxaban sol no va demostrar diferències front AAS sol.

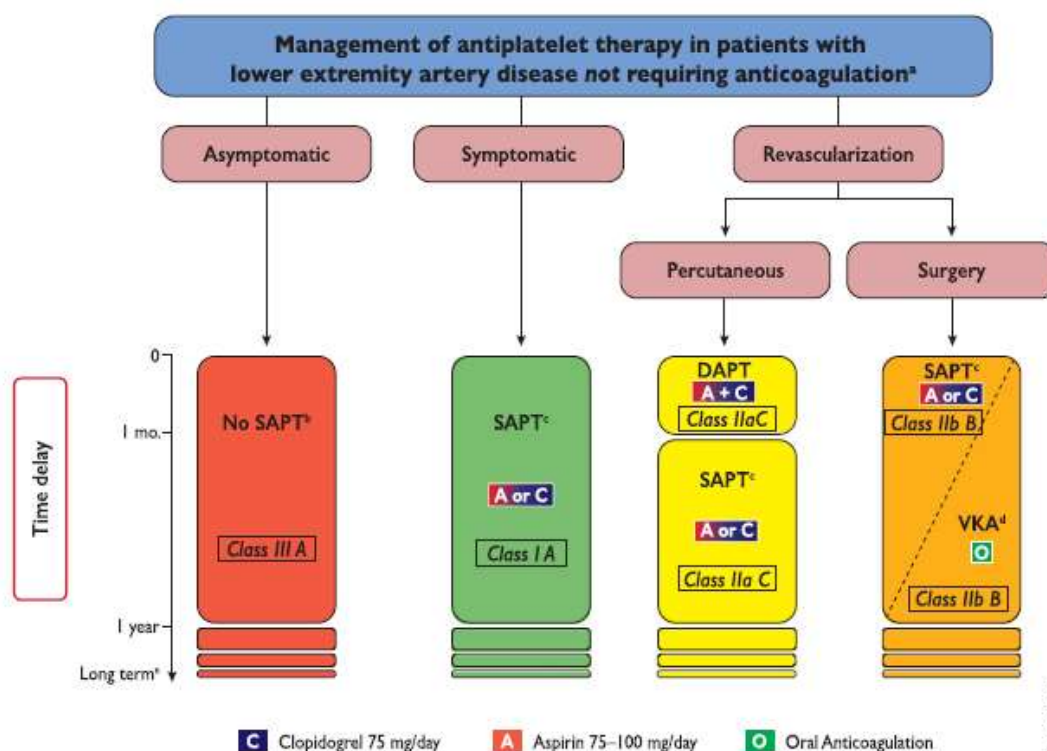
En els pacients amb AP asimptomàtica hi ha disparitat entre diferents guies en quant a la recomanació d' antiagregació. En la Guia AHA/ACC de maneig d' AP de 2016 [127] es comenta que la teràpia antiplaquetària és raonable per reduir el risc de mortalitat cardíaca, accident vascular cerebral o mort vascular en individus asimptomàtics amb un ITB  $\leq 0,90$  (nivell d'evidència: C). La Guia Europea de prevenció de la MCV de 2016 no fa diferència entre AP simptomàtica o no. [128] I la Guia ESC de diagnòstic i tractament de la MAP de 2017 [20] desaconsella antiagregar a aquests pacients. Figura 6.

Per altra banda hi ha dos estudis que han mostrat que la utilització d' AAS en pacients amb ITB<0,95 [129] i ITB  $\leq 0,99$  [130] no disminueix de forma significativa el nombre de nous esdeveniments, tot i que en el primer hi va haver un incompliment del 40% en el grup d' AAS.

Hi ha escasses dades sobre el benefici dels antiagregants sobre la simptomatologia clínica. Un metanàlisi que va incloure cinc diferents fàrmacs: Ticlopidina, Cloricromeno, Mesoglycan, Indobufeno i Defibrotida, va estimar un efecte positiu encara que no estadísticament significatiu en tots els estudis. L'estimació combinada general era a favor

del tractament, però amb un augment modest en la distància màxima caminada de 59 m (IC del 95%: 37 a 81 m). [116]

**Figura 6.** Teràpia amb antiagregants en pacients amb AP. Segons ESC



DAPT: teràpia dual; SAPT: teràpia simple; VKA: antagonistes de la vitamina K

<sup>a</sup> Sempre que no es requereixi anticoagulació per Fibril·lació auricular o pròtesi valvulars. <sup>b</sup>SAPT: considerar sempre que no hi hagi cap altra malaltia arterioscleròtica concomitant (ex: malaltia coronària). <sup>c</sup>DAPT: es pot considerar en pacients amb síndrome coronari agut recent i / o intervenció coronària percutània (<1 any), stent coronari, revascularització de vasos coronaris múltiples en pacients diabètics amb revascularització incompleta. <sup>d</sup>Hi ha poca evidència i el sagnat es duplica en comparació amb SAPT. <sup>e</sup>Es manté mentre sigui ben tolerada.

FONT: Aboyans et al. [20]

### 1.2.7.4.2 Cilostazol

El Cilostazol és un inhibidor de la fosfodiesterasa tipus III. En diferents estudis s'ha vist que el tractament amb Cilostazol augmenta la distància màxima caminada sense dolor comparat amb placebo i pentoxifilina. També s'ha valorat la millora en qualitat de vida en pacients claudicants. [116, 131,132] En una recent revisió Cochrane, [133] s'ha demostrat

que Cilostazol millora la distància caminada en pacients amb CI secundària a AP. Tot i que hi ha un augment dels efectes secundaris adversos, generalment són lleus i tractables (mal de cap, rubor o diarrea). Comparant Cilostazol amb Pentoxifilina, Cilostazol té un perfil més favorable. [116]

#### **1.2.7.4.3 Pentoxifilina**

La Pentoxifilina actua com un inhibidor de la fosfodiesterassa i per tant disminueix la viscositat sanguínia. En un metanàlisi de sis estudis amb Pentoxifilina i 788 pacients es va documentar un augment significatiu de la distància màxima caminada però, comparada amb Cilostazol i placebo va mostrar efectes molt similars a placebo. [116]

#### **1.2.7.4.4 Naftidrofurilo**

És un antagonista de tipus 2 de la 5 hidroxitriptamina que redueix l'agregació plaquetària i eritrocitària . Els seus efectes es van valorar en un metanàlisi de 6 estudis inclosos en una revisió Cochrane. [134] Els pacients tractats amb Naftidrofurilo van mostrar un increment del 74% en la distància màxima caminada i una millora en la qualitat de vida. [134,135]

En la guia NICE [136] es recomana aquest fàrmac si els programes d'exercici supervisat no han donat resultat i el pacient no vol ser remès per valoració de cirurgia. En un estudi de 2014 sobre cost-efectivitat es suggereix que Naftidrofurilo és probablement millor fàrmac comparat amb Pentoxifilina i Cilostazol. [137]

#### **1.2.7.4.5 Altres**

S' han fet estudis amb altres fàrmacs com Carnitina y Propionil-L-Carnitina, Buflomedil, Inositol, Proteoglucans i Prostaglandines amb resultats incerts. [138-142]



### **1.2.7.5. Tractament Quirúrgic**

En els pacients que pateixen isquèmia crònica crítica ( dolor en repòs, lesions isquèmiques) els objectius de tractament passen per millorar el dolor, curar les lesions, millorar la qualitat de vida i prevenir la pèrdua de l' extremitat. Per aconseguir això la primera mesura terapèutica és la revascularització de l'extremitat tot i que en ocasions l' amputació és l'única opció per al pacient. Les tècniques indicades dependran de la comorbiditat existent i del balanç risc-benefici de la intervenció i dels resultats esperats. [68]

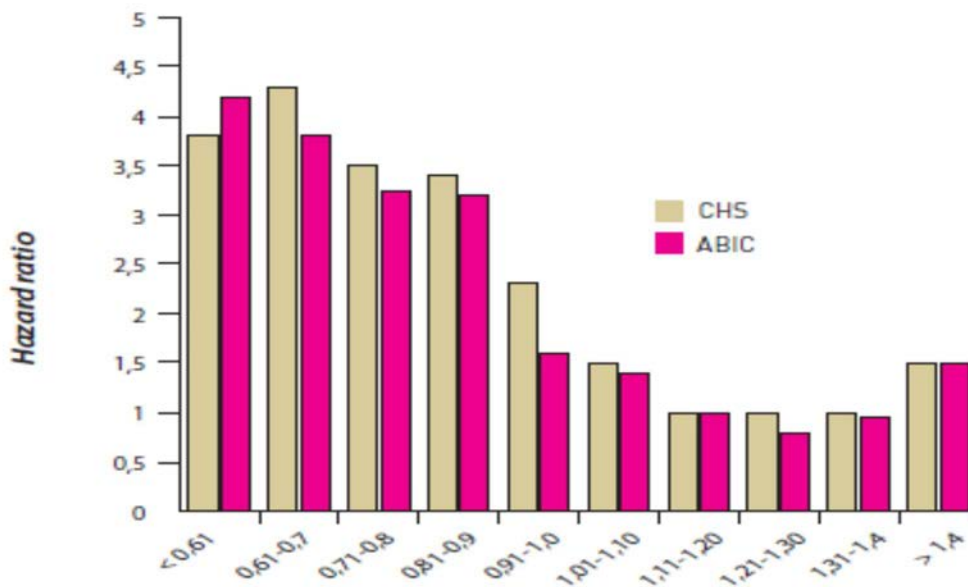
### **1.2.8 Calcificació arterial**

La CA reflexa la pèrdua d' elasticitat en les capes íntima i mitja de les artèries amb un significat clínic controvertit. Es considera CA quan els valors de l' ITB són  $>1,4$  o quan és impossible determinar la tensió en l' extremitat inferior tot i realitzar una pressió superior a 250 mmHg. La presència de CA incrementa la morbimortalitat cardiovascular en front a persones amb un ITB normal. [29,30-32,143,144]

En el metanàlisi de JAMA de 2008 [30] es va veure que el risc de mortalitat pels diferents nivells d' ITB comparats amb un ITB de referència de 1,11-1,20, dibuixava una corba en forma de J invertida per homes i dones. Per a nivells d' ITB  $<1,11$  el risc augmentava de forma constant amb la disminució de l' ITB. Per a un ITB  $>1,40$  també s' incrementava el risc (1,38 per homes [IC del 95%: 1,17- 1,62] i 1,23 [IC 95%: 1,00-1,52] per dones). Aquests resultats eren similars als del Cardiovascular Heart Study (CHS) [29] (fig. 6). L' estudi MESA va obtenir valors en el mateix sentit. [32] En el seguiment durant 4 anys de la cohort ARTPER es va observar el doble de risc per esdeveniments cerebrovasculars en els pacients amb CA. [31] El recent estudi de Velescu et al. [144] en població similar va

observar un risc elevat per mortalitat global (HR: 2,0; IC 95% 1,32-2,92) i mortalitat cardiovascular (HR: 3,1; IC 95% 1,52-6,48) en pacients amb CA després de 6 anys de seguiment.

**Figura 6:** Hazard ratio per mortalitat total segons els valors d'ITB en els estudis CHS i ABIC.



CHS: Cardiovascular Heart Study. [29]; ABIC: Ankle Brachial Index Collaboration..[30] Font: Suárez et al. [41]

### 1.3 Arteriopatia perifèrica i morbi-mortalitat cardio i cerebrovascular

Com s'ha comentat en paràgrafs anteriors la patologia cardiovascular és la principal causa de mortalitat en els països desenvolupats.

S'han realitzat nombrosos estudis que han mostrat un increment de risc de morbi-mortalitat cardiovascular en aquells pacients que presentaven un ITB <0,9. [29-34] La relació entre mortalitat i ITB <0,9 en els estudis CHS [29] i ABIC [30] s'ha mostrat en la figura 6.

En l'estudi de Hooi et al. de 2004 [33] després de 7 anys de seguiment l'HR per

morbiditat cardiovascular va ser de 1,6; per mortalitat total 1,4; i per mortalitat cardiovascular 1,5 en pacients amb AP asimptomàtica.

En l' estudi ARIC de 2007 [34] després d'un seguiment mig de 13 anys es va observar que en homes blancs i dones amb AP presentaven un HR per malaltia coronària mortal i no mortal de 2,81 i 2,05 respectivament. En el cas d' individus afroamericans l' HR va ser de 4,86 per homes i 2,34 per dones. En l' estudi MESA de 2010 [32] després de 5,3 anys de seguiment d' una cohort de 6.647 individus blancs, hispans, afroamericans i xinesos entre 45 i 84 anys es va trobar un HR de 1,77 per MCV.

En el nostre entorn també hi ha estudis que han valorat aquesta associació. Merino et al. [145] van seguir durant 5 anys 699 homes entre 55 a 74 anys trobant un HR de 3 per esdeveniments coronaris. Durant el seguiment de la cohort ARTPER [31] durant 4 anys es va observar que els pacients amb  $ITB < 0,9$  tenien el doble de risc de patir malaltia coronària i 5 vegades més risc de patir alguna intervenció vascular. El risc de mortalitat va ser quasi el doble que en pacients sense alteració de l' ITB. En l' estudi de Velescu et al. [146] després del seguiment de 5,9 anys d' una cohort de 5.248 individus entre 35 i 74 anys es va trobar un augment de risc de 2,08 per malaltia coronària mortal i no mortal i de 2,24 per malaltia cerebrovascular mortal o no. És per tant prou evident l' increment de risc d' ECV amb la presència d'  $ITB < 0,9$ .

### **1.3.1 Taules de risc**

Per tal de disminuir la incidència de MCV des de fa anys, s' han creat diverses escales de detecció de risc adaptades a diferents poblacions.

El primer sistema d' estimació de risc d' esdeveniments coronaris va ser l' escala Framingham provinent de població general Nord Americana incloent el seguiment de 3969 homes i 4522 dones. [147] Amb modificacions, aquesta eina s' ha adaptat a poblacions

d' altres països i és de les més utilitzades en la prevenció de RCV. Amb el temps es van fer modificacions per tal de valorar RCV (coronari, cerebrovascular, AP i insuficiència cardíaca). [148]

La taula SCORE [149] està basada en 12 estudis de cohorts europeus que inclouen 117.098 homes i 88.080 dones i valora mortalitat per esdeveniments vasculars. La taula ASSIGN [150] està basada en població general escocesa amb 6.540 homes i 6.757 dones. PROCAM [151] està basada en dades d' empleats voluntaris de la indústria i inclou 18.460 homes i 8.515 dones. El fet que no sigui població general i la menor proporció de dones fa que sigui menys representativa. QRISK i QRISK2 [152,153] provenen de dades registrades per metges de capçalera de població general anglesa i incorporen factors de risc addicionals com l' origen ètnic, la història familiar i el nivell de privació social. Inclou 1,28 milions QRISK i 2,29 milions QRISK2. Presenten com a desavantatge que el registre no és estandarditzat i manquen moltes dades. Altres escales són WHO/ISH [154] i Reynolds Risk Score [155,156] que té com avantatge la inclusió d' un gran nombre de dones.

A Espanya existeixen diferents funcions de risc adaptades i desenvolupades: REGICOR (Registre Gironí del Cor), [157] FRESCO, [158] ERICE, [159] i SCORE calibrada per a població espanyola, [160] tot i que només hi ha dades de validesa de les dues primeres. [157,158,161] En la majoria de comunitats autònomes s' utilitza SCORE i en alguna Framingham original. [22,162]

En el nostre entorn l' escala REGICOR, [157] adapta la funció de Framingham a les característiques d' incidència de cardiopatia isquèmica i prevalença dels factors de risc locals. Totes les escales pretenen identificar els individus més susceptibles per presentar ECV a 10 anys vista.

Aquestes funcions de RCV tenen una acceptable capacitat predictiva en aquells individus classificats com d'alt risc. El problema sorgeix en les persones classificades com a risc

baix i intermedi, on es concentra la majoria de la població. En aquest sector és on es produiran la major part dels ECV [158] i on seria prioritària la correcta classificació dels individus que són els que més benefici obtindrien del tractament intensiu dels factors de risc. Per aquest motiu es busquen nous marcadors que permetin obtenir una major discriminació del grau de RCV. [163,164] Altres intents s'han orientat a la identificació de biomarcadors, [165] a la detecció d'arteriosclerosi subclínica mitjançant la mesura del gruix de la capa íntima-mitja de l'artèria caròtida, o la determinació del calci intracoronari [163,166] però, la seva realització en consultes d'atenció primària és inviable.

Una bona eina seria la determinació de l'ITB que, com s'ha comentat anteriorment, és una prova diagnòstica simple i validada per detectar AP amb estenosi superior al 50% en les artèries de les extremitats inferiors. [25,88] És ben acceptada pels pacients, permet identificar arteriosclerosi subclínica de forma no invasiva i es pot determinar fàcilment a nivell d'atenció primària.

Diferents estudis de cohorts han valorat el canvi en la capacitat predictiva de les taules de RCV a l'incloure l'ITB en el seu càlcul. [30,146,167-173] Tot i això encara hi ha controvèrsia sobre la seva capacitat per reclassificar als pacients en categories de risc diferents.

### **1.3.2 Població susceptible per mesurar l' ITB**

Tenint en compte que aproximadament dos terços dels pacients amb AP són asimptomàtics, caldria una eina prou eficient per identificar a les persones susceptibles de realitzar un ITB de screening doncs és del tot impossible fer-ho a nivell de població general.

S'han proposat alguns algorismes per identificar els possibles candidats a la realització de l' ITB a nivell poblacional. REgicor and Artper Score for ABI screening (REASON),

[174,175] PREVALENT, [176] Inter-Society Consensus (ISC) for PAD management, [68] and American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guidelines for the management of patients with PAD. [177] Taula 5.

En l' estudi de Grau et al. [178] es van valorar les 4 estratègies per estimar el risc d'AP trobant que REASON [174,175] va ser la de més alt rendiment i eficiència clínica, amb una sensibilitat del 87,3%, i una especificitat superior a la de les estratègies de la ACC/AHA del 2006 [177] i d' ISC del 2007. [68] Encara que és molt específica, PREVALENT [176] té una baixa sensibilitat per poder considerar-la una bona eina de screening.

**Taula 5. Estratègies poblacionals per screening d' AP**

<b>REASON</b>	<b>ISC</b>	<b>ACC/AHA</b>	<b>PREVALENT</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Asimptomàtics, sense MCV, entre 50 i 79 a + risc Reason <math>\geq</math> 4,1%.</li> <li>. Asimptomàtics &gt; 80a sense MCV</li> <li>. Pacients amb CI</li> </ul> <p>S: 87,3% E: 48,3%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Asimptomàtics entre 50 i 69 anys + DM o Tabac</li> <li>. Asimptomàtics <math>\geq</math> 70 a</li> <li>. Pacients amb un RCV entre 10%-20%</li> <li>. Pacients amb CI</li> </ul> <p>S: 90,5% E: 30,9%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Asimptomàtics entre 50 i 69 a + DM o Tabac</li> <li>. Asimptomàtics <math>\geq</math> 70 a</li> <li>. Pacients amb CI</li> </ul> <p>S: 90,5% E: 31,1%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Asimptomàtics, <math>\geq</math> 55 a, amb almenys un FRCV. (Tabaquisme, HTA, DM, Hipercolesterolèmia) + risc PREVALENT <math>\geq</math> 7</li> <li>. Pacients amb CI</li> </ul> <p>S: 60,3% E: 75,7%</p>

S: sensibilitat; E: especificitat; Adaptat de Grau et al. [178]

## 2. HIPÒTESI

L'AP és una de les manifestacions clíniques d'arteriosclerosi, que és una malaltia crònica, sistèmica i progressiva del sistema vascular. L'AP està fortament associada a l'aparició d'ECV i a l'increment de mortalitat. En els darrers anys s'han realitzat diferents estudis epidemiològics sobre la prevalença d' AP, factors de risc i aparició d' ECV, essent l'AP un predictor independent de morbimortalitat cardiovascular. En canvi, la incidència d'AP i els factors de risc relacionats amb la seva aparició han estat escassament estudiats fins ara.

El càlcul de la incidència d'AP i l'estudi dels factors de risc relacionats amb el seu desenvolupament en població general d'edat superior a 55 anys després d'un seguiment de 5 anys (cohort ARTPER) ens ajudarà a entendre i conèixer el risc de desenvolupar una MCV. Paral·lelament també ens permetrà implementar i optimitzar estratègies de prevenció primària per a aquesta malaltia.

### **3. OBJECTIUS**

#### **Objectiu Principal:**

- 1 Conèixer la incidència d'arteriopatia perifèrica simptomàtica i asimptomàtica als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors associats a la seva aparició.

#### **Objectius Secundaris:**

- 1 Estudiar la contribució del valor de l'índex turmell-braç en la reclassificació del risc cardiovascular segons les funcions de risc Framingham i REGICOR, en la població objecte d'estudi.
- 2 Coneixer l'evolució i el grau de control dels factors de risc cardiovascular clàssics, així com el seu maneig farmacològic després de 5 anys de seguiment de la cohort ARTPER i la seva relació amb la incidència d'arteriopatia perifèrica.



## 4. MATERIAL I MÈTODES

Aquesta tesi consta de 3 estudis que utilitzen un enfocament poblacional i epidemiològic.

Es van realitzar a partir de la cohort poblacional ARTPER. [50]

Aquesta cohort va ser creada entre octubre del 2006 i juny del 2008 aconseguint el reclutament de 3786 participants majors de 49 anys procedents de 24 centres de salut de l'àrea metropolitana de Barcelona i del Barcelonès Nord-Maresme per tal de estudiar la prevalença d'AP. Aquestes persones van ser seleccionades mitjançant mostreig aleatoritzat simple a partir de la base de dades de la població adscrita als centres d'Atenció Primària participants en l' estudi (font de dades més exhaustiva i actualitzada que el cens). [179]

Aquest disseny permet que els resultats dels estudis siguin representatius d'aquest tipus de població. Posteriorment es va realitzar seguiment telefònic i revisió de la història clínica cada 6 mesos des de la inclusió dels participants fins 2016. Entre 2011- 2012 es va reexaminar als participants en una segona visita presencial.

El propòsit del primer estudi va ser conèixer la incidència d'AP als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors associats a la seva aparició.

En el segon estudi es va valorar la contribució del valor de l'ITB en la reclassificació del RCV segons les taules de risc Framingham i REGICOR.

En el tercer estudi es va valorar l'evolució del RCV i el grau de control dels factors de risc clàssics després de 5 anys de seguiment de la cohort i la seva relació amb la incidència d'AP.

En els tres estudis presentats es van utilitzar diferent nombre de participants i diferents tipus d'anàlisi en funció dels objectius proposats. Les característiques específiques dels participants inclosos i dels mètodes emprats es descriuen detalladament en els articles d'aquesta tesi.

## 5. RESULTATS

### Estudi 1

Alzamora MT, Forés R, Pera G, Baena-Díez JM, Heras A, Sorribes M, Valverde M, Muñoz L, Mundet X, Toran P. **Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up.** BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:8. FI:1,878. Q3

### Estudi 2

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X, Toran P. **Ankle-brachial index and improvement in prediction of coronary events: ARTPER cohort.** PLoS One. 2018;13(1):e0191283. FI: 2,806 Q1.

### Estudi 3

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. **Evolución y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular tras 5 años de seguimiento y su relación con la incidencia de arteriopatía periférica: cohorte poblacional ARTPER.** Med Clin (Barc). 2017;148(3):107–113. FI: 1,125. Q3

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up

Ma. Teresa Alzamora<sup>1,2\*</sup>, Rosa Forés<sup>1,2,3</sup>, Guillem Pera<sup>2</sup>, José Miguel Baena-Diez<sup>4</sup>, Antonio Heras<sup>1</sup>, Marta Sorribes<sup>5</sup>, Marta Valverde<sup>1,3</sup>, Laura Muñoz<sup>2</sup>, Xavier Mundet<sup>3,6</sup> and Pere Torán<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** To know the epidemiology (prevalence, incidence, progression and morbidity and mortality associated) of peripheral artery disease in general population and the factors associated with this progression is essential to know the evolution of atherosclerosis and develop preventive strategies. The aim of the study was to determine the incidence of PAD after 5 years of follow-up population-based cohort ARTPER, and the evolution of Ankle brachial Index (ABI) in this period.

**Methods:** Peripheral artery disease incidence analysis after 5 years of follow-up of 3786 subjects > 50 years old. Peripheral artery disease incident when the second cross section Ankle brachial Index was <0.9 in any of the lower limbs, with normal baseline (0.9 to 1.4).

**Results:** Between 2012 and 2013 2762 individuals (77 % participation) were re-examined. Finally analyzed 2256 subjects (after excluding pathological Ankle brachial Index) followed for 4.9 years (range 3.8 to 5.8 years), totalling 11,106 person-years. Peripheral artery disease 95 new cases were detected, representing an incidence of 4.3 % at 5 years and 8.6 per 1000 person-years (95 % CI 6.9 to 10.5) being higher in men (10.2, 95 % CI 7.4 to 13.5) than in women (7.5, 95 % CI 5.5 to 9.9). Linear correlation between the baseline Ankle brachial Index and the second cross section was low ( $r=0.23$ ).

**Conclusions:** The incidence of peripheral artery disease in ARTPER cohort was 8.6 cases per 1000 person-years, being higher in men, especially <65 years. The correlation between two measures Ankle brachial Index after 5 years of follow-up was low. One might consider whether Ankle brachial Index repeated measures could improve the correlation.

**Keywords:** Peripheral arterial disease, Incidence, Cardiovascular risk factors

## Background

Atherosclerosis is currently considered to be a systemic, chronic and progressive illness, having complex pathogenic mechanisms. It occurs in coronary heart disease, cerebrovascular disease, erectile dysfunction and peripheral artery disease (PAD).

The prevalence of PAD of the lower extremities, particularly in the asymptomatic forms, is high. [1] Globally

speaking, 202 million people have PAD. In Europe, there has been an increased prevalence of this disease by 13.8 % over the past decade [1]. In countries having low cardiovascular risk such as Spain, the prevalence is situated between 3.7 and 7.6 % [2–5].

PAD is a major cause of decreased quality of life, lower life expectancy and is a major cause of morbidity and mortality [6–10]. With regard to quality of life, 10–20 % of the subjects with PAD have intermittent claudication [6, 7] and up to 50 % may have atypical symptoms in the lower extremities [7]. In addition, PAD triples the risk of mortality and major cardiovascular events including myocardial infarction and stroke [8–10].

\* Correspondence: maiteal2007@gmail.com

<sup>1</sup>Primary Healthcare Centre Riu Nord-Riu Sud, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Research Unit Barcelonès Nord Maresme, ICS-IDAP Jordi Gol, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Alzamora et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Several population-based studies have evaluated the association between the incidence of PAD and the risk factors associated with the progression of this disease [11, 12]. However, the incidence of PAD in Spain has only been studied in selected populations and not in the general population [13, 14]. As for the progression of PAD, there is little agreement among the different studies published to date. Some authors consider the progression of the disease to be demonstrated by a change in ABI from normal to pathological ( $<0.9$  or  $\geq 1.4$ ) [15, 16]; while other authors consider a specific decrease in ABI values [1, 16–18] and still others consider the progression of PAD to occur only when there are vascular events. As for the evolution of ABI values over time, while some authors have described decreases in said values [19–22] while other researchers have reported increases in these values [15, 17, 18].

A decrease in ABI values along follow-up period has also been associated with an increase in both cardiovascular morbidity and mortality from other causes (cardiovascular and not cardiovascular) [17].

In subjects with high vascular risk, the determination of ABI may provide relevant information on the presence of sub-clinical arteriosclerosis and future vascular events. From the perspective of primary prevention, the development of strategies to allow for the identification of sub-clinical atheromatous is needed. One strategy to achieve this may be to detect PAD in the lower extremities using the ABI REASON is a validated pre-screening test used in our country to determine asymptomatic candidates based on ABI [23].

It is fundamental to understand the epidemiology of PAD in the general Spanish population as well as the factors associated with its progression in order to evaluate the evolution of arteriosclerosis and develop preventative strategies. The main objective of this study was to determine the incidence of PAD after 5 years of follow-up of the ARTPER cohort, as well as the evolution of ABI over the same study period.

## Methods

ARTPER is a population cohort of 3786 subjects over the age of 50, recruited between 2006 and 2008 from 24 Primary Health Centres of the metropolitan Barcelona area and Barcelonès Nord-Maresme (approximately 600,000 inhabitants). Follow-up was conducted via telephone and clinical history reviews were made every 6 months from their creation until 2012 (date when the cohort was re-examined in situ). A description of the study methodology was previously published [4, 24].

Two health care professionals trained in the procedure performed the ABI measurements in a standardized manner [6]. An ABI  $<0.9$  was considered to be indicative of PAD, while an ABI  $\geq 1.4$  represents arterial calcification.

## Definition of peripheral artery disease incidence

A decrease in abnormal ABI values ( $<0.9$ ) in either of the two lower extremities in the second ABI determination at 5 years compared to normal baseline ABI (from 0.9 to 1.4) was considered to indicative a PAD event.

## Progression of the illness

The progression of PAD is considered on finding a decrease  $>10\%$  in the minimum ABI values of either of the extremities over time compared to baseline.

## Statistical methods

All of the variables were subject to a thorough quality control process. Continuous variables are described as mean and standard deviation while the categorical variables are expressed as frequency and percentage. Comparisons of continual variables were made with the Student's *t* tests and categorical variables were compared with the Chi-square tests. The following dependent variables were studied as well as their association with other variables: 1- incidence of PAD, using Cox regression models to determine the association with potentially associated factors, adjusted by age, gender and baseline ABI; 2- disease progression, using logistic regression models to determine the association with potentially associated factors, adjusted by age and gender. In all cases, the possibility of creating transformations or clusters to improve the fit of the model was analysed. For the two dependent variables, a multivariate model was developed which initially included all of the variables with  $p < 0.2$  in the bivariate models adjusted by age and gender (and baseline ABI in the Cox models). The models having the best fit to the data were determined using the Akaike criterion, residual behaviour, and Harrell's C index and proportionality (Cox models) and Hosmer-Lemeshow (logistics models), considering their interpretability and biological plausibility. Some variables that were significant ( $p < 0.05$ ) in the bivariate models were no longer significant when adjusted for by others. In the final multivariate models, only variables with  $p < 0.05$  were included. In the Cox models, the baseline ABI was adjusted for, even though this is not revealed in the tables. All comparisons were bilateral and the confidence interval was 95%. The Stata 13 statistical package was used.

## Ethics

This study was approved by the Ethical Committee of Primary Health Care. All participants signed informed consent to participate.

## Results

A total of 3786 patients  $>55$  years of age were recruited from March 2011 to September of 2012. Of these 2762 individuals were evaluated in the second ABI measurements (77%). On comparing the study participants ( $n = 2762$ )

with the non-participants ( $n=1024$ ) several differences were found with regard to age (64 vs 68 years,  $p < 0.001$ ), female gender (55 % vs 51 %,  $p = 0.013$ ), smoking habit (56 % non-smokers vs 52 %,  $p = 0.025$ ), physical exercise (5734 METS in 14 days vs 4743,  $p < 0.001$ ), hypertension (54 % vs 53 %,  $p < 0.001$ ), hypercholesterolemia (49 % vs 45 %,  $p = 0.009$ ), diabetes (15 % vs 19 %,  $p = 0.009$ ), cardiovascular risk (REGICOR 5.8 % vs 6.6 %,  $p < 0.001$ ). No differences were found in relation to the body mass index (29 in both groups) and clinical history of intermittent claudication (10 % in both groups). The incidence of PAD was analysed in 2256 subjects with normal ABI were included (0.90–1.40). Patients with a baseline ABI  $< 0.9$  ( $n = 180$ ) and  $\geq 1.40$  ( $n = 163$ ) and those showing calcification in the follow-up ( $n = 153$ ) or who were unable to undergo the second ABI measurement ( $n = 10$ ) were excluded (Fig. 1). The baseline characteristics of the 2256 subjects analysed are shown in Table 1. The study participants were followed for 4.9 years (range: 3.8–5.8 years), with a total of 11,106 individuals-year. The mean baseline ABI was 1.093, being 1.099 at follow-up. Ninety-five new cases of PAD were identified, representing an incidence of PAD of 4.3 % at 5 years or of 8.6 per 1000 individuals-year (confidence interval (CI) of 95 % 6.9–10.5), being higher in men (10.2, CI 95 % 7.4–13.5) than in women (7.5, CI 95 % 5.5–9.9) (Table 2). The incidence of PAD in subjects  $< 65$  years of age at follow-up was double for men (9.9 per 1000 individuals-year) as compared to women (4.8 per

1000 individuals-year), while in those  $> 75$  years of age, the incidences was similar, at around 12.5 cases per 1000 individuals-year. Overall incidence of PAD was 8.8 per 1000 individuals-year (CI 95 % 6.8–10.8) after direct standardization by the age ( $> 50$ ) and sex European Union structure [25].

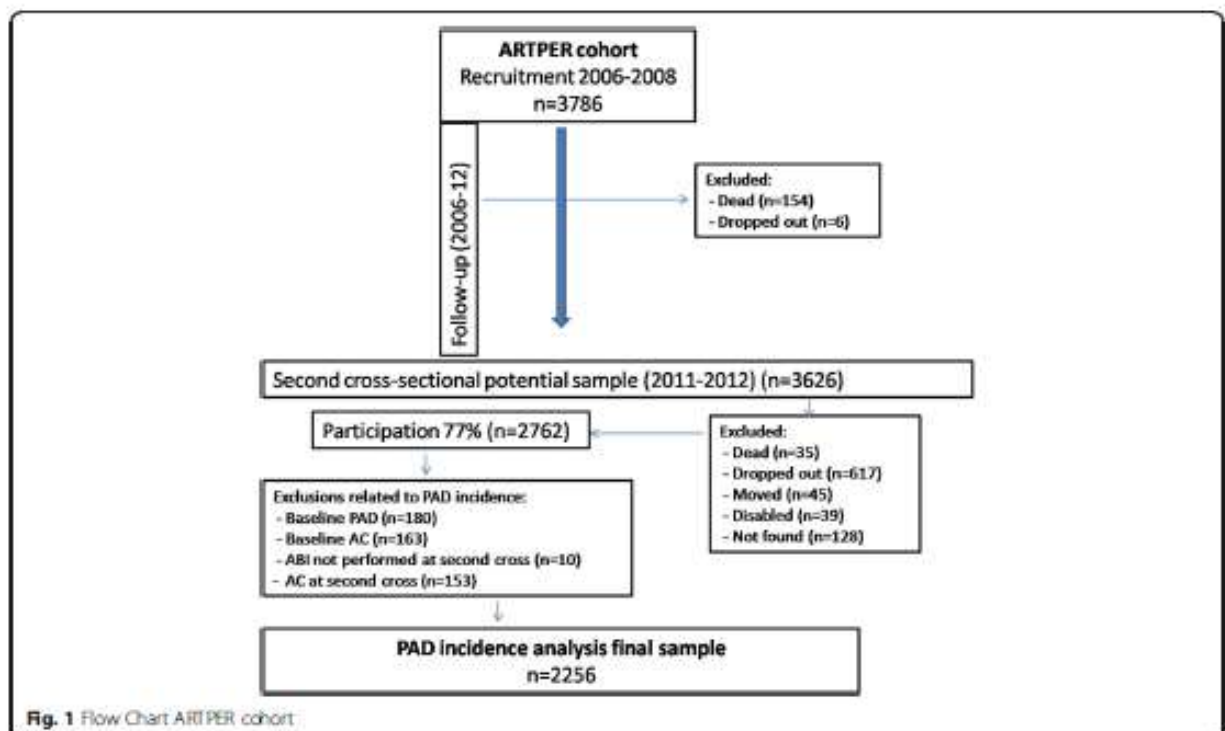
In healthy patients (normal baseline ABI) a decrease in ABI  $> 10$  % was observed in 15 % ( $n = 326$ ), with an increase  $> 10$  % being found in 24 % of the participants ( $n = 510$ ).

In patients presenting a PAD event, the baseline ABI was 1.01, decreasing to 0.80 at follow-up. At follow-up a decrease in ABI  $> 10$  % was observed in 83 % of the population with PAD ( $n = 79$ ). The linear correlation between baseline ABI and that at follow-up was low ( $r = 0.23$ ).

Only 1 out of every 4 patients with PAD revealed clinical histories of intermittent claudication, with the remainder being asymptomatic.

The incidence of PAD was significantly associated with male gender, age, smoking habit, major physical activity limitations, arterial hypertension, diabetes and low HDL cholesterol in models adjusted for age, gender and baseline ABI (Table 3).

Using a model adjusting for the baseline ABI, the following variables were significantly associated with the incidence of PAD: Age (hazard ratio (HR) 1.04 per year), smoking (HR 3.49), major physical activity limitation (HR 2.36) and low HDL cholesterol levels (HR 1.68) (Table 4).



**Table 1** Baseline characteristics of the sample, according to incidence of peripheral artery disease (PAD)

	Without PAD n = 2161		With PAD n = 95		Total n <sup>a</sup> = 2256		p
	n	%	n	%	n	%	
Men	887	41 %	46	48 %	933	41 %	0.153
Age (mean, SD)	63	7.7	66	9.0	63	7.8	0.000
Age category							0.023
49–64	1337	62 %	46	48 %	1383	61 %	
65–69	376	17 %	20	21 %	396	18 %	
70–86	448	21 %	29	31 %	477	21 %	
Education level							0.332
Illiterate	97	5 %	7	8 %	104	5 %	
Primary education	1482	72 %	63	69 %	1545	72 %	
Secondary education	408	20 %	20	22 %	428	20 %	
University	73	4 %	1	1 %	74	3 %	
Smoking habit							0.000
Never smoker		1285	59 %	37	39 %	1322	58.6 %
Former smoker	532	25 %	31	33 %	563	25.0 %	
Current smoker	344	16 %	27	28 %	371	16.4 %	
Physical activity in leisure time <sup>b</sup> (mean, SD)	5.8	3.5	4.7	3.7	5.8	3.6	0.009
Physical activity limitations							0.000
None	933	44 %	21	22 %	954	43 %	
Moderate	1052	49 %	56	60 %	1108	50 %	
Can only do light activities	142	7 %	13	14 %	155	7 %	
Any activity causes breathlessness	15	1 %	4	4 %	19	1 %	
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> ) (mean, SD)	29	4.5	30	5.6	29	4.6	0.091
Central obesity <sup>c</sup>	1283	60 %	63	66 %	1346	60 %	0.196
Morbidity (clinical record)							
Hypertension	891	42 %	57	62 %	948	43 %	0.000
Hypercholesterolemia	1015	48 %	50	53 %	1065	48 %	0.334
Diabetes	268	12 %	21	22 %	289	13 %	0.006
High LDL (>130 mg/dl)	1225	57 %	53	56 %	1278	57 %	0.783
Low HDL (<40 mg/dl men, <50 mg/dl women)	410	19 %	30	32 %	440	20 %	0.002
High triglycerides (>150 mg/dl)	506	24 %	27	28 %	533	24 %	0.286
Atherogenic dyslipidaemia	199	9 %	11	12 %	210	9 %	0.437
REGICOR score <sup>d</sup>							0.000
≤ 5 %	1253	64 %	32	43 %	1285	64 %	
5–10 %	524	27 %	27	36 %	551	27 %	
> 10 %	166	9 %	16	21 %	182	9 %	
Framingham score <sup>d</sup>							0.000
≤ 10 %	940	48 %	24	32 %	964	48 %	
10–20 %	669	34 %	24	32 %	693	34 %	
> 20 %		334	17 %	27	36 %	361	18 %

**Table 1** Baseline characteristics of the sample, according to incidence of peripheral artery disease (PAD) (Continued)

Ankle SBP (minimum of both legs) (mmHg) (mean, SD)	147	21	144	24	147	21	0.124
Control brachial SBP (mmHg) (mean, SD)	135	18	142	20	135	18	0.000
Ankle-brachial index (minimum of both legs) (mean, SD)	1.10	0.10	1.01	0.09	1.09	0.10	0.000

SD standard deviation, SBP systolic blood pressure

<sup>a</sup>Missing values (without PAD + with PAD): education level (101 + 4), physical activity in leisure time (424 + 20), physical activity limitations (19 + 1), body mass index (2 + 0), central obesity (11 + 0), hypertension (28 + 3), hypercholesterolemia (51 + 1), LDL (20 + 0), triglycerides (22 + 0), atherogenic dyslipidaemia (1 + 0), Framingham and REGICOR scores (17 + 0)

<sup>b</sup>Expressed in thousands of METS spent in 14 days doing sporting activities, walking, gardening, walking up stairs, housecleaning and shopping by foot

<sup>c</sup>Central obesity if the circumference of the hip  $\geq 102$  (men) or  $\geq 88$  (women)

<sup>d</sup>REGICOR and Framingham scores are calculated only in those under 74 years of age at recruitment ( $n = 2035$  under 74 years of age)

The multivariate model showed the risk factors positively and significantly associated with PAD progression (decrease in ABI  $> 10\%$ ) to be similar to those associated with the incidence of PAD, with the exception of HDL cholesterol and the appearance of a protective effect for the level of education (Table 5).

## Discussion

To our knowledge, ARTPER is the first population study carried out in Spain to evaluate the incidence of PAD after 5 years of follow-up. The incidence of PAD was 8.6 per 1000 individuals-year, being higher in men than in women, in both the symptomatic and asymptomatic disease.

Previous examinations of incidence carried out in Spain were not population-based studies [13, 14], and obtained incidences between 14.3 (Lahoz) [13] and 23.8 (Merino) [14] per 1000 individuals-year with 4 and 5 years of follow-up respectively. The study conducted by Lahoz et al [13] was carried out on volunteer subjects of both genders (35.9 % male) between 60 and 79 years of age, recruited from one primary health care centre. The greater incidence of PAD found in this study may be explained by the higher age of participants, since PAD increases in both genders with age [4, 14]. The higher incidence found in the study by Merino et al [14] performed in men between the ages of 55 and 74 attending four primary health centres and selected by simple randomization, may be due to the high prevalence of smokers found in this population (48.9 % ex-smokers and 27.8 % active smokers). In addition, the study subjects were exclusively males and patients rather than a general population.

The incidence of PAD in our study was also lower than that found in the majority of European and North American studies [15, 16, 19, 26, 27] which range between five and 44 per 1000 individuals-year.

In the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [15], an incidence of 5.0 per 1000 individuals-year was found in subjects with an average age of 62 years and in which 50 % of the participants were female. In the ARIC study [27], with a follow-up of 10.3 years, the incidence was 13.9 per 1000 individuals-year, probably due to the study being carried out in a diabetic population. In the Cardiovascular Health study [16] the incidence was 15.8 per 1000 individuals-year, which may potentially be explained by the increased age of the participants, almost 10 years older ( $74.8 \pm 4.8$ ) than in our study. However, the highest prevalence (44 per 1000 individuals-year) was found in the BARI 2D study [19] carried out with diabetic subjects with stable coronary heart disease.

On the other hand, the mean ABI of this study (1.099) was similar to that in other studies. Lahoz et al [13] reported a mean ABI of 1.07, similar to that found in the Cardiovascular Health Study [16] despite the participants being older than in our study. In the Edinburg Health Study [26], including subjects between the ages of 55–74, the mean ABI was 1.08. In the MESA study [28, 29] the mean ABI was 1.11, in a population in which the mean age was similar to that of our study (61 vs 63 years of age).

With regard to the decrease in ABI values along the follow up period, a wide variability is described in the different studies published to date probably due to the inclusion of participants with and without PAD. Lahoz et al [13] (750 volunteers) found a decrease in ABI

**Table 2** Incidence of peripheral artery disease (PAD)

	Overall			Men			Women		
	Cases	I <sup>a</sup>	CI 95 %	Cases	I <sup>a</sup>	CI 95 %	Cases	I <sup>a</sup>	CI 95 %
PAD	95	8.6	6.9–10.5	46	10.2	7.4–13.5	49	7.5	5.5–9.9
Symptomatic PAD <sup>b</sup>	18	1.6	1.0–2.6	11	2.4	1.2–4.3	7	1.1	0.4–2.2
Assymptomatic PAD <sup>b</sup>	71	6.4	5.0–8.1	34	7.5	5.2–10.5	37	5.6	4.0–7.8

<sup>a</sup>Incidence per 1000person-year

<sup>b</sup>2 patients with PAD without information on intermittent claudication and 4 that cannot walk

**Table 3** Risk factors associated with peripheral artery disease (PAD). Analysis adjusted by age, gender and baseline ankle-brachial index (ABI)

Baseline variables <sup>a</sup>	HR	CI 95 %	p
Men	1.81	1.20–2.71	0.011
Age (by year)	1.04	1.01–1.06	0.006
Education level			
Illiterate	1.00		
Primary education	0.71	0.32–1.57	0.288
Secondary education or University	0.85	0.35–2.07	0.385
Smoking habit			
Never smoker	1.00		
Former smoker	2.69	1.45–5.01	0.002
Current smoker	3.78	2.01–7.11	0.000
Physical activity in leisure time <sup>b</sup> (mean, SD)	0.97	0.90–1.05	0.498
Physical activity limitations			
None	1.00		
Moderate	2.03	1.20–3.42	0.008
Can only do light activities or any activity causes breathlessness	2.55	1.31–4.97	0.006
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> ) (mean, SD)	1.03	0.98–1.07	0.234
Central obesity <sup>c</sup>	1.10	0.70–1.73	0.690
Morbidity (clinical record)			
Hypertension	1.71	1.09–2.67	0.018
Hypercholesterolemia	0.98	0.65–1.47	0.905
Diabetes	1.73	1.06–2.84	0.028
High LDL (>130 mg/dl)	0.89	0.59–1.34	0.577
Low HDL (<40 mg/dl men, <50 mg/dl women)	1.82	1.17–2.82	0.008
High triglycerides (>150 mg/dl)	1.05	0.66–1.65	0.846
Atherogenic dyslipidaemia	1.11	0.58–2.12	0.742

<sup>a</sup>Missing values (without PAD + with PAD): education level (101 + 4), physical activity in leisure time (424 + 20), physical activity limitations (19 + 1), body mass index (2 + 0), central obesity (11 + 0), hypertension (28 + 3), hypercholesterolemia (51 + 1), LDL (20 + 0), triglycerides (22 + 0), atherogenic dyslipidaemia (1 + 0)

<sup>b</sup>Expressed in thousands of METS spent in 14 days doing sporting activities, walking, gardening, walking up stairs, housecleaning and shopping by foot

<sup>c</sup>Central obesity if the circumference of the hip  $\geq 102$  (men) or  $\geq 88$  (women)

after 4 years of  $0.02 \pm 0.12$  points and in the Edinburgh Artery Study [26] (695 participants), there was a decrease in ABI values of 0.01 points across the 12 years of follow-up. The 6-year Cardiovascular Health follow-up study [16] (2071 participants), described differences

in ABI in subjects with PAD (decrease of  $0.33 \pm 0.12$ ) compared to healthy subjects ( $0.02 \pm 0.13$ ), being values similar to those found in our study with a decrease of  $0.22 \pm 0.13$  and an increase of  $0.02 \pm 0.13$ , respectively.

**Table 4** Risk factors associated with peripheral artery disease (PAD). Multivariate analysis<sup>a</sup>

Baseline variables <sup>b</sup>	HR	CI 95 %	p
Age (by year)	1.04	1.01–1.07	0.003
Low HDL (<40 mg/dl men, <50 mg/dl women)	1.68	1.08–2.63	0.023
Moderate limitation of physical activities	1.99	1.18–3.37	0.010
Only light activities or any activity causes breathlessness	2.36	1.21–4.63	0.011
Former smoker	2.49	1.53–4.05	0.000
Current smoker	3.49	2.07–5.90	0.000

<sup>a</sup>Also adjusted by baseline ankle-brachial index

<sup>b</sup>20 subjects with missing values excluded



**Table 5** Risk factors associated with a decrease of 10 % of the ankle-brachial index (ABI). Multivariate logistic regression model

Baseline variables <sup>a</sup>	OR	CI 95 %	p
Age (by year)	1.03	1.01–1.04	0.001
Education level			
Illiterate	1.00		
Primary education	0.52	0.33–0.83	0.005
Secondary education or University	0.65	0.39–1.08	0.097
Smoking habit			
Never smoker		1.00	
Former smoker	1.42	1.08–1.85	0.011
Current smoker	2.04	1.51–2.75	0.000
Physical activity limitations			
None	1.00		
Moderate	1.34	1.05–1.72	0.018
Only light activities or any activity causes breathlessness	1.22	0.78–1.90	0.388

<sup>a</sup>123 subjects with missing values excluded

### Progression of PAD

The results of studies on the progression of PAD and the criteria used to define progression also vary greatly. In the present study we found that 15.0 % of the subjects showed a decrease in ABI values greater than 10 % at 5 years of follow-up, while Lahoz et al [13] found a decrease in 21.6 % of the volunteer participants. Kallio et al [18] reported progression of PAD (decrease of ABI >15 %) in 19 % of the subjects after 11 years of follow-up. In the Cardiovascular Health Study [16], PAD progression was found (decrease of ABI > 15 % or ABI <0.9) in 9.5 % of the subjects after 6 years of follow-up, being associated with an increase in morbidity-mortality.

### Variables associated with peripheral artery disease incidence

The risk factors associated with the incidence of PAF in this study were age, male gender, arterial hypertension, diabetes and low HDL cholesterol and their presence almost doubles the risk of presenting PAD during follow-up. Major physical activity limitations and active smoking also increased the risk of PAD incidence by 2.5 and 4 times, respectively.

However, obesity, central obesity, hypercholesterolemia, high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia were not found to be associated with the incidence of PAD similar to what has been suggested by other authors [13, 14].

Age is a risk factor associated with the progression of PAD in most of the studies published to date [10, 15, 16, 30]. This is probably due to the increase in the prevalence of different risk factors with age, thereby explaining the disappearance of these factors disappear in the multivariate model adjusted for age. The progression of arteriosclerosis also advances with age, likely because, as some authors

suggest, of the longer exposure to risk factors over time [31]. However, in our study we found that in participants < 65 years of age, the incidence of PAD in men is practically double that of women. On the other hand, in subjects over the age of 75 years, the incidence of PAD is much higher, albeit more equal for both genders.

As in the majority of studies, we found an association between male gender [13, 15, 19] and the incidence or the progression of PAD. This may be explained by the increased prevalence of smoking in males or, as suggested by some authors, due to genetic predisposition. However, paradoxically, in some studies fewer cardiovascular risk factors as well as a lower incidence of PAD events and, contrarily, an increased predisposition for PAD were found in women [32].

In general, as described in the literature and as found in the present study smoking, arterial hypertension and diabetes are the most important risk factors associated with the incidence and progression of PAD [14, 15, 27]. Different studies, including ours, have also found an inverse association with HDL cholesterol figures [33]. In our study, only age, smoking, HDL cholesterol and a less-studied variable, decreased physical activity, remained in the multivariate model. On the other hand, despite showing a relationship with PAD in the non-adjusted models, factors such as hypertension or diabetes were not included in the multivariate model. The relatively low number of cases studied and the correlation with other variables may explain why these variables were not associated with PAD in the multivariate model.

### Strengths and limitations of the study

The strengths of this study include the fact that it was carried out in the general population, used follow-up via telephone and in-person in the second ABI measurement,

was carried out by trained individuals, used standardized measures for all participants, confirmed clinical risk factors based on clinical history, had high participation during the 5 years of follow-up and performed quality control of the data analyzed, all of which increase the validity of the results obtained.

However, although participation at 5 years was high (77 %), significant differences were found between the participating and non-participating patients, as found by other authors [1]. Older subjects and those with more pathologies were those that did not participate in the second ABI measurement which may lead to an underestimation of incidence in our study, and may alter the presence of other risk factors associated with the appearance of PAD. However, this limitation is inherent in most longitudinal studies, particularly in those following older individuals. Our results do not differ greatly from those published previously; however it does provide more valid information, in terms of the sample studied, and with results from Spain.

The limited correlation found between the results of the baseline ABI and those of the follow-up ( $r = 0.23$ ) is another potential limitation of the study, perhaps because the ABI was based on a single determination taken at one specific time. Moreover, inter and intra observer variability could affect this correlation. This may decrease the reliability of the results, although it is also another common limitation in all studies. To improve this, it may be more appropriate to determine the ABI on three occasions, separated by a reasonable amount of time and obtaining a result being the mean of the 3 determinations, as done for the diagnosis of arterial hypertension.

The incidence of PAD, based on an ABI in the second determination was calculated at the same time that the measurement was performed. This may lead to an artificial extension of observation time for the participants with PAD events, since the event probably occurred at some point between recruitment and the second ABI measurement. This may also lead to a slight underestimation of the incidence of PAD, since the time of diagnosis is delayed. In any case, this is inevitable and occurs in most studies on incidence, in which the time disease diagnosis does not coincide with the actual appearance of the disease in the patient.

## Conclusions

The incidence of PAD in the ARTPER cohort is 8.6 cases per 1000 individuals-year, being higher in men than in women, particularly in those under the age of 65. Smoking, age and physical activity limitations are the factors that are the most frequently associated with a decrease in ABI and the appearance of PAD. The correlation between 2 ABI measurements, separated by 5 years of follow-up is low; therefore it may be necessary to examine whether repeated measures of the ABI might improve this correlation.

## Abbreviations

ABi: Ankle-brachial index; PAD: Peripheral arterial disease.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

MTA, RF, JMB, GP and PT participated in the conception and design of the study; MTA, RF, JMB, MS and PT contributed to the coordination study; MS, MV, AH and LM participated in the acquisition of data; GP participated in the statistical calculations; MTA, RF, JMB and PT wrote the manuscript; MS, MV, AH, LM, XM and GP revised critically the manuscript and all the authors have read and approved the final manuscript.

## Author details

<sup>1</sup>Primary Healthcare Centre Riu Nord-Riu Sud, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Research Unit Barcelonès Nord Maresme, ICS-IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain. <sup>4</sup>Primary Healthcare Centre La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Primary Healthcare Centre Numància, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Research Unit Barcelona, ICS-IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Spain.

Received: 11 March 2015 Accepted: 14 December 2015

Published online: 12 January 2016

## References

- Bird CE, Criqui MH, Fronck A, Denenberg JO, Klauber MR, Langer RD. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med*. 1999;4:15-21.
- Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
- Blanes JJ, Cairós MA, Marrugat J. ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol*. 2009;28:20-5.
- Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:385.
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena Díez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:726-33.
- Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25:282-90.
- 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;286:1317-24.
- 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.
- Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82:1925-31.
- 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;300:197-208.
- Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke*. 2001;32:1721-4.
- Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch HJ, Burghaus I, et al. 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;29:546-54.
- Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, Vicente I, Gonzalez-Alegre T, Mostaza JM. Differences in the ankle-brachial index in the general population after 4 years of follow-up. *Vasa*. 2013;42:112-9.
- 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;34:1975-9.

15. Allison MA, Cushman M, Solomon C, Aboyans V, McDermott MM, Goff DC, et al. Ethnicity and risk factors for change in the ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2009;50:1049–56.
16. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, Criqui MH, Newman AB, Polak JF, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1896–902.
17. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronck A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2008;18(52):1736–42.
18. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care.* 2003;26:1241–5.
19. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1346–52.
20. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009;120:2053–61.
21. Sutton-Tyrrell K, Venkitachalam L, Kanaya AM, Boudreau R, Harris T, Thompson T, et al. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke.* 2008;39:863–9.
22. 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;38:1323–30.
23. Ramos R, Baena-Diez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis.* 2011;214:474–9.
24. Alzamora MT, Baena-Diez JM, Sorribes M, Forés R, Toran P, Vicheto M, et al. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health.* 2007;7:348.
25. Eurostat. European Union (28 countries) Population on 1 January 2012 by five years age group and sex. (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/database>)
26. Fowles FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20:384–92.
27. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2005;180:389–97.
28. Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC, Lima JA, Allison MA. The association between physical activity and both: incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;230:278–83.
29. Wilkins JT, McDermott MM, Liu K, Chan C, Criqui MH, Lloyd-Jones DM. Associations of noninvasive measures of arterial compliance and ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens.* 2012;25:535–41.
30. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88:837–45.
31. Novella B, Alonso M, Rodríguez-Salvanés F, Susi R, Reviriego B, Escalante L, et al. Incidencia a diez años de infarto de miocardio fatal y no fatal en población anciana de Madrid. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1140–9.
32. Kröger K, Lehmann N, Moebus S, Schmiedt A, Stang A, Kälisch H, et al. Impact of atherosclerotic risk factors on different ankle-brachial-index criteria—results of the Heinz Nixdorf RECALL study. *Vasa.* 2013;42:120–6.
33. Mohler ER, Bundens W, Denenberg J, Medenilla E, Hiatt WR, Criqui MH. Progression of asymptomatic peripheral artery disease over 1 year. *Vasc Med.* 2012;17:10–6.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



RESEARCH ARTICLE

# Contribution of the ankle-brachial index to improve the prediction of coronary risk: The ARTPER cohort

Rosa Forés<sup>1,2,3\*</sup>, Maria Teresa Alzamora<sup>1,2</sup>, Guillem Pera<sup>2</sup>, José Miguel Baena-Díez<sup>4,5</sup>, Xavier Mundet-Tuduri<sup>3,6</sup>, Pere Torán<sup>2</sup>

**1** Centre d'Atenció Primària Riu Nord- Riu Sud Santa Coloma de Gramenet, Direcció d'Atenció Primària Barcelonès Nord i Maresme, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, **2** Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Mataró, Spain, **3** Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain, **4** Centre d'Atenció Primària La Marina, Direcció d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, **5** Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain, **6** Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

\* [rfores.bnm.ics@gencat.cat](mailto:rfores.bnm.ics@gencat.cat)



 OPEN ACCESS

**Citation:** Forés R, Alzamora MT, Pera G, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X, Torán P (2018) Contribution of the ankle-brachial index to improve the prediction of coronary risk: The ARTPER cohort. PLoS ONE 13(1): e0191283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283>

**Editor:** N.S. Duesbery, Spectrum Health, UNITED STATES

**Received:** September 1, 2017

**Accepted:** January 2, 2018

**Published:** January 16, 2018

**Copyright:** © 2018 Forés et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This project received a research grant from the Carlos III Institute of Health, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), awarded in the 2015 call under the Health Strategy Action 2013-2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013-2016, with reference PI15/

## Abstract

### Background

The different cardiovascular risk prediction scales currently available are not sufficiently sensitive.

### Aim

The aim of the present study was to analyze the contribution of the ankle-brachial index (ABI) added to the Framingham and REGICOR risk scales for the reclassification of cardiovascular risk after a 9-year follow up of a Mediterranean population with low cardiovascular risk.

### Design and setting

A population-based prospective cohort study was performed in the province of Barcelona, Spain.

### Method

A total of 3,786 subjects >49 years were recruited from 2006–2008. Baseline ABI was performed and cardiovascular risk was calculated with the Framingham and REGICOR scales. The participants were followed until November 2016 by telephone and review of the clinical history every 6 months to confirm the possible appearance of cardiovascular events.

### Results

2,716 individuals participated in the study. There were 126 incidental cases of first coronary events (5%) during follow up. The incidence of coronary events in patients with ABI <0.9

00510 (to MTA), co-funded with European Union ERDF funds. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

was 4-fold greater than that of subjects with a normal ABI (17.2/1,000 persons-year versus 4.8/1,000 persons-year). Improvement in the predictive capacity of REGICOR scale was observed on including ABI in the model, obtaining a net reclassification improvement of 7% (95% confidence interval 0%-13%) for REGICOR+ ABI. Framingham + ABI obtained a NRI of 4% (-2%-11%).

## Conclusion

The results of the present study support the addition of the ABI as a tool to help in the reclassification of cardiovascular risk and to confirm the greater incidence of coronary events in patients with ABI < 0.9.

## Introduction

In the last decades death by ischaemic heart disease standardized by age has decreased in most regions of the world, particularly in the most developed countries [1]. Nonetheless, cardiovascular disease continues to be the main cause of death in these countries.

One of the challenges of public healthcare involves reducing the incidence of this disease. Over the years this has led to the development of different scales of cardiovascular risk [2,3] adapted to the different populations studied to identify the individuals most susceptible to presenting cardiovascular events. These cardiovascular risk scales have an acceptable predictive capacity in subjects classified as having high risk. The problem is with individuals classified with low and intermediate risk which involves most of the population. Indeed, the largest proportion of cardiovascular events are produced in these subjects making it a priority to correctly classify the individuals who would most benefit from intensive treatment of the risk factors implicated in its appearance. On the other hand, new markers allowing better discrimination of the grade of cardiovascular risk have been studied [4,5], while other studies have been aimed at the identification of biomarkers [6] and the detection of subclinical arteriosclerosis by the measurement of carotid intima-media thickness or the determination of intracoronary calcium [4,7,8]. However, these tests cannot be performed in primary care centers.

Determination of the ankle-brachial index (ABI) is a simple valid diagnostic test to detect peripheral artery disease (PAD) with stenosis greater than 50% in the arteries of the lower extremities [9]. It is well accepted by patients and allows non-invasive identification of subclinical arteriosclerosis. Numerous studies have shown an increase in the risk of cardiovascular morbimortality in patients with an ABI < 0.9 [10–14]. Likewise, other studies of cohorts in different populations have evaluated the change in predictive capacity of cardiovascular risk scales with the addition of the ABI in the calculation [15–23], albeit with contradictory results.

In 2011 our group published a cross-sectional study on the reclassification of cardiovascular risk adding low ABI to the risk scales [24].

The aim of the present study was to evaluate the contribution of the addition of ABI values to the Framingham [25] and REGICOR [3] risk scales in the reclassification of cardiovascular risk after 9 years of follow up of a Mediterranean population with low cardiovascular risk.

## Material and methods

This study was approved by the local Ethics Committee (IDIAP Jordi Gol Foundation of Investigation in Primary Care and Instituto de Salud Carlos III). Informed written consent was

obtained from all the participants. Likewise, the recommendations of the World Medical Association Declaration of Helsinki were followed.

The methodology of the prospective, population cohort ARTPER study has been described previously [26,27]. The first phase was carried out from September 2006 to June 2008 in order to determine the prevalence of PAD in our setting. During this period a total of 3,786 subjects over 49 years of age ascribed to 28 primary care centers in Barcelona were included. Recruitment was performed by simple randomization using the database of the population ascribed to the primary care centers participating in the study (more in depth and updated data source than the census) [28]. Participation was 63%.

Two previously trained registered nurses performed the ABI in all the participants under standardized conditions using a portable Doppler device (Mini-DopplexD900-Ps, Huntleigh Healthcare, 8 MHz). The ABI of each lower extremity was calculated by dividing the highest value of systolic blood pressure (SBP) of the posterior tibial or dorsalis pedis arteries by the highest SBP measured in both humeral arteries. A patient was considered to have PAD when the ABI was  $< 0.9$  and arterial calcification with an ABI  $\geq 1.4$ .

The demographic variables of age and sex were collected as were data related to smoking, clinical history of arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, acute myocardial infarction, angina, stroke, transient ischaemic attack, blood pressure, total cholesterol and high density lipoprotein and low density lipoprotein values, triglycerides, glucose and glycosylated haemoglobin in diabetic patients, prescription of antihypertensive, hypolipemia or hypoglycaemic treatment and the calculation of cardiovascular risk using the Framingham [25] and REGICOR [3] equations. The latter is an adaptation of the Framingham score which has been calibrated and validated for the Spanish population [3,29,30]. Patients with previous cardiovascular events (acute myocardial infarction, angina, stroke, transient ischaemic attack, symptomatic abdominal aorta aneurysm, and vascular surgery (coronary, intracranial and extracranial)) were excluded from the study. The participants were classified into three categories for each of the risk tables: a) low risk: Framingham  $< 10\%$ , REGICOR  $< 5\%$ ; b) intermediate risk: Framingham 10–19.9%, REGICOR 5–9.9%; c) high risk: Framingham  $\geq 20\%$ , REGICOR  $\geq 10\%$ . The two scales evaluated the appearance of myocardial infarction, angina and coronary revascularization. The patients were followed until November 2016 by telephone call and if a possible cardiovascular event was detected (myocardial infarction, angina, stroke, transient ischaemic attack and vascular coronary surgery) by this method it was confirmed by a group of general practitioners through the review of the electronic medical records, computerized clinical history, personal or telephone interview with the general practitioner in charge of the patient, the emergency departments and emergency paramedical services, and the mortality records. Finally, all the events were checked by a medical committee the members of which carry out routine clinical practice. If no records were found to be able to confirm an event this was not included in the study.

### Statistical analysis

Continuous variables are expressed with mean and standard deviation and categorical variables with frequencies and percentages. Incidence rates are expressed per 1000 person-years and with their 95% confidence intervals. Differences between normal ( $\geq 0.9$ ) and pathological ( $< 0.9$ ) ABI subjects were assessed using the t-test for continuous variables, chi-square test for categorical variables and Poisson models for incidence rates. Only the first incident cardiac event was considered. Hazard ratios (HR) of having a cardiac event were computed separately for the Framingham and REGICOR risk tables using Cox models with pathological ABI and the risk table categories as mutually adjusted explanatory variables. Interaction tests between

pathological ABI and the risk tables were computed via likelihood ratio tests. The performance of the models using only the Framingham or REGICOR tables with the addition of pathological ABI into the models was compared using the Akaike Index Criteria [31], Harrell's C [32] and the Net Reclassification Index (NRI) [33]. All tests were bilateral using 0.05 significance. Statistical analysis was performed with Stata v14.

## Results

Of the 3,786 participants recruited at the beginning of the study, 2716 were finally analyzed for the evaluation of the reclassification of cardiovascular risk. Fig 1 shows the exclusion criteria.

Table 1 shows the basal characteristics of the study population based on the presence of pathological or normal ABI and the incidence of first cardiovascular events. Of the total cohort, 57% were women with a mean age of 62 years (range 49–74). Pathological ABI was presented by 131 individuals (4.8%). Of the different variables studied these patients were older, 60% were men with a greater proportion of current and former smokers, hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. They also showed a higher cardiovascular risk for the Framingham  $\geq 20$  and REGICOR  $\geq 10$  scores. The mean length of follow up was 9 years during which there were 126 cases of first coronary events (5%) and 61 cases of primary cerebral events (2%). The incidence of coronary events in patients with pathological ABI was 4-fold that of subjects with a normal ABI (17.2/1,000 persons-year versus 4.8/1,000 persons-year). The same was observed with the incidence of cardiovascular events (including transient ischaemic attack and stroke), although this was lower in both cases (8.3/1,000 persons-year versus 2.5 /1,000 persons-year). Table 1.

Table 2 shows the percentage of individuals who were reclassified as having high risk on including the presence of ABI  $< 0.9$  to the levels of low and intermediate risk for each scale, raising the number of subjects at risk by 6% for the Framingham and 8% for REGICOR.

As for the difference of genders 5.3% of men and 6.6% of women are reclassified to high cardiovascular risk when adding ABI to the Framingham scores, and 8.2% and 7.2% are when adding ABI to the REGICOR scores.

The incidence of coronary events based on pathological ABI and the risk tables are shown in Fig 2.

According to the two scales, for the same grade of risk the incidence of events was always greater in the patients with pathological ABI. There was no statistically significant interaction between ABI and the risk scales. The adjusted risk of presenting the events of interest and pathological ABI is shown in Table 3.

Pathological ABI showed an independent effect with the HR, being greater than that calculated as intermediate risk for the Framingham and REGICOR scales (HR: 2.55 and 2.65 respectively). Table 4 shows the improvement in the predictive capacity in the model described with the inclusion of ABI. The indexes of risk improved in the two scales on including ABI, obtaining NRI values of 4% (95% CI -2%-11% for the Framingham + ABI and 7% for REGICOR + ABI (95% CI 0%-13%). Similar results were found when computing the NRI among only moderate or only low risk individuals.

NRIs for men and women were, respectively, 11% and 0% when adding ABI to Framingham and 10% and 2% when adding ABI to REGICOR, in both cases with overlapping confidence intervals.

## Discussion

Several scales are available to predict cardiovascular events; however, there continue to be difficulties in identifying the individuals most susceptible to presenting these events. In our study

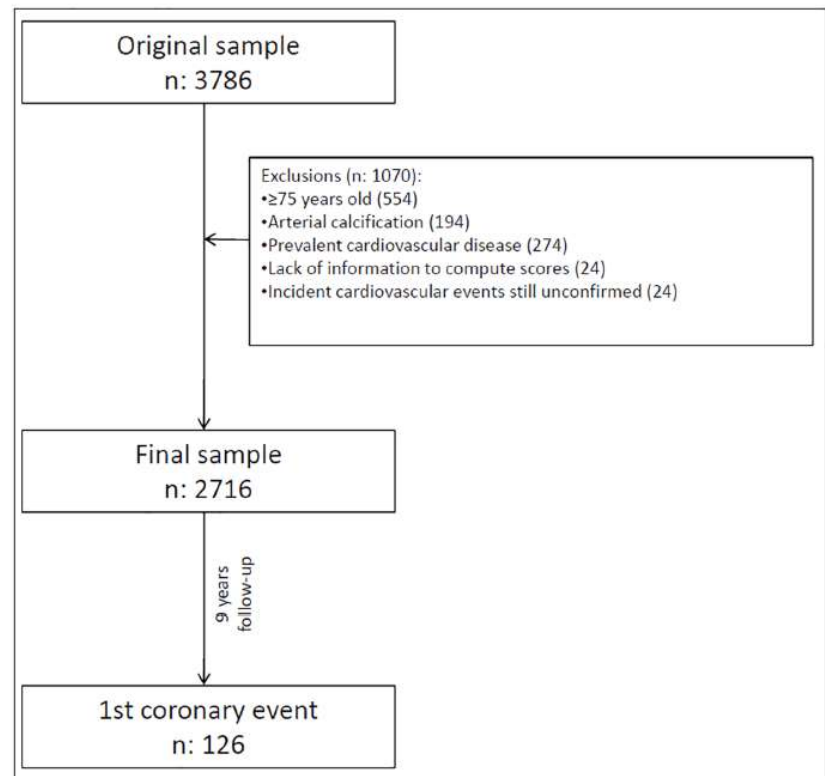


Fig 1. Study flow-chart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.g001>

it was found that in a low cardiovascular risk setting such as ours an evaluable number of patients may be reclassified as having a category of high risk on adding the pathological ABI to the Framingham and REGICOR scales. Indeed, the ABI is a valid, reliable easy to perform and well accepted test in primary care. The improvement in the reclassification was demonstrated by a global NRI of 4% and 7%, respectively, although the first didn't reach statistical significance.

The results of this study also confirm the greater incidence of coronary and cardiovascular events in patients with  $ABI < 0.9$ . There was a notable association between pathological ABI and the incidence of coronary events. HR of having a coronary event using pathological ABI and the risk table category as mutually adjusted was 2.55 in case of Framingham and 2.66 in case of REGICOR. It was similar to the previous results of national [12,18,34] and international [15,19,20,22] studies.

The different guidelines and consensus differ with regard to the recommendations for the use of the ABI in the evaluation of cardiovascular risk. While some recommend the addition of the ABI or consider this index to be a modifier of risk, others are not so favorable or do not make any recommendation in this respect [35–38]. Several studies have also analyzed the reclassification capacity of coronary events with the addition of the ABI to risk scales [7,16–18,20,22,23]. Some of these studies did not observe any improvement in the reclassification of global risk. In the ARIC study [16] the NRI of men and women together was 0.8%, being 0.6%



Table 1. Sample characteristics (n = 2716).

Baseline	Overall		ABI≥0.9 (n = 2585)		ABI<0.9 (n = 131)		p
	n	%	n	%	n	%	
Age	62	7	62	7	65	7	<0.001
49–59 years	1146	42%	1108	43%	38	29%	<0.001
60–69 years	1138	42%	1086	42%	52	40%	
70–74 years	432	16%	391	15%	41	31%	
Women	1557	57%	1504	58%	53	40%	<0.001
Tobacco smoking							<0.001
Never smoker	1536	57%	1492	58%	44	34%	
Former smoker	646	24%	606	23%	40	31%	
Current smoker	534	20%	487	19%	47	36%	
Body mass index							0.017
<25 Kg/m <sup>2</sup>	486	18%	451	17%	35	27%	
25–30 Kg/m <sup>2</sup>	1246	46%	1197	46%	49	37%	
≥30 Kg/m <sup>2</sup>	980	36%	933	36%	47	36%	
Diagnostics (based on medical records)							
Arterial hypertension	1091	40%	1021	39%	70	53%	0.002
Hypercholesterolemia	1229	45%	1155	45%	74	56%	0.008
Diabetes	361	13%	326	13%	35	27%	<0.001
Cardiovascular risk							
Framingham	14	10	14	9	21	13	<0.001
<10%	1078	40%	1049	41%	29	22%	<0.001
10–20%	1025	38%	987	38%	38	29%	
≥20%	613	23%	549	21%	64	49%	
REGICOR	5.8	3.7	5.7	3.6	8.3	5.3	<0.001
<5%	1274	47%	1240	48%	34	26%	<0.001
5–10%	1080	40%	1022	40%	58	44%	
≥10%	362	13%	323	12%	39	30%	
Follow-up							
Cardiovascular events incidence							
Follow-up (years)	8.9						
Person-years	24153						
Cardiac events (AMI/angor/revascularization)	126	5%	108	4%	18	14%	<0.001
Cardiac events incidence (x1000py) CI95%	5.3	4.4–6.4	4.8	3.9–5.8	17.2	10.2–27.1	<0.001
Cerebrovascular events (stroke/TIA)	66	2%	57	2%	9	7%	0.001
Cerebrovascular events incidence (x1000py) CI95%	2.8	2.1–3.5	2.5	1.9–3.2	8.3	3.8–15.8	0.001

Result shown as mean and standard deviation or frequency and percentage unless otherwise stated.

Missing values: body mass index (4).

ABI: ankle-brachial index

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.t001>

in the Rotterdam study [7] and 1% in the Velescu *et al* study [18] with the use of this statistic. A modest improvement was described with a NRI of 3.3% in the Rodondi *et al* study [22]. Ours results showed a better capacity of reclassification with a global NRI of 7% for the REGICOR+ ABI and 4% for the Framingham + ABI although in this case it was not statistically significant. These results are similar to those of the study by Fowkes *et al* [20] which analyzed 18 cohorts with a total of 44,752 individuals and obtained an NRI of 4.3% in men and 9.6% in women. We have examined the differences between gender in “a priori” risk reclassification

Table 2. Cardiovascular risk reclassification adding ABI to the risk tables.

	ABI<0.9		% reclassified as at risk	95%CI	
	No	Yes			
<b>Framingham</b>					
<10%	1049	29	2.7%	1.8%	3.8%
10–20%	987	38	3.7%	2.6%	5.1%
≥20%	549	64	-		
<b>REGICOR</b>					
<5%	1240	34	2.7%	1.9%	3.7%
5–10%	1022	58	5.4%	4.1%	6.9%
≥10%	323	39	-		

ABI: ankle-brachial index

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.t002>

and, in our study, they are small. 5.3% of men and 6.6% of women are reclassified to high cardiovascular risk when adding ABI to the Framingham scores, and 8.2% and 7.2% are when adding ABI to the REGICOR scores. Overall figures were 6.4% and 8.0% respectively for Framingham and REGICOR. Some studies have also evaluated the ABI only in patients with intermediate risk and described a better level of reclassification, with the NRI ranging from 5.1 to

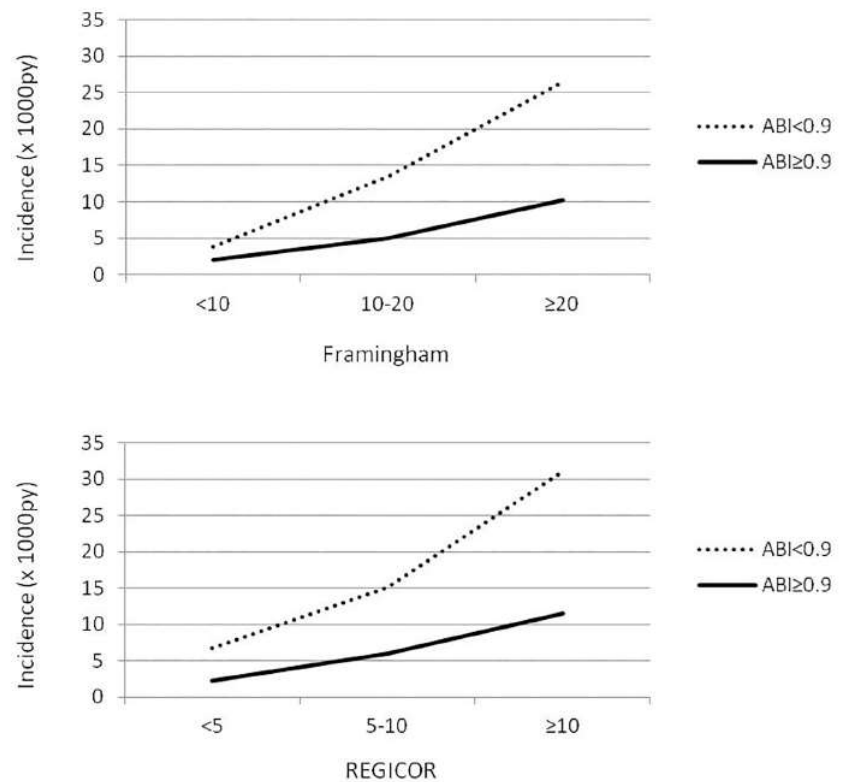


Fig 2. Incidence (x1000py) of coronary events by risk tables and pathological ABI. p-values for PAD-risk table interactions are 0.951 and 0.978 for Framingham and REGICOR respectively.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.g002>

**Table 3. Hazard ratio (HR) of having a coronary event using pathological ABI and the risk table category as mutually adjusted explaining variables.**

Model	HR	95%CI		p
<b>Framingham+ABI</b>				
ABI<0.9	2.55	1.53	4.24	<0.001
10–20	2.53	1.50	4.27	0.001
≥20	5.19	3.11	8.68	<0.001
<b>REGICOR+ABI</b>				
ABI<0.9	2.65	1.60	4.40	<0.001
5–10	2.62	1.66	4.13	<0.001
≥10	5.09	3.09	8.37	<0.001

ABI: ankle-brachial index

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.t003>

23% [7,16,18,20,22]. The NRI results in this group were not statistically significant in our study, but seemed slightly higher than in the low risk patients. Some authors justify the use of the ABI only in the intermediate risk group since a large proportion of the population is within this risk group, and the ABI cannot be determined in all individuals in primary care centers and thus, measurement must be prioritized to a determined group of patients.

There are other scales of risk such as the QRISCK2 [39]; however we were unable to find prospective studies assessing an improvement in reclassification with this tool. This scale includes additional risk factors such as ethnic origin, family history and the level of social exclusion. A recent study [40] undertaken in a population registered in primary care centers in Wales estimated that the use of the ABI does not provide a better reclassification of the calculation of risk with QRISCK2 since this scale itself can predict high cardiovascular risk in most patients with PAD. It is of note that this study was performed in only one centre with a low rate of participation (33%). Moreover, it was a cross-sectional study, and therefore, a larger study with prospective follow up is necessary to obtain more conclusive data.

The prospective 9-year follow up of a population cohort created in primary care is strength of this study. In addition, confirmation of the events was carefully carried out using several methods. The present study provides evidence supporting the use of a model of risk including

**Table 4. Improving of the predictive capacity of the cardiovascular risk tables when including pathological ABI in the models.**

	Framingham	Framingham+AP	95%CI		REGICOR	REGICOR+AP	95%CI	
Calibration: Akaike Index Criteria	1919	1910			1923	1913		
Discrimination: Harrell's C	0.68	0.69			0.67	0.68		
Reclassification: NRI			95%CI				95%CI	
Among cases		0.07	0.01	0.14		0.10	0.04	0.17
Among non cases		-0.03	-0.04	-0.02		-0.04	-0.04	-0.03
Overall		0.04	-0.02	0.11		0.07	0.00	0.13
Among cases (moderate risk group)		0.09	0.01	0.16		0.12	0.04	0.20
Among non cases (moderate risk group)		-0.03	-0.05	-0.02		-0.05	-0.06	-0.04
Overall (moderate risk group)		0.05	-0.03	0.13		0.07	-0.02	0.15
Among cases (low risk group)		0.05	-0.05	0.15		0.07	-0.02	0.17
Among non cases (low risk group)		-0.03	-0.04	-0.02		-0.03	-0.03	-0.02
Overall (low risk group)		0.02	-0.07	0.12		0.05	-0.05	0.15

ABI: ankle-brachial index; NRI: net reclassification index. Moderate risk: Framingham between 10–20%, REGICOR between 5–10%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191283.t004>

the ABI in the calculation. The study assessed 2 classical risk scales, the Framingham and REGICOR as they are the most used in our environment.

Possible limitations of the study may be that the conclusions are limited to individuals from 49 to 74 years of age. In our setting, cardiovascular risk is low in patients under this age range, and the prevalence of an ABI  $< 0.9$  is low, and thus, we believe that this did not affect the results obtained. Most validated scales do not include patients over 74 years of age. This is important since the prevalence of pathological ABI as well as the incidence of vascular events markedly increase after this age. Patients with an ABI  $\geq 1.4$  were excluded because their clinical significance is different compared to patients with a normal ABI.

## Conclusions

The identification of patients at risk of presenting a vascular event should be a priority objective in primary care since it is the level of healthcare with the greatest accessibility to the general population and in which primary prevention strategies can be most adequately implemented. Despite the discrepancies regarding the inclusion of the ABI to scales for predicting cardiovascular risk and even though other parameters provide greater evidence in this regard [4,7,8], an easy to manage tool which can be applied in primary care is needed to improve the sensitivity of the risk scales used. The results of the present study support the addition of the ABI as a tool to help reclassify coronary risk and to confirm the greater incidence of coronary events in patients with pathological ABI in whom early diagnosis is essential.

## Supporting information

S1 File. Additional information from the study database.  
(XLSX)

## Acknowledgments

The study group would like to thank all the members of the ARTPER cohort for their participation in the study. They also thank the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) and the Institut Català de la Salut. The authors are grateful to the professionals who confirmed the incidental cases and especially Dr. Elena López-Cancio.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Rosa Forés, Maria Teresa Alzamora, Guillem Pera, José Miguel Baena-Díez, Xavier Mundet-Tuduri, Pere Torán.

**Data curation:** Rosa Forés, Guillem Pera, José Miguel Baena-Díez.

**Formal analysis:** Guillem Pera.

**Funding acquisition:** Maria Teresa Alzamora.

**Investigation:** Rosa Forés, Maria Teresa Alzamora.

**Methodology:** Rosa Forés, Maria Teresa Alzamora, Guillem Pera, José Miguel Baena-Díez.

**Supervision:** Rosa Forés, Maria Teresa Alzamora, Xavier Mundet-Tuduri, Pere Torán.

**Writing – original draft:** Rosa Forés, Maria Teresa Alzamora, José Miguel Baena-Díez.

**Writing – review & editing:** Guillem Pera, José Miguel Baena-Díez, Xavier Mundet-Tuduri, Pere Torán.

## References

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129: 1483–1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042> PMID: 24573352
2. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010; 122: 300–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852756> PMID: 20644026
3. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 385–394. PMID: 21482004
4. Wierzbicki AS. New directions in cardiovascular risk assessment: the role of secondary risk stratification markers. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 622–630.
5. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408–2416. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278> PMID: 19364974
6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková 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: 507–532. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007> PMID: 26117398
7. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 438–444. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00006> PMID: 22431676
8. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747> PMID: 22095617
9. 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: 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276f6bc> PMID: 23159553
10. 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. PMID: 10073955
11. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1506–1512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.060> PMID: 20951328
12. Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13:119. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-119> PMID: 24341531
13. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.09.003> PMID: 15066690
14. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 3.
15. 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: 197–208. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197> PMID: 18612117
16. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis* 2012; 220: 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.037> PMID: 22099055
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA* 2012; 308: 788–795.
18. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Martí R, Grau M, et al. REGICOR Study Group. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The

- REGICOR study. *Atherosclerosis* 2015; 241: 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017> PMID: 26071658
19. Yeboah J, Polonsky TS, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Dawood F, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Individuals Ineligible for Statin Therapy According to the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines. *Circulation* 2015; 132: 916–922. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016846> PMID: 26224808
  20. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Folsom AR, Hirsch AT, Couper DJ, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 310–320. <https://doi.org/10.1177/2047487313516564> PMID: 24367001
  21. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143102.38256.DE> PMID: 15477416
  22. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 540–549. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp428> PMID: 20110287
  23. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159: 333–341. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00007> PMID: 24026319
  24. Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M; ARTPER study. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. *Rev Esp Cardio* 2011; 64: 186–192.
  25. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847. PMID: 9603539
  26. Alzamora MT, Baena-Díez JM, Sorribes M, Forés R, Torán P, Vicheto M, et al. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2007; 7: 348. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-348> PMID: 18070367
  27. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Torán P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health* 2010; 10: 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-38> PMID: 20529387
  28. Taxes d'Incidència i prevalença a l'Atenció Primària. Mètodes per a la seva obtenció. Barcelona: Fundació Jordi Gol i Gurina; 2002.
  29. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(8): 634–638. <https://doi.org/10.1136/jech.57.8.634> PMID: 12883073
  30. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 40–47. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.038505> PMID: 17183014
  31. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974; 19: 716–723.
  32. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982; 247: 2543–2546. PMID: 7069920
  33. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011; 30: 11–21. <https://doi.org/10.1002/sim.4085> PMID: 21204120
  34. Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.01.029> PMID: 18396072
  35. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 Suppl 1: S1–75.
  36. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R, 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). *Circulation* 2006; 113: 1474–1547.

37. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 474–482. PMID: [19805770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805770/)
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037> PMID: [27664503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664503/)
39. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ* 2012; 344:e4181. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4181> PMID: [22723603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723603/)
40. Davies JH, Richards J, Conway K, Kenkre JE, Lewis JE, Mark Williams E. Primary care screening for peripheral arterial disease: a cross-sectional observational study. *Br J Gen Pract* 2017; 67(655):e103–e110. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X689137> PMID: [28126882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126882/)



ELSEVIER

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

## Evolución y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular tras 5 años de seguimiento y su relación con la incidencia de arteriopatía periférica: cohorte poblacional ARTPER



Rosa Forés<sup>a,b,c,d,\*</sup>, María Teresa Alzamora<sup>a,b,d</sup>, Guillem Pera<sup>b</sup>, Marta Valverde<sup>b,c,e</sup>, Maria Angla<sup>b,c</sup>, José Miguel Baena-Díez<sup>d,f</sup> y Xavier Mundet-Tuduri<sup>c,g</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Riu Nord-Riu Sud, Institut Català de la Salut, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Mataró, Barcelona, España

<sup>c</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Andorra

<sup>f</sup> Centro de Salud La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. Med Clin (Barc). 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.



Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

Forés R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, Mundet-Tuduri X. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):107-113. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.043. Epub 2016 Nov 25. English, Spanish. PubMed PMID: 27894602.

## 6. RESUM DE RESULTATS I DISCUSSIÓ

Els resultats dels estudis d' aquesta tesi aporten més coneixements sobre l'epidemiologia de l' AP i la seva relació amb la morbimortalitat cardiovascular i els factors de risc implicats en la seva aparició. Es va obtenir una incidència d' AP del 4,3% als 5 anys [8,6 per 1.000 persones-any (IC 95% 6,9-10,5)] en la població d' aquest estudi. També es mostra que en un entorn de baix RCV com el nostre un nombre valorable de pacients (7%) pot ser reclassificat a la categoria de risc elevat amb l' escala REGICOR a l' afegir la determinació de l' ITB en el càlcul. Es confirma també la major incidència de MCV en pacients amb AP. S' ha constatat l' augment de prevalença de la majoria de factors de risc clàssics després d' un seguiment de 5 anys. Durant aquest temps s' ha observat un augment notable en el tractament farmacològic d' aquests factors però, sense aconseguir un control òptim. Tot i això el RCV global mesurat mitjançant la taula REGICOR es va mantenir estable.

L' objectiu de l' **Estudi I** va ser conèixer la incidència d'AP simptomàtica i asimptomàtica als 5 anys de seguiment de la cohort poblacional ARTPER i els factors implicats en la seva aparició.

Com s' ha comentat anteriorment aquesta cohort va ser creada entre octubre de 2006 i juny de 2008 per a estudiar la prevalença d' AP reclutant 3.786 individus >49 anys. Entre 2011 i 2012 es va fer una segona visita per tal d' avaluar la incidència d' AP, primer objectiu d' aquesta tesi. Es va aconseguir una participació del 77% i un cop exclosos els individus amb AP prèvia, CA en el seguiment i impossibilitat per realitzar ITB es van analitzar finalment 2.256 pacients. La mitjana de seguiment va ser de 4,9 anys (3,8-5,8) totalitzant un seguiment global de 11.106 persones-any. Durant aquest temps van aparèixer 95 nous casos d' AP, representant una incidència del 4,3% als 5 anys [8,6 per 1.000 persones-any (IC 95% 6,9-10,5)], sent més elevada en homes 10,2 (IC 95% 7,4-13,5) que en dones 7,5

(IC 95% 5,5-9,9). Es va observar una major incidència d' AP asimptomàtica que simptomàtica (6,4 per 1.000 persones-any versus 1,6 per 1.000 persones-any). La incidència observada en subjectes < de 65 anys en la segona visita va ser del doble en homes (9,9 per 1.000 persones-any) que en dones (4,8 per 1.000 persones-any) mentre que en > 75 anys les incidències s' igualaven al voltant de 12,5 casos per 1.000 persones-any.

Fins al moment de realitzar aquest treball no hi havia altres estudis poblacionals sobre incidència d' AP en el nostre país. Els que s' havien realitzat corresponien a mostres seleccionades com l' estudi de Lahoz et al. [62] que van estudiar els canvis en el valor de l'ITB en 755 subjectes voluntaris entre 60 a 79 anys reclutats en un centre de salut amb un seguiment de 4 anys, obtenint una incidència de 14,3/1.000 persones-any possiblement per la major edat dels participants i per ser població atesa. Merino et al. [63] van estudiar la incidència d' AP en una cohort urbana d' homes entre 55 a 74 anys seguits durant 5 anys obtenint uns valors molt més elevats de 23,8/1.000 persones-any. En aquest cas la elevada incidència es podria explicar als fets de tractar-se únicament d' homes, amb alta prevalença de tabaquisme (48,9% ex-fumadors, 27,8% fumadors actius) i ser població atesa. Baena et al. [64] van estudiar la incidència de MCV, entre elles AP, en població atesa en dos centres d' atenció primària en les franges d'edat entre 35 a 84 anys estimant un valor de 4,84/1.000 persones-any.

En l' article de Velescu et al. [61] de publicació quasi simultània al nostre es valora la incidència d'AP en la cohort poblacional REGICOR formada per 5.434 individus entre 35 i 79 anys seguits durant quasi 6 anys. Aquest treball estima una incidència global de 3,77/1.000 persones-any. Per AP simptomàtica de 1,02/1.000 persones-any i en majors de 65 anys el valor augmenta arribant a 9/1.000 persones-any. Aquests valors són comparables als nostres resultats per aquestes franges d' edat (> 65anys) i confirmarien una baixa



incidència d' AP en regions amb baix RCV comparada amb altres estudis realitzats a Europa i Amèrica del Nord on les incidències oscil·len entre 5 i 44/1.000 persones-any. [52-60] Alguns d' aquests estudis es van realitzar en poblacions de pacients diabètics, edats més avançades i amb patologia cardiovascular prèvia que podrien explicar part d'alguna de les elevades incidències.

Els factors de risc relacionats amb la incidència d' AP en el nostre treball van ser l' edat, el gènere masculí, l' HTA, la diabetis, i el colesterol HDL baix que pràcticament van duplicar el risc de presentar AP durant el seguiment. La limitació important de l' activitat física i el tabaquisme actiu van augmentar el risc d' AP 2,5 i 4 vegades respectivament.

No es va trobar associació amb obesitat, obesitat central, hipercolesterolèmia, LDL colesterol elevat i hipertrigliceridèmia tal com descriuen altres autors. [62,63]

L' edat és un factor de risc associat a la progressió d' AP en la majoria d' estudis publicats, [30,180-182] possiblement degut a que la prevalença dels diferents factors de risc és més elevada a mesura que augmenta l' edat de la població. Això explicaria que desaparegui la significació estadística d' aquests factors en un model ajustat per edat ja que la progressió de l' arteriosclerosi avança a mesura que la població envellaix, probablement pel fet d' una exposició als factors de risc durant més temps. [183]

En general, el tabaquisme, l' HTA, i la DM són els factors de risc més importants associats a la incidència i progressió d' AP que es descriuen en la literatura, igual que en aquest treball [63,180,184]. Altres estudis, incloent el nostre, també han trobat associació inversa amb les xifres del colesterol HDL. [185]

Al realitzar l' anàlisi multivariant, els factors de risc associats significativament a la incidència d' AP van ser: l' edat (HR 1,04 per any; IC 95% 1,01–1,07), el tabaquisme (HR 3,49; IC 95% 2,07–5,90), el colesterol HDL baix (HR 1,68; IC 95% 1,08–2,63) i un factor poc estudiat com la limitació important per realitzar activitat física (HR 2,37; IC 95%

1,18–3,37), degut a la coexistència d' altres tipus de patologies i mesurada mitjançant un qüestionari. Factors com la DM i l' HTA tot i mostrar relació amb l' AP en models no ajustats, no van ser estadísticament significatius en el model multivariant. És possible que el relatiu baix nombre de casos estudiats i la correlació amb altres variables expliquin que no mostrin associació amb AP amb aquest model.

En relació a la progressió de l' AP hi ha variabilitat en els resultats trobats així com en els criteris que s' utilitzen per definir aquesta progressió. En el nostre estudi es va observar que un 15% de pacients van presentar una disminució de les xifres de l' ITB > 10% als 5 anys de seguiment mentre que Lahoz et al., [62] utilitzant el mateix criteri, la van trobar en un 21,6% de participants voluntaris. Kallio et al. [186] van trobar una progressió (disminució ITB >15%) en el 19% dels participants als 11 anys de seguiment. En el CHS van trobar una progressió (disminució ITB>15% o ITB<0,9) en el 9,5% dels participants als 6 anys de seguiment, associat a un augment de morbiditat. [181] En aquest cas els pacients amb AP prèvia van ser descartats per l' anàlisi. En el nostre estudi els factors associats a la progressió d' AP van ser l' edat, el tabaquisme i la limitació moderada per realitzar exercici físic. Pel contrari el nivell d' estudis apareixia com efecte protector.

Tot i que la participació va ser elevada (77%), es van observar diferències significatives entre els individus participants i no participants. En aquest segon grup van predominar pacients amb edat més elevada i majors prevalences de FRCV. Això pot haver provocat que la incidència trobada estigui infraestimada i que hagin pogut variar alguns factors de risc associats a ella. Tot i això aquesta limitació és inherent a la majoria de treballs amb seguiment longitudinal, especialment de persones d' edat avançada.

Es va trobar una escassa correlació entre els resultats de l' ITB basal i els de seguiment ( $r=0,21$ ). Podria ser degut al fet de basar el valor de l' ITB en la determinació en un únic moment. Per millorar aquesta correlació podria ser més adequat la determinació de l' ITB

en 3 ocasions separades per un període de temps raonable i el resultat seria la mitja de les 3 mesures, igual que es fa en el diagnòstic d' HTA.

L' objectiu proposat en l' **Estudi II** va ser estudiar la contribució de l'ITB en la reclassificació del RCV afegit a les funcions de risc Framingham [147] i REGICOR [187] després de 9 anys de seguiment de la cohort ARTPER.

Partint de la cohort inicial, igual que en l' estudi anterior (3.789 participants), s' en van analitzar finalment 2.716. Es van excloure 554 persones  $\geq 75$  anys, 194 amb CA, 274 amb MCV prevalent, 24 per manca d' alguna dada i 24 per ECV sense confirmació.

Del total de la mostra estudiada un 57% eren dones i l' edat mitja de 62 anys (rang 49-74). 131 individus (4,8%) presentaven un ITB  $<0,9$ . Aquests pacients eren més grans, un 60% eren homes i amb una proporció major de tabaquisme, HTA, DM i hipercolesterolèmia. També tenien un major RCV amb les taules Framingham i REGICOR. La mitjana de seguiment va ser de 9 anys durant els quals van aparèixer 126 esdeveniments coronaris (5%) i 61 esdeveniments cerebrals (2%). La incidència d' esdeveniments coronaris en pacients amb ITB patològic va ser 4 vegades més elevada que en pacients amb ITB normal (17,2/1.000 persones-any versus 4,8/1.000 persones-any). Es va observar el mateix amb la incidència d' esdeveniments cerebrovasculars encara que va ser menor en ambdós casos (8,3/1.000 persones-any versus 2,5/1.000 persones-any).

El percentatge de pacients que es reclassificarien a alt RCV ( Framingham  $\geq 20$ , REGICOR  $\geq 10$ ) a l' incloure la presència d' un ITB  $<0,9$  en els nivells baix i mig d' aquestes taules està al voltant de 6% i 8% respectivament. Un ITB  $<0,9$  mostra un efecte independent i superior amb l'HR per presentar un esdeveniment coronari mesurat amb el risc intermig de les taules Framingham i REGICOR (2,5 i 2,65 respectivament). La millora en la capacitat predictiva a l' incloure l' ITB es va valorar mitjançant NRI. Aquest índex

millora en les dues escales obtenint un NRI de 4% (95% CI -2%-11%) per Framingham i un NRI de 7% (95% CI 0%-13%) per REGICOR.

Diferents guies i consensos existents difereixen en quant a les recomanacions en la utilització de l' ITB per l' avaluació del RCV. Mentre algunes la recomanen altres no són favorables o no en fan cap esment. [68, 128, 177, 188] Existeix també diversa bibliografia que ha analitzat aquest tema. [30, 166-173] Alguns no han observat cap millora en la reclassificació del risc. En l' estudi ARIC [167] el NRI global per homes i dones va ser del 0,8%, en l' estudi Rotterdam [166] del 0,6% i en l' estudi de Velescu et al [146] de l' 1% utilitzant aquest índex. En l' estudi de Rodondi et al. [172] es va observar una modesta millora del 3,3%. Els nostres resultats mostren una millor capacitat de reclassificació amb un NRI global del 7% per REGICOR + ITB i de 4% per Framingham + ITB tot i que en aquest cas no arriba a la significació estadística. Aquests resultats són similars als de l' estudi de Fowkes et al.[170] de 2014 que va analitzar 18 cohorts amb un total de 44.752 individus obtenint un NRI de 4,3% en homes i 9,6% en dones. En el nostre cas les diferències entre gèneres són petites. Alguns estudis han avaluat l'ITB només en el grup de risc intermig i descriuen un millor nivell de reclassificació sent el NRI entre 5,1% al 23%. [146,166,167,170,172] En el nostre estudi el NRI obtingut per aquest grup no va ser estadísticament significatiu. Alguns autors justifiquen la utilització de l' ITB únicament en aquest grup donada la gran proporció de població que hi està inclosa. També s'ha de tenir present que l'ITB no es pot mesurar a tots els individus a l' atenció primària i s' ha de valorar quin grup de pacients seria prioritari.

S' han valorat les dues taules de risc Framingham i REGICOR doncs són les més utilitzades en el nostre medi. Inicialment es va analitzar també la interacció amb la taula SCORE [157] però, degut a que l' aplicabilitat d' aquesta taula és fins als 65 anys i que precisament l' aparició d' ECV i la prevalença d' AP és més freqüent en pacients més

grans, no vàrem obtenir un nombre suficient d' ECV per poder analitzar la contribució de la mesura de l' ITB amb aquesta taula.

Els resultats de l' estudi confirmen la major incidència d' esdeveniments coronaris i cerebrovasculars en pacients amb  $ITB < 0,9$  en una cohort poblacional de baix RCV com la nostra.

Dues fortaleses d' aquest treball són el seguiment durant 9 anys d' una cohort de pacients creada a l'atenció primària i la confirmació curosa dels esdeveniments CV emprant diferents mètodes. Una limitació de l' estudi podria ser que les conclusions es limiten als individus entre 49 i 74 anys. En el nostre medi els pacients menors de 49 anys tenen un RCV baix i la prevalença d' $ITB < 0.9$  és molt petita per la qual cosa creiem que no pot influir de forma decisiva en els resultats. La majoria d' escales validades no inclouen els majors de 74 anys i seria de gran importància ja que tant la prevalença d'  $ITB < 0,9$  com la incidència d'esdeveniments vasculars presenten un marcat increment a partir d' aquestes edats. Els pacients amb  $ITB \geq 1.4$  van ser exclosos ja que la seva significació clínica és diferent d'aquells amb  $ITB < 0.9$  i el RCV no és comparable tot i que és més gran que en subjectes amb ITB normal.

La identificació dels pacients en risc per presentar un esdeveniment vascular ha de ser un objectiu prioritari a l' Atenció Primària doncs és el nivell d'atenció a la salut amb millor accessibilitat per la població general i on es poden implementar més adequadament les mesures preventives. Tot i les discrepàncies en la inclusió de la mesura de l'ITB en les taules de predicció de RCV i que hi ha altres paràmetres que han proporcionat més evidència com la mesura de la capa intima-mitja de les artèries caròtides o la determinació del calci intracoronari, [163,166,189] és necessària una eina de fàcil maneig i aplicable al nivell d' atenció primària que permeti millorar la sensibilitat de les funcions de risc utilitzades. Els resultats d' aquest estudi recolzen la incorporació de l' ITB com a eina d'

ajut en la reclassificació del risc coronari i confirma la major incidència d' esdeveniments coronaris i cerebrovasculars en els pacients amb AP per la qual cosa s' ha de considerar la importància del diagnòstic precoç d' aquesta malaltia.

L' objectiu de l' **Estudi III** va ser avaluar l' evolució i grau de control dels FRCV i del RCV (mesurat amb la taula REGICOR [187]), després de 5 anys de seguiment i la seva relació amb la incidència d' AP en la cohort poblacional ARTPER. Com s' ha comentat, es va aconseguir una participació del 77% (2.762 participants) en la segona visita i després d' excloure els pacients amb MCV prèvia, amb CA i amb incongruències en la determinació de l' ITB finalment es van analitzar en aquest estudi 2.125 persones amb un 59% de dones. A l' inici 72 pacients presentaven AP (3%) i al final del seguiment 146 (7%). Els FRCV més prevalents van ser l'obesitat, la hipercolesterolèmia i l' HTA sent els dos últims els que van presentar un major increment de prevalença al final del seguiment. (Hipercolesterolèmia del 43% al 64%; HTA del 39% al 55%). Aquestes prevalences van ser més elevades que en altres estudis, [190-192] possiblement per la major edat de la nostra població i la durada del seguiment. Per altra banda la població del nostre estudi prové majoritàriament de consultes d' atenció primària on l' accessibilitat és major i es porten a terme les activitats preventives que permeten identificar més FRCV. Després de 5 anys de seguiment es va observar un increment en el grau de control de l' HTA, superior al descrit en treballs previs, [193,194] tot i que els criteris de bon control no són exactament iguals. El control de la hipercolesterolèmia també es va incrementar però, no així el de la DM que va ser molt inferior al de l' estudi DARIOS. [193] Al valorar els FRCV en funció de la existència o no d' AP, el grau de control d' HTA en pacients amb AP era del 17% en la visita basal passant al 59% al final del seguiment. Aquesta dada és molt superior a l' estudi REACH [195] possiblement per la diferència de criteri de bon control. En el nostre estudi es va definir com valors de bon control xifres de TA <140/90 mmHg per a tots els

pacients sense diferenciar entre pacients diabètics o no. En l' estudi de Mostaza et al. [196] el grau de control d' HTA va ser del 29%. Aquesta diferència podria ser deguda a que en aquest estudi la població provenia de pacients seleccionats tant d' atenció primària com de consultes especialitzades amb graus més evolucionats de la malaltia. El control del colesterol LDL en pacients amb AP al final del seguiment va ser lleugerament pitjor al de Mostaza et al. [196] (30%), tot i que degut a la baixa mostra de pacients amb AP els resultats no són estadísticament significatius. En individus sense AP el control de la hipercolesterolèmia va ser més favorable però, sense arribar a xifres òptimes. El tabaquisme va millorar en ambdós grups de pacients (amb i sense AP) sent els valors similars als de Mostaza et al..[196] El control dels diabètics va empitjorar durant el seguiment. L' increment de la proporció de pacients més grans de 75 anys (del 12% al 29%) en els quals el criteri de bon control de HbA1C es recomana menys estricte podria ser una causa. També el fet de l'existència d'un elevat percentatge d' obesos entre els diabètics (51% en el seguiment) dificulta el control d' aquest factor. [197] El tractament farmacològic de la DM es va incrementar durant el temps de seguiment encara que l' aparició de nous fàrmacs no assegura una major eficàcia respecte als clàssics (metformina, insulina) en la reducció de la HbA1c. El tractament farmacològic de l' HTA i de la hipercolesterolèmia va ser superior al final del seguiment així com el grau de control sense aconseguir que fos òptim, igual que en altres estudis. [193,198]

El control integral de tots els FRCV al final de l' estudi va ser del 7% dels individus, augmentant al 39% si no es considerava el pes. En pacients amb AP es va aconseguir el control de l' HTA, del colesterol LDL i del tabaquisme en el 3,4% dels pacients a diferència de l' estudi de Mostaza (8%) [196] i de l' estudi CIFARC 2 (23,2%). [197] En aquest estudi es va realitzar una intervenció a càrrec d' internistes durant un any a 456 pacients amb un elevat RCV per tal d' aconseguir un control òptim i global dels FRCV. Es

va passar del 10,7% inicial al 23,2% al final del seguiment. Aquestes dades mostren el grau de dificultat existent per obtenir un bon control dels FRCV.

En el cas del risc coronari mesurat mitjançant la taula REGICOR vàrem observar en el nostre estudi una lleu disminució a l'acabar el seguiment (del 5,6% al 5,4%). Això es podria explicar perquè amb l'increment de tractament farmacològic s'aconsegueixen reduccions en les xifres de la TA i del colesterol i una disminució dels pacients fumadors, cosa que contribueix a la reducció del valor REGICOR. En canvi el mal control de la DM no influiria ja que les xifres no intervenen en el càlcul d'aquesta funció de risc.

També s'ha observat que el mal control d'alguns factors suposa un augment de risc per presentar AP tant prevalent com incident. L'HTA mal controlada duplica el risc de tenir AP i el tabaquisme el quintuplica. No queda clar el paper del mal control de la DM que s'associa a AP prevalent i incident encara que en aquesta última no arriba a la significació estadística.

Com en el cas del primer estudi, el fet que els individus de major edat i amb més patologia no participessin en el segon tall podria haver infraestimat dades de l'evolució i el grau de control dels FRCV i la seva relació amb l'ITB. Com s'ha comentat, aquesta limitació és inherent a la majoria d'estudis longitudinals, especialment quan es fa seguiment de persones d'edat avançada. Per altra banda aquest estudi no va tenir en compte els diferents grups terapèutics ni les dosis de fàrmacs utilitzades. Això limita el coneixement de si el control subòptim dels FRCV podria ser per prescripció de dosis inadequades, infrautilització de teràpies combinades o poca adherència al tractament. Tampoc es va valorar el canvi en estils de vida que tenen força influència en el control dels FRCV.



## 7. CONCLUSIONS

Després de la realització dels tres estudis que conformen aquesta tesi es pot concloure que:

1. La incidència d'arteriopatia perifèrica en la cohort ARTPER després de 5 anys de seguiment es de 8,6 casos /1.000 persones-any. En persones < 65 anys és major en homes, igualant-se a partir dels 75 anys en amdós sexes.
2. El factors associats al descens de l'índex turmell-braç i a l'aparició d'arteriopatia perifèrica són: el tabaquisme, l'edat i la limitació per realitzar exercici físic.
3. Afegir l'índex turmell-braç < 0,9 al càlcul del risc cardiovascular (REGICOR) pot ser una eina d'ajut en la reclassificació de pacients a risc elevat. Es va obtenir una millora en la reclassificació del 7%.
4. L'índex turmell-braç < 0,9 s'associa a una major incidència d'esdeveniments coronaris i cerebrovasculars en la cohort poblacional, de baix risc cardiovascular, ARTPER.
5. La prevalença dels factors de risc clàssics i el seu tractament augmenten als 5 anys de seguiment però, només s'obté un control òptim en el 7% dels pacients.
6. El risc de presentar arteriopatia perifèrica es multiplica per dos en pacients amb hipertensió arterial mal controlada i per cinc en persones fumadores.

## 8. LÍNIES DE FUTUR

L'objectiu primordial en la línia cardiovascular hauria de ser disminuir la morbi-mortalitat cardiovascular associada a aquesta patologia.

Amb els resultats d'aquesta tesi ens plantegem:

Que la determinació del risc cardiovascular mitjançant les funcions Framingham i REGICOR no és una eina òptima per la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars donat que la majoria d'aquests es produeixen en pacients amb risc intermig. L'índex turmell-braç és una bona eina per diagnosticar arteriopatia perifèrica. Això ens fa pensar en la creació d'una equació que incorpori el valor de l'índex turmell-braç a la funció REGICOR per classificar millor a aquells pacients amb risc més elevat per presentar un esdeveniment cardiovascular.

Per altra part, tot i que coneixem diferents factors de risc implicats en la patologia cardiovascular no s'aconsegueix un bon control dels mateixos i encara que sigui així, hi ha altres factors encara desconeguts que modifiquen aquest risc i no en tenim el control. Per aquest motiu una altra línia és diagnosticar precoçment l'arterioesclerosi subclínica per tractar-la abans que es produeixi un esdeveniment. Ens plantegem un assaig clínic pragmàtic a nivell d'atenció primària per tal de comparar en els pacients amb índex turmell-braç patològic asimptomàtics, el tractament segons les guies de pràctica clínica o el tractament intensiu de prevenció secundària.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Sary 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.
2. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988; 60:459-64.
3. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 323-30.
4. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004; 109:III20-6.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
6. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22:16-8.
7. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl*. 1985; 15:41-6.
8. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11:80-90.
9. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:2311-6.

10. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991; 67:479-83.
11. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol.* 1992; 70:733-37.
12. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:555-61.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation.* 1998; 98:2796-9.
14. Sorlie PD, Nieto FJ, Adam E, Folsom AR, Shahar E, Massing M. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:2027-32.
15. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ.* 1995; 311:711-4.
16. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *BMJ.* 1998; 316:1130-2.
17. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62:1161-78.
18. Weiner SD, Reis ED, Kerstein MD. Peripheral arterial disease. Medical management in primary care practice. *Geriatrics.* 2001; 56:20-2, 25-6, 29-30.
19. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
20. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering

atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2017 Aug 26.

21. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Año 2014 [consultado 20 Enero 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>

22. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Salud Pública. 2016; 90:e1-e24.

23. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr, McDermott M, Moneta G, Oka R, et al. American Heart Association Writing Group 1. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. Circulation. 2008; 118: 2826-9.

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

25. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 126: 2890-909.

26. Marrett E, DiBonaventura Md, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. Health Qual Life Outcomes. 2013; 11: 175.

27. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015; 116:1509-26.

28. 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; 9:145-58.

29. 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; 19:538-45.
30. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300:197-208.
31. Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Heras A, Sorribes M, et al. Anklebrachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13:119.
32. 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; 56:1506-12.
33. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 294-300.
34. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007; 7:3.
35. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ.* 1962; 27:645-58.
36. Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, Fronek A, Klauber MR, Langer RD. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vasc Med.* 1996; 1:65-71.
37. 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; 382:1329-40.

38. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:185-92.
39. Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalence of asymptomatic peripheral artery disease detected by the ankle-brachial index in patients with cardiovascular disease. MERITO II study. *Med Clin (Barc).* 2008; 131:561-5.
40. Coni M, Tennison B, Troup M. Prevalence of lower extremity arterial disease among elderly people in the community. *Br J Gen Pract.* 1992; 42:149-52.
41. Suárez C, Lozano FS, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, et al. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012.
42. Bennett PC, Silverman S, Gill PS, Lip GYH. Ethnicity and peripheral artery disease. *QJ Med.* 2009; 102:3-16.
43. Bundó M, Muñoz L, Pérez C, Montero J, Montero N, Toran P, et al. 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; 24:985-93.
44. 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; 52:538-43.
45. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Clin Esp.* 2006; 206:225-9.
46. Manzano L, García-Díaz D, Gómez- Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. Grupo de Estudio De la ARteriopatía Asintomática (GEDARA). Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59:662-70.

47. Mostaza JM, Suárez C, Manzano L, Cairols M, López-Fernández F, Aguilar I, et al; Merito Study Group. Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. *Eur J Intern Med.* 2008; 19:255-60.
48. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65:726-33.
49. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:305-11.
50. 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.
51. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J; ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME study. *Ont Angiol.* 2009; 28:20-5.
52. 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; 153:666-72.
53. 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; 25:1172-81.
54. Kannel WB, Skinner Jr JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation.* 1970; 41:875-83.
55. Widmer LK, Biland L. Incidence and course of occlusive peripheral artery disease in geriatric patients. Possibilities and limits of prevention. *Int Angiol.* 1985; 4:289-94.
56. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33:13-8.



57. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974 -1986: The Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med.* 1991; 14:93-100.
58. Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, Valensi P, Cailleau M, Eschwege E. DESIR Study Group. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: The DESIR study. *Atherosclerosis* 2007; 190:84-9.
59. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96:44-9.
60. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al; BARI 2D Study Group. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care.* 2014; 37:1346-52.
61. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, et al. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51:696-705.
62. Lahoz C, Garcia-Fernandez T, Barrionuevo M, Vicente I, Gonzalez-Alegre T, Mostaza JM. Differences in the ankle-brachial index in the general population after 4 years of follow-up. *Vasa.* 2013; 42:112-9.
63. 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; 34:1975-9.
64. Baena-Diez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, González- Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. The epidemiology of cardiovascular disease in primary care. The Zona Franca Cohort study in Barcelona, Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 1261-9.
65. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust.* 1983; 1:217-9.
66. Lassila R, Lepantalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand.* 1988; 154:635-40.

67. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication: effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand.* 1987; 221:253-60.
68. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 Suppl 1:S1-75.
69. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Metaanalysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141:421-31.
70. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996; 25:282-90.
71. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:185-92.
72. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285:2481-5.
73. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1084-9.
74. 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; 109:320-3.
75. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1046-51.

76. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Siepi D, Innocente S, et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med.* 2007; 262:668-77.
77. O'Hare AM, Sidawy AN, Feinglass J, Merine KM, Daley J, Khuri S, et al. Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. *J Vasc Surg.* 2004; 39:709-16.
78. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:514-9.
79. Lacroix P, Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constans J, et al. COPART Investigators. 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.
80. Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E. investigators from the NEFRONA study. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol.* 2014; 15:168.
81. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation.* 2006; 113:2623-9.
82. Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Semin Vasc Surg.* 2014; 27:148-51.
83. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 2007; 28:354-62.
84. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2016; 115:439-45.

85. Martin D, Wallace D, Crowe M, Rush C, Tosenovsky P, Golledge J. Association of total white cell count with mortality and major adverse events in patients with peripheral arterial disease: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 47: 422-32.
86. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:1101-9.
87. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001; 286:1599-606.
88. B Schmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol.* 2001; 87:3D-13D.
89. C Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Thromb Res.* 2002; 106:V303-11.
90. Marchand G. Epidemiology of and risk factors for lower limb arteriopathy obliterans. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2001, 50:119-27.
91. Forés Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Díez JM, Pera Blanco G, Torán Monserrat P, Ingla Mas J. grupo ARTPER. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc).* 2010; 135:306-9.
92. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med.* 1968; 278:264-5.
93. 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: 492-8.
94. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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 (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32:2851-906.

95. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006; 44:531-6.
96. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg.* 2008; 48:1197-203.
97. Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llussà J, Forés R, Torán P. Correlación entre los índices dedo-brazo y tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2013; 140:390-4.
98. Špan M, Geršak G, Millasseau SC, Meža M, Košir A. Detection of peripheral arterial disease with an improved automated device: comparison of a new oscillometric device and the standard Doppler method. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12:305-11.
99. Massmann A, Stemler J, Fries P, Kubale R, Kraushaar LE, Buecker A. Automated oscillometric blood pressure and pulse-wave acquisition for evaluation of vascular stiffness in atherosclerosis. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106:514-24.
100. Diehm N, Dick F, Czuprin C, Lawall H, Baumgartner I, Diehm C. Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139:357-63.
101. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery.* 1982; 91:686-93.
102. Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996; 83:404-9.
103. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology.* 2000; 216: 67-77.
104. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed

tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii–iv, xi–xiii, 1-184.

105. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301:415-24.

106. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. 2000; 217:105-14.

107. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2001; 285:1338-45.

108. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol: the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47:1237-43.

109. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4:CD000990.

110. Bendenmacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD005263.

111. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007; 45:645-54.

112. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. 17; (4):CD000123.

113. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2014; 63:79-87.

104. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, et al. REACH registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014; 35:2864-72.
115. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufi M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:630-40.
116. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38:463-74.
117. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342:145-53.
118. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547-59.
119. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1769-76.
120. American Diabetes Association *Diabetes Care* 2017 Jan; 40(Supplement 1):S48-S56. <https://doi.org/10.2337/dc17-S009>
121. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329):71-86.
122. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; (5):CD001999.

123. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348:1329-39.
124. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376:32-40.
125. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009; 30:192-201.
126. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017. pii: S0140-6736(17)32409-1. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29132880.
127. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135:e686–e725.
128. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation). *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017; 18:547-612.
129. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index. *JAMA*. 2010; 303:841-8.
130. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled



trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: a1840.

131. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2010; 15:181-8.

132. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009; 49:1226-34.

133. Bedenis R SM, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10:CD003748.

134. de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012; 12:CD001368.

135. Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2001; 50:175-82.

136. National Clinical Guideline Centre (UK). Lower Limb Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299071/>

137. Meng Y, Squires H, Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Thomas S, et al. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2014; 65:190-7.

138. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*. 2001; 110:616-22.

139. Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo controlled, 4-year study. *Circulation*. 2008; 117:816-22.

140. De Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD000988.
141. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf.* 2009; 32:283-91.
142. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6):CD006888.
143. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. The Strong Heart Study. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. *Circulation.* 2004; 109:733-9.
144. Velescu A, Clara A, Martí R, Ramos R, Perez-Fernandez S, Marcos L, et al. Abnormally High Ankle-Brachial Index Is Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality: The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54:370-7.
145. Merino J, Planas A, De Moner A, Gasol A, Contreras C, Marrugat J, et al. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 36:71-6.
146. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, et al; REGICOR Study Group. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 357-63.
147. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837-47.
148. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117:743-53.
149. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24:987-1003.

150. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007; 93:172-6.
151. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002; 105:310-5.
152. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008; 336:1475-82.
153. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007; 335:136.
154. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
155. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297:611-9.
156. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008; 118:2243-51.
157. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:385-94.
158. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al; FRESCO Investigators. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*. 2014; 61:66-74.
159. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al; ERICE study group. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68:205-15.

160. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:476-85.
161. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, et al. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7. Erratum in: *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61:655.
162. Royo-Bordonada MÁ, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC). The condition of the cardiovascular prevention in Spain. *Med Clin (Barc).* 2014; 142:7-14.
163. Wierzbicki AS. New directions in cardiovascular risk assessment: the role of secondary risk stratification markers. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:622-30.
164. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009; 119:2408-16.
165. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková 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; 241:507-32.
166. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 156:438-44.
167. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis.* 2012; 220:160-7.

168. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308:788-95
169. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:139-47.
170. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Folsom AR, Hirsch AT, Couper DJ, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21:310-20.
171. 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): 3075-80.
172. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010; 171:540-9.
173. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 159:333-41.
174. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 474-9.
175. REASON calculator, 2012. Web page: <http://mcomas.net/reason/> (Accessed 01 Març del 2018).
176. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Peters RJ, de Bie RA, et al. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease--the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. *Vasc Med*. 2007; 12:5-11.

177. 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.
178. Grau M, Baena-Díez JM, Félix-Redondo FJ, Fernández-Berges D, Comas-Cufí M, Forés R, et al. Estimating the risk of peripheral artery disease using different population strategies. *Prev Med*. 2013 ; 57:328-33.
179. Taxes d'Incidència i prevalença a l'Atenció Primària. Mètodes per a la seva obtenció. Barcelona: Fundació Jordi Gol i Gurina; 2002.
180. Allison MA, Cushman M, Solomon C, Aboyans V, McDermott MM, Goff DC Jr, et al. Ethnicity and risk factors for change in the ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2009; 50:1049-56.
181. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, Criqui MH, Newman AB, Polak JF, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1896-902.
182. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993; 88:837-45.
183. Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñoz J, Vega S, López I, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health*. 2009; 9:360.

184. Watanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005; 180: 389-97.
185. Mohler ER 3rd, Bundens W, Denenberg J, Medenilla E, Hiatt WR, Criqui MH. Progression of asymptomatic peripheral artery disease over 1 year. *Vasc Med*. 2012; 17:10-6.
186. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003; 26:1241-5.
187. Tablas para el cálculo del riesgo coronario a 10 años. [Internet]. Disponible en [http://www.regicor.org/media/upload/pdf/taules\\_2012\\_castella\\_editora\\_44\\_1\\_1.pdf](http://www.regicor.org/media/upload/pdf/taules_2012_castella_editora_44_1_1.pdf).
188. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:295-304.
189. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14:653-9.
190. División Garrote JA, Massó Orozco J, Carrión Valero L, López Abril J, Carbayo Herencia JA, Artigao Rodenas LM, et al; Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Evolución de la prevalencia de los factores de riesgo y del riesgo cardiovascular global en población mayor de 18 años de la provincia de Albacete (1992-94 a 2004-06). *Rev Esp Salud Publica*. 2011; 85:275-84.
191. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:766-73.
192. Alvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Grupo PREVENCAT. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124:406-10.

193. Suárez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al. en representación de los investigadores del registro REACH España. Control de factores de riesgo y tratamiento de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:446-50.
194. Mostaza JM, Puras E, Blasco M, Lahoz C, Samaniego ML. Utilización de tratamientos cardiovasculares preventivos y consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65:713-8.
195. De la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, et al; CIFARC group. Efecto de una intervención global sobre el control intergral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. Estudio CIFARC 2. *Rev Clin Esp*. 2007; 207:112-20.
196. Coca A, Dalfó A, Esmatjes E, Llisterri JL, Ordóñez J, Gomis R, et al. Grupo PREVENCAT. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en atención primaria en España. Estudio PREVENCAT. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126:201-5.
197. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:474-82.
198. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012; 98:177-84.





