



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Medicina

**Eventos vasculares tras 9 años de
seguimiento en una cohorte poblacional
mediterránea (Estudio ARTPER)**

Marta Valverde Peris

Directores: Alzamora Sas, M.T.

Mundet Tudurí, X.

Tutor: Selva O'Callaghan, A.



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat
Departament de Medicina

TESIS DOCTORAL
**Eventos vasculares tras 9 años de seguimiento en una cohorte
poblacional mediterránea
(Estudio ARTPER)**

Tesis doctoral presentada por la licenciada Marta Valverde Peris para optar
al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Dirigida por:

Dr. Xavier Mundet Tudurí

Dra. M^a Teresa Alzamora Sas

Tutor:

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Barcelona 2019



Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. Xavier Mundet Tudurí, profesor asociado del Departamento de Medicina de la UAB, jefe de Área de Docencia Formación e investigación, Gerencia Territorial de Barcelona, médico de Atención Primaria en el Institut Català de la Salut.

La Dra. M^a Teresa Alzamora Sas, médico de familia de Atención Primaria e investigadora de la “Unitat de Suport a la Recerca USR Metropolitana Nord”. IDIAP Jordi Gol.

DECLARAN: Que el trabajo titulado “**Eventos vasculares tras 9 años de seguimiento en una cohorte poblacional mediterránea (estudio ARTPER)**”, que presenta Marta Valverde Peris para la obtención del título de Doctor, se ha realizado bajo nuestra dirección, cumpliendo con los requisitos para la defensa. Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

Dr. Xavier Mundet Tudurí.

Dra. M^a Teresa Alzamora Sas

"A menudo encontramos nuestro destino por los caminos que tomamos para evitarlo"

Jean de la Fontaine

A Maite, por la entrega, el apoyo y las horas de dedicación.

AGRADECIMIENTOS

El primero de los agradecimientos y más importante, es para todas aquellas personas que han participado en el presente estudio de forma altruista. Inicialmente de manera presencial, y después mediante llamadas telefónicas, a lo largo de los 9 años, y sin las cuales no se habría podido llevar a cabo el estudio. Ellos, son los verdaderos protagonistas que han hecho posible que esta tesis llegue a su fin.

Sin embargo, no puedo dejar de mencionar a Maite Alzamora, por ser quien, desde mi periodo de residencia, me ha animado y a la vez, me ha introducido en el mundo de la investigación, aceptando posteriormente codirigir esta tesis y brindándome la estructura y el trabajo realizado los años previos, por los diferentes integrantes de la “Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord de la IDIAP Jordi Gol”. Por soportar mis meses de silencio y retrasos en las entregas, mientras hacía todo lo demás. Por su paciencia ante mi inexperiencia. Por ayudarme a reconstruir una y otra vez la presente tesis, haciéndome ver siempre las cosas desde diferentes perspectivas. Porque ha sido quien, sin lugar a dudas, más veces ha leído y releído, con actitud crítica, el presente trabajo.

Ha sido un honor que Xavier Mundet aceptara la responsabilidad de compartir la codirección de esta tesis, pues pocas veces se tiene la oportunidad de que personas tan expertas te guíen en un proyecto desconocido hasta ahora para mí.

Tampoco hubiera sido posible esta tesis sin todos los miembros de la “USR Metropolitana Nord”, en especial de Guillem Pera, quien ha resistido de forma estoica a mis infinitas peticiones y plazos límite, llevando a cabo el análisis metodológico.

A Albert Selva y secretariado de la Universitat Autònoma (departamento de medicina y escuela de doctorado) de Barcelona por las facilidades, la información y la guía en la marea burocrática que es entregar un proyecto como este.

Al director de la “USR Metropolitana Nord”, Pere Torán, por todo su apoyo al proyecto.

A Teresa Rodríguez y a Sandra Sánchez, por las interminables horas al teléfono a lo largo de estos 9 años, así como a Marta Ruíz, por el soporte administrativo.

También me gustaría agradecer al “Institut Català de la Salut”, en especial a la “Gerència Territorial de la Metropolitana Nord i Barcelona Ciutat”, por permitirme acceder a sus Equipos de Atención Primaria para poder realizar el trabajo. A todos los profesionales de los centros de atención primaria colaboradores, sin los cuales no hubiera podido realizar el trabajo de campo inicial.

A las enfermeras que realizaron la formación y determinación del índice tobillo-brazo a los 3.786 sujetos del estudio, en especial a Magalí Urrea por la excelente coordinación llevada a cabo.

A Rosa Forés, por ser una gran compañera y guiarme en la burocracia del mundo doctoral, sin ti, aún estaría presentando los primeros papeles de inscripción.

A “l’IDIAP Jordi Gol” y a la Cátedra de docencia e investigación en medicina de familia de la “Universitat Autònoma de Barcelona” (UAB)-Novartis, por concederme el soporte económico al otorgarme la beca para realizar la presente tesis.

Al Instituto de Salud Carlos III por la financiación con una beca ETES y tres becas FIS para la realización global de todo el proyecto.

A mi tío Vicente y Assumpta, por creer en mí desde el principio. Sin vosotros no me hubiera creído capaz de manejar todo. Sois los mejores.

A mi marido, que ha soportado mi mal humor ante los incesantes obstáculos que la tecnología ha tenido a bien poner en mi camino, evitando que destrozara el ordenador contra la pared en múltiples ocasiones. Por el soporte brindado en lo que a la informática se refiere. Tranquilizándome en mis momentos de crisis y animándome a seguir con este proyecto.

A mi suegra, Encarna, por cuidar de mis hijos siempre.

A mis hijos, Lluc y Pol, por los cuentos que se han perdido por las noches.

A mis padres, por todo lo que han hecho para que yo esté donde estoy.

A mis amigos que han fingido interesarse en el mundo de la enfermedad cardiovascular y han escuchado sin rechistar mi proyecto.

A Óscar, por preocuparse por el avance de mi proyecto y fingir envidia sana, animándome a continuar con el trabajo. Has sido una fuente de energía.

A Iago por encontrar un hueco para leer mi trabajo y aportar tus críticas siempre constructivas.

A todos vosotros, muchas gracias.

ABREVIATURAS

AAAS: Aneurisma Aorta Abdominal sintomático

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

ANOVA: ANálisis de VAriancia

AP: Arteriopatía Periférica

ARTPER: ARTERiopartia PERifèrica. Grupo de estudio

AVC: Accidente Vascular Cerebral

CI: Claudicación intermitente

CIIs: Cardiopatía Isquémica

CA: Calcificados

CAAA: Cirugía de Aneurisma Aorta Abdominal

DM: Diabetes Mellitus

EC: Evento/s Coronario/s

ECe: Evento/s Cerebral/es

ECV: Enfermedad/es CardioVascular/es

EV: Evento/s Vascular/es

FR: Factores de Riesgo

FRV: Factores de Riesgo Vascular

HDL-C: lipoproteína de alta densidad-colesterol

HTA: Hipertensión Arterial

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

ICS: Institut Català de la Salut

IAM: Infarto de Miocardio

INE: Instituto Nacional de Estadística

ITB: Índice Tobillo Brazo

IRR: Índice de riesgo relativo

LDL-C: lipoproteína de baja densidad-colesterol

MmHg: Milímetros de mercurio

NCEP: National Cholesterol Education Program

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

RCV: Riesgo CardioVascular

REGICOR: Registre Gironí del Cor. Grupo de estudio

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. Grupo de estudio

SIAP: Sistema Informatizado Atención Primaria

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

CONTENIDO

RESUMEN	1
RESUM	3
SUMMARY	5
I. INTRODUCCIÓN	7
1.ARTERIOESCLEROSIS.....	9
2.ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA (AP).....	12
3.ENFERMEDAD VASCULAR Y TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV).....	16
3.1. Enfermedad cardiovascular (ECV).....	16
3.2. Tablas de Riesgo Cardiovascular (RCV).....	17
4.FACTORES DE RIESGO VASCULAR (FRV).....	19
4.1. Factores de riesgo no modificables	20
4.2. Factores de riesgo modificables	21
5.EPIDEMIOLOGÍA DE EVENTOS ESTUDIADOS	28
5.1. Cardíacos	28
5.2. Aneurisma de aorta abdominal sintomático (AAAS)	29
5.3. Cerebrales	30
II. JUSTIFICACIÓN	33
III. HIPÓTESIS	39
IV. OBJETIVOS	43
V. MATERIAL Y MÉTODOS	47
1.DISEÑO DEL ESTUDIO	49
2.CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
3.POBLACIÓN DE ESTUDIO	49
3.1. Fuentes de información	49
3.2. Criterios de inclusión.....	50
3.3. Criterios de exclusión.....	50
4.SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	51

4.1. Tamaño muestral.....	51
5.VARIABLES.....	52
5.1. Variable independiente: Arteriopatía Periférica.....	52
5.2. Variables dependientes:	53
5.3. Variables secundarias.....	55
6.ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	57
6.1. Control de calidad.....	57
6.2. Análisis estadístico	57
VI. RESULTADOS	63
1.INCIDENCIA DE EVENTOS VASCULARES (EV).....	65
1.1. Participación para el estudio de incidencia	65
1.2. Características basales de la cohorte ARTPER.....	66
1.3. Incidencia de EV según ITB.....	66
1.4. Curvas de Kaplan Meier según ITB	71
1.5. Características basales de los sujetos con AP según la presencia o no de sintomatología.	75
1.6. Incidencia de primeros EV y los FR en sujetos con AP según la presencia o no de síntomas.....	76
2.RECURRENCIA DE EVENTOS VASCULARES (EV)	87
2.1. Participación en el análisis de recurrencia de EV	87
2.2. Características basales de la población con recurrencia de EV	88
2.3. Recurrencia de EV prevalentes e incidentes	88
2.4. Recurrencia de EV incidentes.....	91
2.5. Recurrencia de EV incidentes según AP	93
2.6. Número de EV recurrentes incidentes según tiempo.....	97
2.7. Tiempo hasta la recurrencia de EV incidentes.....	100
VII. DISCUSIÓN	103
VIII. CONCLUSIONES	115
IX. LÍNEAS DE FUTURO	119
X. BIBLIOGRAFIA.....	123

XI. ÍNDICE DE IMÁGENES.....	139
XII. ÍNDICE DE GRÁFICAS	143
XIII. ÍNDICE DE TABLAS	147
XIV. ANEXOS.....	153
1.TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	155
2.OTROS DOCUMENTOS	160
3.FINANCIACIÓN	165

RESUMEN

La población española es considerada una población de bajo riesgo cardiovascular (RCV), a pesar de los eventos vasculares (EV) son una de las principales causas de muerte. Los eventos coronarios (EC) han sido la principal causa de muerte seguida de los eventos cerebrales (ECe).

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de EV en una población mediterránea de bajo RCV después de 9 años de seguimiento, así como la influencia de los diferentes factores de riesgo vascular (FRV), en especial la arteriopatía periférica (AP) y la aparición de recurrencia.

El grupo ARTPER es un estudio poblacional prospectivo observacional iniciado en el año 2006 y con un seguimiento hasta la actualidad, con una muestra inicial de 3.786 sujetos mayores de 49 años, reclutados bajo muestreo simple aleatorio de diferentes centros de Atención Primaria.

Se recogieron los datos socio-demográficos y las variables de RCV [Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipemia (DSL), tabaquismo, obesidad y AP]. Los EV y la morbi-mortalidad fueron las variables principales del estudio.

Resultados: Los sujetos con AP presentan mayor incidencia de EV. El riesgo de mortalidad vascular es hasta 7 veces superior en individuos con AP respecto a los sanos. El riesgo de EC y ECe es mayor de 4 veces y 3 veces, respectivamente, en sujetos con AP, en relación con individuos con índice tobillo brazo (ITB) normal. Los sujetos con calcificación arterial (CA) no presentan diferencias en la incidencia de EV respecto a los sanos, excepto en ECe. La recurrencia de EV, independientemente de la etiología, es mayor en el grupo de AP (42%) respecto a los sanos (31%). La odds ratio (OR) de recurrencia de ECe de AP respecto a los sanos, tras ajustar por los FRV, es de 1,77.

Conclusiones: La presencia de AP aumenta la incidencia de EV independientemente de FRV, así como el riesgo de recurrencia, especialmente en lo que se refiere a los ECe.

Palabras Claves: Enfermedad Cardiovascular, Factores de Riesgo Vascular, Eventos Vasculares, Arteriopatía Periférica, Estudio Poblacional. Recurrencia Vascular.

RESUM

La població espanyola es considerada una població de baix risc cardiovascular, malgrat ser els esdeveniments vasculars una de les principals causes de mort. Els esdeveniments coronaris han estat la principal causa de mort seguida dels esdeveniments cerebrals.

L'objectiu de l'estudi és determinar la incidència d'esdeveniments vasculars en una població mediterrània de baix risc cardiovascular després de 9 anys de seguiment, així com la influència dels diferents factors de risc cardiovascular, en especial la arteriopatia perifèrica en l'aparició de successius esdeveniments.

ARTPER es un estudi poblacional prospectiu observacional iniciat l'any 2006 amb seguiment fins l'actualitat amb una població de 3.786 pacients majors de 49 anys reclutats mitjançant mostreig simple randomitzat de diferents centres d'Atenció Primària.

Es van recollir les dades socio-demogràfiques i les variables de risc cardiovascular [Hipertensió, Diabetis Mellitus, Dislipèmia, tabaquisme, obesitat i arteriopatia perifèrica. Els esdeveniments vasculars i la morbi-mortalitat van ser les variables principals de l'estudi.

Resultats: Els individus amb arteriopatia perifèrica presenten major incidència d'esdeveniments vasculars. El risc de mortalitat vascular es fins a 7 cops superior en els individus amb arteriopatia perifèrica respecte a sans. El risc de esdeveniments coronaris i esdeveniments cerebrals és de 4 vegades i 3 vegades més en individus amb arteriopatia perifèrica respectivament en relació amb individus amb índex turmell-braç normal. Els individus calcificats no presenten diferències en la incidència d'esdeveniments vasculars respecte als sans, excepte en esdeveniments cerebrals. La recurrència d'esdeveniments vasculars independentment de l'etiologia és major en el grup d'arteriopatia perifèrica (42%) respecte als sans (31%). L'Odds ratio de recurrència d'esdeveniments cerebrals d'arteriopatia perifèrica respecte als sans després d'ajustar pels factors de risc vascular és de 1,77.

Conclusions: La presència d'arteriopatia perifèrica augmenta la incidència d'esdeveniments vasculars independentment dels factors de risc vasculars, així como el risc de recurrència, especialment pel que fa referència als esdeveniments cerebrals.

Paraules Claus: Malaltia Cardiovascular, Factors de Risc Vascular, Esdeveniments Vasculars, Arteriopatia Perifèrica, Estudi Poblacional, Recurrència Vascular.

SUMMARY

Spanish population is considered a low cardiovascular risk population although vascular events are the principal cause of death. Coronary events were ranked as the first in number of deaths in the general population, followed by cerebrovascular events.

The aim of our study is to determine the incidence of vascular events in low-cardiovascular-risk general population after 9 years follow-up, as well as the influence of vascular risk factors, with a special interest in peripheral arterial disease patients and future events.

ARTPER is an ongoing prospective observational population cohort study with 3786 subjects over 49 years old recruited (simple random sampling) from Primary Health Care Centers.

We obtained demographic variables, different vascular risk scores, the presence of principal cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking habit, obesity, abdominal obesity and peripheral arterial disease). Vascular events or morbi-mortality (vascular and non-vascular cause) were classified as end points.

Results: Patient with peripheral arterial disease present higher incidence of vascular events. The risk of vascular mortality is up to 7 times higher in individuals with peripheral arterial disease than healthy population. The risk of coronary events and cerebrovascular events is greater than 4 times and 3 times respectively in subjects with peripheral arterial disease in contrast with healthy population. Subjects with arterial calcification do not present differences in the incidence of vascular events compared to healthy subjects, except in cerebrovascular events. The recurrence of vascular events independently of etiology is greater in peripheral arterial disease (42%) compared to healthy group (31%). The Odds Ratio of recurrence of cerebrovascular events for patients with peripheral arterial disease vs healthy patients after adjusting for cardiovascular risk factor is 1.77.

Conclusions: The presence of peripheral arterial disease increases the incidence of vascular events independently of other vascular risk factors, as well as the risk of recurrence, especially in cerebrovascular events.

Keywords: Cardiovascular Disease, Vascular Risk Factors, Vascular Event, Peripheral Arterial Disease, Cohort Studies, Vascular Events Recurrence.

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. ARTERIOESCLEROSIS

Se refiere a un acúmulo de grasa, colesterol y otros materiales de desecho, en el interior de la pared arterial causando un endurecimiento de la misma así como una restricción del flujo sanguíneo por el estrechamiento de la luz⁽¹⁾.

La prevención y el diagnóstico precoz de la enfermedad arteriosclerótica es uno de los objetivos primordiales en el campo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales representan una elevada morbimortalidad en los países desarrollados⁽²⁾.

La arteriosclerosis se considera actualmente una enfermedad crónica, progresiva y sistémica⁽³⁾, que puede afectar a las arterias de todos los territorios vasculares del organismo pudiendo presentar diferentes manifestaciones según el territorio afectado [eventos coronarios (EC), eventos cerebrales (ECe) y arteriopatía periférica (AP)] y con una fisiopatología que implica diferentes mecanismos que otorgan a esta entidad un complejo comportamiento que, si bien constituyen en sí misma una entidad nosológica, generalmente se asocia a otras entidades con las que comparte dichos mecanismos fisiopatológicos o factores de riesgo vascular (FRV).

- FRV clásicos modificables: Son aquellas entidades sobre las cuales podemos actuar con el objetivo de disminuir su incidencia: Hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DSL), diabetes mellitus (DM) y tabaquismo.
- FRV clásicos no modificables: Edad, sexo, factores hormonales y genética.
- FRV intermedios: Que actúan por medio de los anteriores FRV como sería la obesidad abdominal, el sedentarismo o la historia familiar temprana de eventos vasculares (EV)⁽³⁻¹⁰⁾.

Una de las características que hace de ésta una enfermedad potencialmente grave es el hecho de permanecer clínicamente silente durante la mayor parte de su proceso evolutivo, por lo que es importante su detección precoz, antes de que acontezcan los EV isquémicos [accidente isquémico transitorio (AIT), accidente

INTRODUCCIÓN

vascular cerebral (AVC), angina de pecho e infarto agudo de miocardio (IAM) o mortalidad].

Si bien la presencia de arterioesclerosis es directamente proporcional a la edad, ésta surge, como ya hemos mencionado, de forma silente que acaba por manifestarse clínicamente cuando ya no hay opción de reversión⁽¹¹⁾.

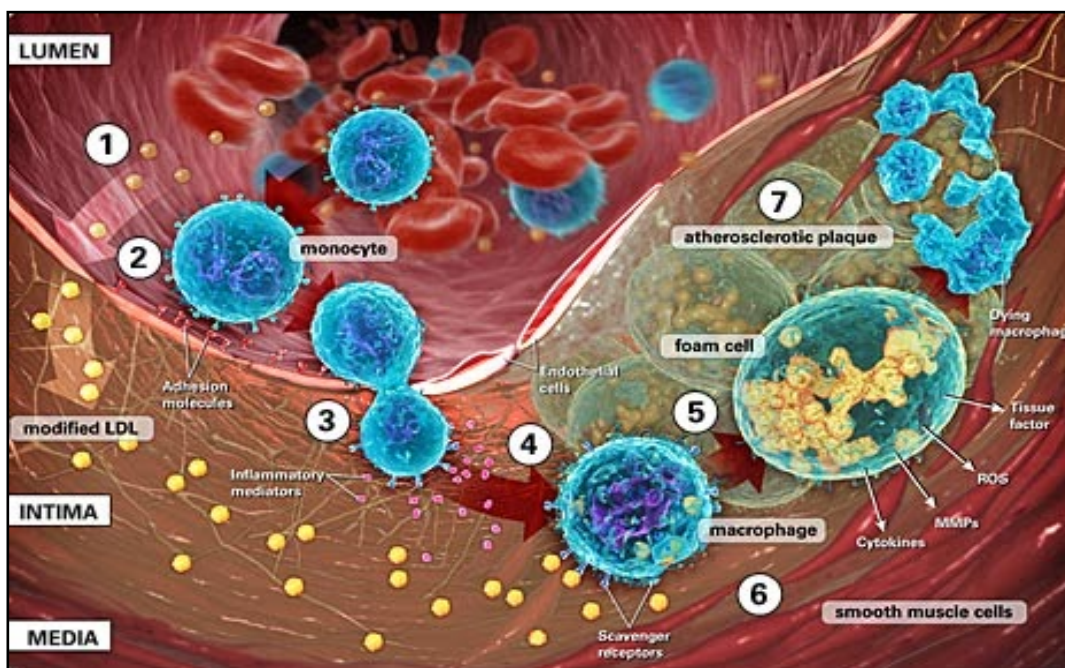
Inicialmente se produce una disfunción de la pared arterial a nivel del endotelio, que tiene una doble función, por un lado, como superficie antiadherente y por el otro responder a las necesidades de presión y calibre generadas por el vaso arterial. La primera lesión a nivel anatomopatológico se denomina estría grasa. Ésta consiste en un acúmulo subendotelial de macrófagos cargados de colesterol, denominado células espumosas⁽¹²⁾.

Las células endoteliales activadas producen citoquinas y expresan moléculas de adhesión como “Intercellular Adhesion Molecule 1” y “Vascular Cell Adhesion Molecule 1”. Las células sanguíneas tienen receptores para estas moléculas de adhesión, uniéndose a ellas y gracias a las citoquinas secretadas son estimuladas para migrar a través de las uniones endoteliales hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos⁽¹³⁾. La pérdida de impermeabilidad endotelial, permite el paso de moléculas de LDL-Colesterol (LDL-C) al interior de la pared vascular. La invasión por parte de estas células es interpretada por los monocitos y macrófagos como una agresión directa, generando una respuesta de defensa y fagocitando el LDL-C, previamente oxidado, transformándose así en las anteriormente mencionadas células espumosas^(14,15).

La difícil metabolización del colesterol fuera del hígado provoca que el acúmulo continuo de éste en el interior de las células conduciéndolas a la apoptosis, con la consiguiente liberación de sustancias protrombóticas, como el factor tisular. Tras la muerte de las células espumosas, el colesterol es nuevamente liberado a la pared arterial, perpetuando el proceso, llegando incluso a la cristalización “in situ” del colesterol, siendo éste un factor recientemente identificado como desestabilizador de la placa⁽¹⁶⁾.

INTRODUCCIÓN

Imagen 1: Formación de placa aterosclerótica



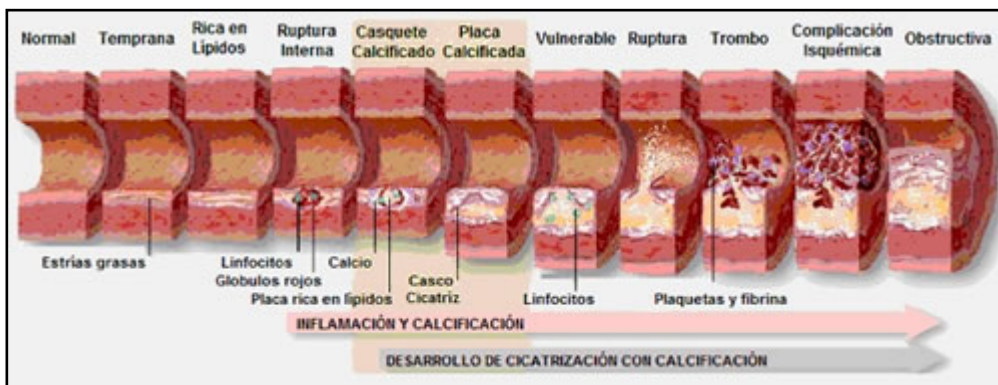
Fuente: <http://placaaterosclerotica.blogspot.com/>

La tensión hemodinámica (“shear stress”) juega un papel fundamental no sólo en la formación de la placa arterioesclerótica, sino en la diferente composición y comportamiento de las placas, estimulando incluso la expresión de genes de inflamación y de moléculas de adhesión por parte del endotelio^(17,18).

A medida que el núcleo lipídico de la placa de ateroma crece por acumulación de partículas LDL-C y macrófagos, células del músculo liso migran desde la media a la íntima. Esta prevalencia de la hiperlipoproteinemia (a) en pacientes diagnosticados de AP produce y segrega colágeno y elementos fibrosos de la matriz extracelular, formando así la envoltura fibrosa de las placas fibroateromatosas. Inicialmente estas placas no disminuyen la luz vascular, debido a una dilatación compensadora de la pared vascular (remodelado positivo). La placa crece de forma excéntrica causando un adelgazamiento de las capas media y adventicia, hasta que finalmente esta dilatación compensadora llega a un máximo, en ese momento la placa comienza a crecer hacia el interior de la luz vascular, comprometiendo el flujo sanguíneo^(12,17). La mayoría de los EV agudos no están provocados por el estrechamiento progresivo de la luz vascular, sino por complicaciones en la placa arterioesclerótica (rotura, ulceración, hemorragia, erosión...), lo que provoca la oclusión vascular aguda por trombosis del vaso^(19,20).

INTRODUCCIÓN

Imagen 2: Desarrollo de cicatrización con calcificación



Fuente: <http://www.fac.org.ar/7cvc/llave/c114/biasantanad.php> modificada a partir de la existente en <http://www.shapesociety.org/>

Según la guía “American College of Cardiology/American Heart Association” (ACC/AHA) publicada en 2019, la manera más importante de prevenir la enfermedad arterioesclerótica es la **promoción** de estilos de vida saludables⁽²¹⁾.

2. ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA (AP)

La AP es un término utilizado para describir el estrechamiento u oclusión de la luz arterial causando una limitación en la cantidad de sangre que es capaz de llegar a los tejidos distales. El desarrollo de circulación colateral permite que la isquemia vascular no se manifieste hasta que la obstrucción es mayor del 70% de la luz del vaso, lo que genera un infradiagnóstico que puede oscilar según el estudio que consultemos, desde un 25%⁽²²⁾ hasta alcanzar el 80,7% en nuestro estudio inicial de prevalencia⁽²³⁾, lo que explica la gran variabilidad de prevalencia según las fuentes consultadas^(24–26). Estas lesiones pueden manifestarse tanto de forma aguda como crónica, sintomática como asintomática, con un amplio espectro de síntomas entre los que se encuentran las limitaciones funcionales, claudicación intermitente (CI), dolor en reposo, úlceras y gangrena⁽²⁷⁾.

La AP es una causa importante de disminución de la calidad de vida en la población adulta, descenso en la esperanza de vida y un importante predictor de la morbimortalidad^(8,9,28) Se trata de una entidad vascular muy prevalente en su forma asintomática, que empieza a ser tomada en cuenta en países de bajo RCV como en España. Existen algunos grupos de trabajo que han estudiado la prevalencia de AP

INTRODUCCIÓN

tanto en poblaciones seleccionadas^(29–32) como en población general^(23,33,34). Sin embargo, existen pocos trabajos sobre incidencia y FRV asociados a la AP tanto a nivel nacional como internacional^(35,36). Una disminución en el índice tobillo-brazo (ITB) durante el seguimiento se asoció con un incremento tanto del RCV como de la morbimortalidad en general [vascular y no vascular]. En sujetos con alto RCV, la determinación del ITB podría proporcionar información relevante acerca de la presencia de enfermedad arterioesclerótica silente^(37,38) o futura.

Según podemos ver en la **imagen 3**, las clasificaciones clásicas de Fontaine y Rutherford la dividían en 4 o 6 estadios según la clínica presentada.

Imagen 3: Clasificación clásica de la AP

CLASIFICACION FONTAINE		CLASIFICACION RUTHERFORD	
Estadio	Clínica	Estadio	Clínica
I	Asintomático	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve (mayor a 200 metros)	1	Claudicación ligera
IIb	Claudicación moderada – severa (menor a 200 metros)	2	Claudicación moderada
		3	Claudicación severa
III	Dolor isquémico en reposo	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	5	Perdida tisular menor
		6	Perdida tisular mayor

ISQUEMIA CRITICA

Fuente: <https://www.slideshare.net/leoballestas0721/enfermedad-arterial-occlusiva-75801772>

INTRODUCCIÓN

Por otro lado Hiatt propone la inclusión del resultado del ITB⁽²⁷⁾:

- a) Asintomática: ITB anormal en reposo o tras ejercicio o evidencia de AP objetivada mediante pruebas de imagen, sin sintomatología acompañante.
- b) Claudicación atípica: ITB anormal en reposo o tras ejercicio o evidencia de AP objetivada mediante pruebas de imagen, con dolor tras ejercicio que no llega a ser consistente como para considerarse claudicación.
- c) Claudicación: ITB anormal en reposo o tras ejercicio o evidencia de AP objetivada mediante pruebas de imagen, con dolor muscular o fatiga de extremidad inferior reproducible, que desaparece tras reposo de 10 minutos.
- d) Isquemia crítica de la extremidad: Evidencia hemodinámica de AP severa que se manifiesta como dolor en extremidad en reposo con/sin la presencia de úlceras isquémicas o gangrena.
- e) Isquemia aguda de la extremidad: Evidencia hemodinámica de AP severa que se manifiesta como dolor agudo en extremidad acompañado de disfunción neurológica.
- f) Claudicación no vascular: Ausencia de alteración hemodinámica en extremidad en reposo o con ejercicio. Clínica típica o atípica de “discomfort” con la actividad, etiología probablemente reumática o neuromuscular.

De los pacientes con CI, aproximadamente un 25% evolucionarán hacia la isquemia crítica⁽²⁹⁾.

CLÍNICA: La presencia de CI puede medirse mediante el cuestionario de Edinburgh (ver anexo) que mide el dolor en las extremidades inferiores al caminar, que cede en reposo en menos de 10 minutos.

La AP se puede diagnosticar de forma fácil, sencilla y económica desde las consultas de Atención Primaria mediante el ITB.

DIAGNÓSTICO: El ITB es la relación entre la presión arterial sistólica (PAS) a nivel de la arteria pedia o tibial posterior dividido por la PAS braquial⁽³⁹⁾. Cifras bajas en

INTRODUCCIÓN

la determinación del ITB ($<0,9$) nos permiten diagnosticar la AP en pacientes asintomáticos⁽⁴⁰⁾. Un ITB $<0,9$ tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para AP documentada angiográficamente⁽³⁹⁾. También nos permitirá cuantificar el grado: estenosis leve (ITB=0,7-0,9), moderada (ITB entre 0,5-0,69) y grave (ITB $<0,5$).

Los pacientes con valores de ITB $\geq 1,4$ son clasificados en un tercer grupo denominado calcificación arterial (CA), que presentan un RCV superior que la población general pero inferior a los pacientes con AP⁽⁴¹⁾.

Los microRNA son la nueva diana tanto diagnóstica como terapéutica, junto con otros biomarcadores, al intervenir en los factores de transcripción que actuarían como interruptor molecular de las células del músculo liso de las paredes vasculares encargadas de mantener el tono vascular y ayudar a regular la presión arterial y la distribución de oxígeno y nutrientes a tejidos periféricos. La regulación de las funciones de estas células podría evitar el fallo en la permeabilidad por la inflamación de los vasos. Su estudio podría, además, ayudar en un futuro en la creación de un tratamiento individualizado⁽⁴²⁾.

TRATAMIENTO:

- Medidas no farmacológicas: ayudan a evitar en parte la progresión de enfermedad mejorando el estado funcional y disminuyendo el RCV, como por ejemplo el cese del hábito tabáquico (evidencia IA), ejercicio y dieta para el control de otros FRV como HTA o DSLP⁽⁴³⁾.
- Fármacos:
 - Cilostazol (evidencia IA) es el fármaco que mejor controla los síntomas derivados de la claudicación, aunque sus efectos secundarios (cefalea, mareo, palpitaciones y diarrea) suelen derivar en un uso intermitente⁽⁴³⁾.
 - Antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico o clopidogrel están recomendados en pacientes con AP (evidencia IA) para reducir el infarto de miocardio y otras causas de muerte vascular, mientras que en pacientes asintomáticos o con ITB "borderline" (ITB 0,90 y $<1,4$) la recomendación

INTRODUCCIÓN

pasa a ser de IIA y IIB respectivamente según la Guía de AHA/ACC de 2016. En cualquier caso el uso de doble antiagregación tiene un nivel de evidencia de IIB⁽⁴³⁾.

- Estatinas están recomendadas en todos los casos con un nivel de evidencia de IA⁽⁴³⁾.

- Antihipertensivos en pacientes con AP reducen el riesgo de IAM, fallo cardiaco o muerte vascular con un nivel de evidencia de IA, siendo los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina los que se asocian con un nivel de evidencia de IIA⁽⁴³⁾.

- Anticoagulantes en la ECV es incierto (evidencia IIB), lo cual hace que no esté recomendado en pacientes con AP (evidencia III)⁽⁴³⁾.

3. ENFERMEDAD VASCULAR Y TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)

3.1. Enfermedad cardiovascular (ECV)

Además de la AP existe también la afectación vascular de territorios más centrales, que tiene como consecuencia repercusiones bien conocidas bajo la denominación de cardiopatía isquémica (CIs), ya sea como IAM o angina de pecho, o enfermedad cerebrovascular (AVC o AIT). Estas enfermedades conllevan un gasto sanitario y una demanda asistencial que aumenta anualmente en nuestro país.

Tampoco es desdeñable la gran letalidad a escala poblacional, pues según el estudio realizado en 2002 por Marrugat et al. sólo dos terceras partes de los aproximadamente 68.500 pacientes con CIs fueron hospitalizados (el tercio restante muere sin llegar a ser hospitalizado)⁽⁴⁴⁾.

Los estudios poblacionales sobre ECV son escasos, ya que la mayoría de los estudios se realizan en el ámbito hospitalario. En nuestro medio es el grupo

INTRODUCCIÓN

REGICOR quien ha estudiado la incidencia del IAM⁽⁴⁵⁾, entre otros eventos, mientras PANES estudió la prevalencia de angina estable⁽⁴⁶⁾.

En cuanto a los ECe se refiere, un descenso en el ITB se asocia a una mayor incidencia de AVC^(47,48).

Según un estudio realizado con una parte de nuestra población de estudio, sobre la arterioesclerosis intracraneal asintomática (AsIA), la prevalencia de ésta en personas caucásicas sin ECe previos se relaciona con un RCV moderado-severo⁽⁴⁹⁾. Según el estudio Ebrictus la mitad de los pacientes con un primer episodio de AVC presenta un alto riesgo de recidiva⁽⁵⁰⁾.

3.2. Tablas de Riesgo CardioVascular (RCV)

El objetivo de clasificar a los pacientes en grupos según su RCV tiene 2 utilidades principales:

- Identificar a los pacientes de alto riesgo en prevención primaria
- Ayudar a valorar la necesidad de tratamiento farmacológico en prevención primaria para HTA y DSLP⁽³³⁾

Hasta la publicación de las tablas de RCV el manejo de pacientes susceptibles de sufrir cualquier EV se basaba en indicaciones como las del “First Joint Task Force of the European Societies on Coronary Prevention” basadas en gráficos elaborados con el riesgo obtenido en datos poblacionales como los publicados por el grupo de Framingham. Un riesgo absoluto mayor al 20% se consideraba de forma arbitraria como límite para intervenir en los FRV intensivamente. La extrapolación de una sola gráfica para las diferentes poblaciones sobreestima o infraestima en ocasiones el riesgo de sufrir un EV⁽⁵¹⁾.

Por todo lo anteriormente mencionado, el grupo “Systematic Coronary Risk Evaluation” (SCORE) decidió desarrollar un método para la práctica clínica en Europa. Tras elaborar una gráfica de alto/bajo riesgo en población Europea, se crearon cuadros de riesgo nacionales o regionales basados en datos de mortalidad publicados en base a los FRV⁽⁵¹⁾. Finalmente, se integraron los datos de riesgo obtenidos en una aplicación de gestión de FRV en un ordenador, con esto se

INTRODUCCIÓN

elaboraron tablas que contemplan de forma individualizada el RCV a 10 años teniendo en cuenta sexo, cifras de tensión arterial, niveles de colesterol total y el hecho de ser fumador o no⁽⁵¹⁾.

Según la guía ACC/AHA de 2019, se recomienda con un nivel de evidencia I, calcular de forma rutinaria el RCV a 10 años mediante ecuaciones validadas para la población en los pacientes de los 40 a 75 años. Los pacientes con riesgo límite o “borderline” (entre 5% y 7,4% de riesgo a 10 años) o intermedio (entre 7,5% y 20% de riesgo a los 10 años), es recomendable utilizar otros factores de riesgo para la toma de decisiones de prevención primaria. Si a pesar de incluir otros FRV siguen existiendo dudas sobre la necesidad de prevención primaria, parece razonable medir el calcio coronario para guiar al facultativo en la decisión⁽²¹⁾.

FRAMINGHAM:

Se trata de un modelo simplificado para predecir coronariopatía basado en cifras de presión arterial, niveles de colesterol y LDL-C según los resultados obtenidos del estudio Framingham durante los 12 años de seguimiento de los pacientes, que fueron extrapolados mediante ecuaciones de regresión⁽⁵²⁾.

SCORE:

Estima el riesgo total de EV fatales enfocados a la práctica clínica (a diferencia de Framingham que incluye eventos fatales y no fatales), es decir que a diferencia de otras estrategias presenta un cambio de la visión epidemiológica tradicional, de las causas de enfermedades específicas, a una perspectiva de salud pública que se centra en las consecuencias de los factores de riesgo⁽⁵¹⁾.

Registre Gironí del Cor (REGICOR):

Surgen como una necesidad de corregir la sobreestimación del riesgo de las ecuaciones del estudio Framingham al aplicarlas en poblaciones de bajo RCV como la población mediterránea^(33,53) y que han sido validadas por diferentes estudios a pesar de presentar problemas en la clasificación de pacientes de riesgo intermedio^(54,55).

INTRODUCCIÓN

Imagen 4: Características de las tablas de RCV⁽⁵⁶⁾

Nombre	Fecha de publicación	Tiempo de estimación del riesgo	Tipo de evento	País	Categorización del riesgo
Framingham	1991	10 o 30 años	EV	EE.UU.	No disponible
SCORE	2003	10 años	IAM o Ictus	Europa	<1%; ≥1- <5%; ≥5- <10% y ≥5
REGICO	2003	10 años	EC	España	<5%; 5-9%; 10-14% y ≥15

Fuente: Elaboración propia

Imagen 5: Variables de las tablas de RCV⁽⁵⁶⁾

	Framingham IMC	Framingham lípidos	SCORE	REGICOR
Sexo	✓	✓	✓	✓
Edad	✓	✓	✓	✓
Tabaquismo	✓	✓	✓	✓
TAS	✓	✓	✓	✓
TAD				✓
Colesterol total		✓	✓	✓
HDL-C		✓		✓
antihipertensivos	✓	✓		
DM	✓	✓		
IMC	✓			

Fuente: Elaboración propia

4. FACTORES DE RIESGO VASCULAR (FRV)

Muchos de los FRV de la ECV son compartidos con la AP, dado que ambas tratan de afectación vascular, diferenciándose únicamente en el territorio afectado, y por tanto presentando clínicas diferentes.

Ambas enfermedades tienen un origen multifactorial de forma que los FRV juegan un papel crucial, siendo a menudo condiciones suficientes, aunque no siempre necesarias. Existen algunos factores no modificables como la edad, sexo y raza, mientras que la DSLP, el tabaquismo, alcohol, HTA, DM, obesidad, dieta y ejercicio conforman los FRV modificables, entre otros⁽⁸⁾.

4.1. Factores de riesgo no modificables

EDAD:

Si hablamos de ECV es el FRV con mayor valor predictivo, ya que la incidencia de los EV aumenta con la edad, con independencia del sexo y de la raza⁽⁵⁷⁾. El punto de inflexión a partir del cual aparecen los ECV son los 40 años, aunque según “National Cholesterol Education Program” (NCEP) no es hasta los 45 años para los varones y los 55 años para las mujeres⁽⁵⁸⁾. El riesgo de EC isquémicos es aproximadamente 4 veces superior en varones respecto a las mujeres en igualdad de condiciones. La edad de aparición de eventos isquémicos en mujeres es de unos 10 a 15 años más tarde respecto a los varones^(3,59), a pesar de que algún estudio sugiere que existe una tendencia de aumento de ECV en mujeres jóvenes a causa de FRV como la obesidad o la DM⁽⁶⁰⁾. Además, los años de evolución de los diferentes FRV son en sí mismos un agravante, como por ejemplo la aparición de complicaciones en órganos diana de la DM y la posible afectación renal de la HTA^(57,61-63).

En cuanto a la AP se observa una mayor incidencia de forma proporcional a la edad, independientemente del sexo^(36,64). La prevalencia de CI en el grupo de 60-65 años es del 35%, mientras que ésta se dobla en la población 10 años mayor (70-75 años)⁽²⁹⁾.

SEXO:

Algún estudio apunta a una prevalencia de AP, tanto sintomática como asintomática, mayor en varones que en mujeres, sobre todo en la población más joven^(22,29). En cuanto a la población mayor de 50 años hay estudios que postulan una prevalencia de AP del doble en varones respecto a las mujeres⁽⁴¹⁾. Cabe destacar que también es mayor la prevalencia de varones en los grados de afectación más severa (isquemia crítica)^(22,26,29). Sin embargo, si hablamos de AP silente, ésta es superior en mujeres e individuos jóvenes⁽²³⁾.

INTRODUCCIÓN

RAZA:

Según datos de “United Kingdom” los sujetos sud-asiáticos presentan un riesgo mayor de EC en comparación con los sujetos europeos, probablemente por el aumento de la resistencia a la insulina y a otros factores asociados como la disfunción endotelial. En el caso de la población africana y caribeña ocurre de forma inversa, presentando un menor riesgo de EC que la población europea, probablemente por el mismo motivo. La población caucásica presenta menos AP que los afroamericanos⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾, nativos americanos, hispanos y asiáticos⁽³⁴⁾. La raza negra también es la que mayor número de ECe presenta⁽⁶⁹⁾, así como la población asiática⁽⁷⁰⁾.

A pesar de los factores implícitos en la genética de la propia raza también es importante tener en cuenta que los hábitos de vida asociados a la cultura de cada raza influyen de forma significativa en la incidencia de ECV⁽⁷¹⁾.

4.2. Factores de riesgo modificables

DISLIPEMIA:

En un metaanálisis publicado en 2005 la cifra de sujetos con colesterol sanguíneo ≥ 250 mg/dl en España alcanzaba el 23%^(72,73). Otro estudio realizado en una población del sur de España encontró niveles de colesterol elevados en un 41% de los varones y un 45% de las mujeres⁽⁷⁴⁾.

La relación entre LDL-C, principal lipoproteína que conforma el colesterol total, y la CIs siguen una relación lineal⁽⁷⁵⁾ y a partir de los estudios de intervención se pudo estimar que por cada descenso de 30 mg/dl de esta lipoproteína se consigue una reducción del 30% del riesgo de sufrir esta enfermedad. Posteriormente se estudió el colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) de forma independiente, y se descubrió su valor protector frente a la enfermedad mediante una relación lineal inversa, de forma que por cada mg/dl de aumento de esta lipoproteína, se reducía el riesgo en un 2% en hombres y en un 3% en mujeres^(7,76-80).

INTRODUCCIÓN

El papel de los triglicéridos es más controvertido ya que su relación con los otros factores como la obesidad, HDL-C bajo y dieta hacen que su relación sea más complicada de determinar⁽⁷⁾.

Según el estudio ENRICA, uno de cada dos adultos en España presenta cifras elevadas de colesterol, aunque sólo el 50% es consciente de ello, y únicamente el 42% de ellos está tratado con fármacos hipolipemiantes. Sólo la mitad de los pacientes en tratamiento (53%) consigue controlarlo. Si hablamos más concretamente de las cifras de LDL-C, está elevado en casi un 50% de los españoles y de los tratados el 57% está controlado⁽⁸¹⁾.

Según el estudio DARIOS, la prevalencia de dislipemia se sitúa en un 41% al establecer el punto de corte en 250 mg/dl, pero si tomamos un punto de corte más severo como 190 mg/dl o de LDL-C < 115 mg/dl encontramos que el porcentaje asciende hasta el 75%⁽⁸²⁾.

Las recomendaciones de 2019 de ACC/AHA establecen el uso de estatinas como primera línea de tratamiento en la prevención primaria de la ECV en pacientes con niveles de LDL-C \geq 190 mg/dL, o aquellos con DM de 40 a 75 años o en los que se determine un RCV suficiente según criterio facultativo⁽²¹⁾.

TABACO:

Los efectos dañinos del tabaquismo sobre la mortalidad, ya sea de origen neoplásico, vascular o por patología respiratoria son conocidos y están bien estudiados⁽⁸³⁾.

El tabaquismo y la exposición pasiva al humo son responsables de 6,3 millones de muertes anuales. La muerte producida por el tabaco es especialmente amplia en el Este de Europa, donde la prevalencia de tabaquismo y de otros FRV son simultáneamente elevadas. Sin embargo, parece que existe una tendencia negativa en su consumo en las últimas décadas, así como un cambio en el patrón de consumo, con un aumento en la prevalencia del tabaquismo en las mujeres⁽⁸³⁾. Estos cambios probablemente tendrán consecuencias en la incidencia y prevalencia de ciertas enfermedades en el futuro.

INTRODUCCIÓN

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017, un 18,8% de mujeres y un 25,6% de hombres fuman a diario. A partir de los 55 años, disminuye la población fumadora diaria, aunque en mayor medida en las mujeres⁽⁸⁴⁾.

Los fumadores triplican el riesgo de sufrir un infarto de miocardio en comparación con los no fumadores según diversos estudios⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾.

Por otro lado, la prevalencia del IAM en la población fumadora según diversos estudios es del doble, mientras que la abstinencia tabáquica reduce el riesgo de IAM 1,5 veces a los 3 años, permaneciendo un riesgo residual incluso tras 20 años del cese tabáquico^(85,88).

Existe una asociación mayor con la AP que con la CIs en sí misma. El tabaco es un FRV con una doble acción, por un lado, de forma indirecta sobre la AP (con una gran asociación), y por otro de forma directa sobre la ECV. Pacientes con un gran consumo de tabaco se asociaron no solo con mayor riesgo de AP sino con formas más severas de la enfermedad⁽⁸⁹⁾. El cese tabáquico genera una reducción en el riesgo de AP, aunque éste es 7 veces mayor en exfumadores que en no fumadores. Sin embargo, en los fumadores activos es 16 veces más elevado⁽²⁹⁾.

ALCOHOL:

El consumo de alcohol es responsable de 2,7 millones de muertes anuales y el 3,9% de la carga mundial de morbilidad⁽⁸³⁾.

El consumo moderado de alcohol se ha asociado de forma inversamente proporcional con el riesgo de ECV y DM, dichos beneficios pueden ser mayores para las personas con FRV. El consumo excesivo, tanto diario como esporádico, aumenta el riesgo de lesiones y puede aumentar o exacerbar la ECV⁽⁸³⁾.

Comparado con las personas abstemias, el consumo de < 12 g/d se asoció a una reducción del riesgo de AVC, mientras que consumos >60 g/d originó un incremento del riesgo total de AVC, ya fuera isquémico o hemorrágico⁽⁹⁰⁾.

INTRODUCCIÓN

HIPERTENSIÓN:

La prevalencia de HTA en España, definida como una PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg o el uso de tratamiento antihipertensivo, según un artículo publicado en 2009 en la población adulta, es de un 35%⁽⁹¹⁾. La HTA se incrementa con la edad, hasta alcanzar cifras de casi un 70% en mayores de 60 años. Se afirma que un control adecuado de las cifras de HTA podría prevenir el 20% de la mortalidad coronaria y el 24% de la cerebrovascular⁽⁹²⁾.

Según el grupo ERICE la presencia de HTA está presente en un 37,6% de la población Española⁽⁹³⁾.

Se recomiendan intervenciones no farmacológicas en adultos con PA elevada o con diagnóstico de HTA, utilizando medidas farmacológicas si fuera necesario para alcanzar el objetivo $<130/80$ mmHg⁽²¹⁾.

“The Blood Pressure Lowering Treatment Trialist’s Collaboration” realizó un metaanálisis en el 2014 con la intención de demostrar que una reducción de las cifras de HTA en distintos grupos de RCV causarían una reducción del riesgo absoluto, que tras revisar los datos resultó ser mayor a medida que aumentaba el RCV basal⁽⁹⁴⁾.

DIABETES MELLITUS:

Se trata de un conocido FRV, pero si hablamos de riesgo concreto en AP según un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes correlaciona cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada con un incremento del 25% en el riesgo de AP⁽⁹⁵⁾. Es bien conocida la afectación microangiopática y neuropática, que predisponen a un riesgo de amputación 10 veces superior a consecuencia del trastorno en la cicatrización y la mayor predisposición a infecciones por las alteraciones mencionadas en éstos pacientes⁽²⁹⁾.

INTRODUCCIÓN

OBESIDAD:

Etiquetada como la nueva epidemia de los países industrializados, la prevalencia de la obesidad en Europa oscila entre un 30 y un 80% de los adultos según diferentes estudios, siendo aún mayores en el caso de niños y jóvenes. En España las cifras aumentan anualmente, situándose en un nivel medio-alto en comparación con otros países Europeos⁽⁹²⁾.

DIETA:

Existen numerosos estudios que hablan del efecto protector de la dieta mediterránea, aceite de oliva, y nueces⁽⁹⁶⁾ no sólo en las ECV, sino también en diferentes enfermedades degenerativas⁽⁹⁷⁾. Todo ello explicaría porque la población mediterránea es una de las más longevas del mundo.

Por otro lado, también se ha hablado mucho de la relación del consumo de carne roja con la mortalidad vascular y el cáncer. Según un estudio publicado en 2012 existe una relación estadísticamente positiva tanto en la mortalidad total como la mortalidad por ECV y cáncer en relación con la ingesta de carne roja, sin embargo esta relación es muy pequeña^(98,99).

Además de la posible relación directa de la dieta sobre el RCV, no debemos olvidar su papel como factor intermedio, al ser uno de los factores que influyen en la obesidad, DM, HTA, marcadores inflamatorios y la DSLP^(99,100).

Según las últimas recomendaciones de ACC/AHA se debería promover el consumo en adultos de verduras, frutas, frutos secos, cereales integrales o proteína animal, evitando el consumo de grasas trans, carnes procesadas, carbohidratos refinados o bebidas azucaradas⁽²¹⁾.

EJERCICIO FÍSICO:

Según numerosos estudios⁽¹⁰¹⁾ los beneficios de la actividad física regular, así como la importancia como efecto protector en la ECV están demostrados. Los estudios consideran el ejercicio aeróbico como principal actividad para bajar el RCV, mientras que el ejercicio basado en la resistencia tiene efectos beneficiosos en la

INTRODUCCIÓN

salud en general como el control glicémico en pacientes con DM o el control de la PA⁽²¹⁾.

Las guías de ACC/AHA establecen un mínimo de 150 minutos semanales de actividad moderada/intensa o 75 minutos semanales de actividad intensa aeróbica para reducir el RCV, siendo recomendable cualquier actividad frente al sedentarismo a pesar de no llegar a los mínimos establecidos⁽²¹⁾.

FACTORES HORMONALES:

A lo largo de la vida tanto en hombres como en mujeres existen oscilaciones en los niveles de diferentes hormonas, aunque es quizás en las mujeres en quien más se han estudiado estos cambios, probablemente por ser más evidentes. Uno de estos cambios es la menopausia, que produce un aumento de peso secundario al aumento de resistencia a la insulina, así como la pérdida del efecto protector β -adrenérgico y de óxido nítrico (vasodilatador, antiproliferativo y antioxidante) que produce el 17- β estradiol⁽¹⁰²⁾.

Además de las acciones directas que puedan causar las variaciones fisiológicas hormonales, también se trata de una causa intermedia que provoca el desarrollo de otros FRV como por ejemplo en la presión arterial, ya sea en situaciones fisiológicas (como en el embarazo y preeclampsia), uso farmacológico (anticonceptivos hormonales orales) u otras situaciones patológicas (feocromocitoma, hiperaldosteronismo, Síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo)^(102,103).

NUEVOS FACTORES DE RIESGO:

Existen numerosos FRV propuestos como criterios potenciales para mejorar la detección precoz de arteriosclerosis subclínica, especialmente parámetros lipídicos como por ejemplo lipoproteína (a), apolipoproteína A-I, apolipoproteína B100; biomarcadores proinflamatorios como la Proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, el recuento leucocitario y el fibrinógeno; o marcadores nutricionales asociados a arterioesclerosis prematura como la homocisteína⁽¹⁰⁴⁾.

INTRODUCCIÓN

PCR ultrasensible

La PCR elevada se ha postulado como marcador de riesgo de futuros ECV, sobre todo en asociación con AP y ECV⁽²²⁾. La adición de niveles de PCR a la medición tradicional de los niveles lipídicos mejora el valor predictivo positivo⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Si bien su utilidad como marcador de enfermedad es discutible, parece que la reducción de esta variable con el uso de estatinas podría reforzar su utilidad como marcador de seguimiento⁽¹⁰⁷⁾.

Homocisteína

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína constituyen un importante riesgo de arterioesclerosis, al promover la oxidación del LDL-C y la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, sin embargo los estudios poblacionales arrojan resultados dispares^(104,106,108).

Fibrinógeno

Según el estudio de Framingham los EC están íntimamente relacionados con los niveles de fibrinógeno, especialmente en el sexo masculino, siendo incluso considerado un factor de riesgo mayor equiparable a la HTA, el tabaquismo o la diabetes, con los cuales también se relaciona. Tras un ajuste multivariante, los niveles de fibrinógeno se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la ECV en varones y en ambos sexos con la enfermedad coronaria^(22,103,109).

Recuento de leucocitos

Numerosos estudios han demostrado que el recuento de leucocitos es un marcador del aumento de riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria⁽¹⁰³⁾. Si bien inicialmente podríamos pensar en que pudiera tratarse de un factor intermedio o secundario al tabaquismo, la mayoría de estudios demuestran cierta independencia con el tabaco. Existen estudios que sugieren que el mecanismo biológico que relacionaría los leucocitos con el RCV no sería únicamente la acción inflamatoria, sino también la ulceración de la lesión arterial y la exacerbación de la isquemia miocárdica aguda^(22,107). Es por ello que tiene un gran valor pronóstico dada su gran implicación en las complicaciones postinfarto⁽¹¹⁰⁾.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE EVENTOS ESTUDIADOS

5.1. Cardíacos

ANGINA DE PECHO:

Definida como el síndrome clínico consecuente a una isquemia miocárdica con presentación de síntomas característicos [dolor torácico, que puede irradiar a las mandíbulas, hombros, espalda o brazos, que aparece con ejercicio o estrés emocional y remite con reposo o la administración de vasodilatadores⁽¹¹¹⁾] consecuente a un estrés transitorio ante una situación en la que la circulación coronaria no logra satisfacer los requerimientos de oxígeno del miocardio de forma adecuada⁽¹¹²⁾.

La prevalencia según datos españoles aumenta con la edad en ambos sexos, siendo un 0,1-1% en mujeres con edades comprendidas entre 45 y 54 años, y un 10-15% en mujeres de 65-74 años. En el caso de los hombres, el incremento es de un 2-5% a los 45-54 años y de un 10-20% a los 65-74 años. Se estima que en la mayoría de los países europeos unos 20.000-40.000 individuos/100.000 habitantes sufren angina de pecho^(111,113).

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM):

Definido como la necrosis del miocardio causado por una obstrucción del aporte sanguíneo del corazón (coronarias)⁽¹¹⁴⁾. Igual que en el caso de la angina se trata de una situación en que la circulación coronaria no logra satisfacer los requerimientos de oxígeno pero a diferencia de ésta la situación se instaura el tiempo suficiente para generar una lesión miocárdica y una posterior necrosis del tejido cardíaco que resulta irreversible⁽¹¹⁵⁾.

En nuestro país, según datos publicados en 2018, la tasa de incidencia en varones y mujeres, en el grupo de 35-64 años fue de 2,3 y 1,4 casos/100.000 personas/año respectivamente con una mortalidad del 19%⁽¹¹⁶⁾.

INTRODUCCIÓN

INTERVENCIÓN VASCULAR CARDÍACA:

Está indicada en pacientes con enfermedad coronaria extensa (afectación de varios vasos), tras un EC o estrechamiento vascular secundario a arterioesclerosis de grado crítico que pudiera causarlo.

La realización de dicha intervención evitaría en gran parte el desarrollo de eventos como los anteriormente descritos en pacientes de riesgo.

5.2. Aneurisma de aorta abdominal sintomático (AAAS)

Se trata de un aumento del diámetro de la aorta superior al 50% de su tamaño original, en su porción abdominal como consecuencia de la arterioesclerosis o acumulación de placa que hace que las paredes, se debiliten causando una protrusión hacia el exterior. Los factores predisponentes identificados son⁽¹¹⁷⁾.

- Edad
- Sexo masculino
- Antecedentes familiares de aneurisma
- FRV (tabaquismo, HTA, DLP, AP)

La prevalencia en varones con HTA es del 8-10%, mientras que pacientes con AP presentan cifras del 7-12%, similar a aquellos con enfermedad coronaria. Cabe destacar que la presencia de antecedentes familiares de primer grado de AAAS incrementa hasta 11,6 veces el riesgo⁽¹¹⁷⁾.

La prevalencia AAAS total en mayores de 65 años se sitúa alrededor del 3-4%. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) su mortalidad en el período 2002-2004 ascendió a 2.614 personas mayores de 40 años (2.343 hombres y 271 mujeres). La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular estima una incidencia anual de 250.000 casos y la mortalidad por rotura aneurismática entre 7.000 y 8.000 casos⁽¹¹⁷⁾.

5.3. Cerebrales

ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT):

Déficit neurológico focal brusco, de máximo 24 horas de evolución, que se presume de origen vascular de un territorio cerebral irrigado por una arteria específica. Los síntomas incluyen hemiparesia, hemiparestesia, disartria, disfasia, diplopía y ceguera monocular. La definición clásica se basa en asumir que su rápida resolución causa únicamente síntomas transitorios sin daños cerebrales permanentes⁽¹¹⁸⁾.

Si bien la ausencia de lesiones permanentes podría hacernos pensar que esta entidad carece de importancia, cabe destacar que el riesgo de padecer un AVC tras un episodio de AIT en el año siguiente es elevado. Según la guía sobre AVC publicada por el Ministerio de Salud, una revisión sistemática mostró que el 3,5% de los sujetos sufrió un AVC durante los dos primeros días de haber presentado un AIT, el 8% durante el primer mes y hasta el 9,2% durante los primeros 90 días⁽⁹⁰⁾.

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC):

Pérdida súbita de la función cerebral de etiología no convulsiva secundaria a isquemia cerebral o hemorragia intracraneal que causa una necrosis a nivel de tejido y se clasifica según la localización o vasos implicados, así como su naturaleza hemorrágica o no. Esta se puede diagnosticar tanto por el cuadro clínico como por pruebas de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, pudiendo dejar secuelas residuales de mayor o menor importancia según la localización del tejido necrosado^(119,120).

Las defunciones anuales en Europa ascienden a 650.000 personas, de las cuales 40.000 son españoles. Aproximadamente cada seis minutos se produce un AVC en España⁽¹²¹⁾. La tasa bruta de mortalidad para el conjunto de los diagnósticos ECe, excluidos los AIT, en Cataluña para el año 2002 en >24 años fue de 92/100.000 varones y 119/100.000 mujeres⁽¹²²⁾.

INTRODUCCIÓN

INTERVENCIÓN VASCULAR CEREBRAL (INTRA/EXTRACRANEAL):

El prototipo de sujeto con mayor riesgo de rotura aneurismática, según una revisión sistemática publicada por el Ministerio de Salud en 2009, es el de una mujer de edad superior a 60 años. Las características del aneurisma y su localización posterior o el tamaño superior a 5 mm se asocian también a un riesgo significativamente superior de rotura.

El procedimiento endovascular presenta una menor tasa de complicaciones que la intervención quirúrgica, mientras que factores como la edad, el sexo femenino, la localización posterior o un gran tamaño se asocian a un peor pronóstico tras la intervención⁽⁹⁰⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Las ECV son responsables de la mayor parte de las muertes en el mundo. De acuerdo con el Informe del Estado Global en Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en abril de 2011⁽¹²³⁾, las enfermedades crónicas no transmisibles fueron la causa de aproximadamente el 63 % del total de muertes ocurridas en el mundo en el año 2008 (36 millones). De las cuatro principales enfermedades crónicas no transmisibles (ECV, el cáncer, la DM y las enfermedades respiratorias crónicas) las vasculares fueron las causantes del 29,82 % (17 millones) de las muertes⁽¹²³⁾. Parece importante destacar la relación entre algunas de las principales causa de mortalidad por enfermedades no transmisibles como serían la enfermedad coronaria, ECV y DM, las cuales FR, con lo que en teoría las intervenciones dirigidas a la prevención primaria de las mismas podrían ser altamente eficientes⁽¹²⁴⁾.

Según el INE las enfermedades agrupadas bajo el nombre de “enfermedades del sistema circulatorio” fueron la primera causa de mortalidad en 2017 (con 263,2/100.000 habitantes) similar a los años anteriores, aunque aumentó en un 2,2% respecto al año anterior⁽¹²⁵⁾.

En el análisis por sexos, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad en mujeres (279,7/100.000 mujeres) y la segunda entre los varones (246,1/100.000 hombres), lo que supone un aumento de la incidencia de mortalidad de un 2,8% en las mujeres y un 1,6% en los hombres respecto al 2016⁽¹²⁵⁾.

En un análisis por edades, la ECV representa la segunda causa de mortalidad entre la población de 40 a 79 años (22,2%) y la primera en persona mayores de 79 años (33,1% del total)⁽¹²⁵⁾.

Si nos centramos en la ECV, los EC (IAM, angina de pecho...) ocupan el primer lugar en número de defunciones con un incremento del 0,8% respecto al año anterior mientras que los ECe descendieron un 0,7% en el mismo periodo⁽¹²⁵⁾.

Como ya hemos comentado las diferentes entidades englobadas en la ECV comparten múltiples FR (tabaco, HTA, DSLP, DM y obesidad). A pesar de que la población española se considera una población de bajo RCV, estos datos se van

JUSTIFICACIÓN

repetiendo anualmente y justifican la necesidad de profundizar en estudiar los factores que otorgan a la ECV la hegemonía dentro de las causas de mortalidad en nuestro país.

Existen múltiples protocolos, estudios y tratamientos orientados a la prevención y al diagnóstico precoz de los FRV modificables clásicos⁽¹¹⁰⁾ (tabaco, HTA, DSLP, DM y obesidad), logrando en los últimos años una reducción en la tasa de mortalidad por dicha causa⁽¹²⁴⁾.

Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de las tablas de RCV existentes es bajo, dado que un gran número de EC se producen en personas con RCV intermedio, debido a que en esta franja de riesgo se concentra la mayoría de la población^(4,33). Añadir nuevos elementos a la tablas de RCV existentes podría mejorar la predicción de dicho riesgo^(55,126).

La prevalencia de arteriopatía periférica (AP puede oscilar entre el 3 y el 10% según las fuentes y el origen de la población estudiada. Posiblemente existe una subestimación en dicha prevalencia dada la importante presentación en forma silente^(23,31,34,35,126-129). Diversos estudios tanto en población general como en poblaciones seleccionadas han demostrado la asociación entre la presencia de AP y EV^(37,107,127,130,131). Ante esta relación, parece interesante estudiar la AP como un posible predictor de riesgo de patología arterial central, que ayude a anticiparnos en el tratamiento y por lo tanto a prevenir los EV.

Dejando de lado la visión clínica, existe una visión mucho más fría de la situación que es el coste anual tanto directo como indirecto que supone la ECV, que según la AHA se estima en 316,1 billones de dólares americanos en 2012-2013, lo que incluye 189,7 billones de dólares americanos en gastos directos y 126,4 billones de dólares americanos en gastos indirectos secundarios a las futuras pérdidas atribuibles a ECV⁽¹³²⁾.

En 2009 los gastos relacionados con la ECV alcanzaron los 106 billones de Euros, representando el 9% del total del gasto en salud a nivel de la Unión Europea⁽¹³³⁾.

JUSTIFICACIÓN

Se calcula que los gastos directos de ECV durante 2013 a 2030 se incrementaran de 396 billones a 918 billones de dólares americanos⁽¹³²⁾.

Por todo ello, el presente trabajo ha estudiado en una cohorte poblacional mediterránea la asociación de sujetos con y sin AP con la vascular a lo largo de 9 años de seguimiento para lograr identificar los puntos clave sobre los cuales actuar, de forma que podamos diagnosticar a nuestros pacientes de forma precoz, para realizar una prevención primaria o secundaria más eficaz y mejor encaminada al objetivo, con intención de reducir una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados y una gran carga económica y social para los mismos.

III. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La AP aumenta el RCV independientemente de los FRV, por lo que su presencia causa un aumento en la incidencia y la recurrencia de EV respecto a los individuos sanos.

La presencia de AP asintomática es causa de una mayor incidencia de EV porque la ausencia de clínica elimina la alerta del paciente y del profesional sanitario y se infravalora el RCV.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. PRINCIPAL

- Determinar la incidencia de eventos vasculares tras 9 años de seguimiento en una cohorte poblacional mediterránea en especial en sujetos con arteriopatía periférica (ARTPER).

2. SECUNDARIOS

- Estudiar la asociación entre la incidencia de los primeros eventos vasculares y los factores de riesgo en sujetos con arteriopatía periférica sintomática.
- Estudiar la asociación entre incidencia de los primeros eventos vasculares y los factores de riesgo en sujetos con arteriopatía periférica asintomática.
- Valorar la relación entre el primer y los sucesivos eventos coronarios y los factores de riesgo asociados especialmente en sujetos con arteriopatía periférica.
- Valorar la relación entre el primero y los sucesivos eventos cerebrales y los factores de riesgo asociados especialmente en sujetos con enfermedad arterial periférica.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de base poblacional de cohortes multicéntrico prospectivo (ARTPER), con sujetos mayores de 49 años. La recogida de datos se inició entre los años 2006-2008, y desde entonces se sigue de forma periódica las variables principales como son los EV incidentes y recurrentes, así como el resto de variables que conforman los FRV para la enfermedad vascular anteriormente descritos⁽¹³⁰⁾.

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité ético de Atención Primaria IDIAP-J Gol [(P06/28), (P11/61), (P16/014)]. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población general adscrita a 24 centros de Atención Primaria del área Metropolitana Norte-Maresme y Barcelona ciudad del “Institut Català de la Salut” (ICS) que dan cobertura a una población aproximada de 600.000 habitantes, introducidos en la base de datos del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP) que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Todos los individuos seleccionados que cumplían los criterios de inclusión fueron contactados telefónicamente a través del teléfono registrado en el SIAP y se les propuso participar en el estudio. Se reclutaron 3.786 sujetos entre octubre 2006 y junio 2008 para formar parte de la cohorte poblacional ARTPER pertenecientes a los centros de salud del área mencionada.

3.1. Fuentes de información

Todos los sujetos incluidos en la cohorte ARTPER fueron seguidos desde el día que entraron a formar parte de la cohorte hasta febrero 2017 mediante llamadas telefónicas cada 6 meses y la revisión de la historia clínica de Atención primaria

MATERIAL Y MÉTODOS

(e-cap), historia clínica hospitalaria, “Servei d’Emergències Mèdiques”, servicios de urgencias correspondientes obteniendo así las variables de nuestro estudio. Estas fuentes de información fueron revisadas anualmente.

A lo largo del estudio se revisó 2 veces el “Servei d’informació per a la investigació en atenció primària” (SIDIAP) para evitar que se perdiera algún evento.

3.2. Criterios de inclusión

Personas mayores de 49 años adscritas a los centros de salud mencionados que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

3.3. Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio:

- a) Sujetos institucionalizados (ingresados en residencias, centros sanitarios de corta y larga estancia, instituciones penitenciarias) en el momento de iniciar el estudio.
- b) Pacientes en fase terminal, dada la previsible muerte inminente que condiciona una disminución considerable en el tiempo de seguimiento pudiendo condicionar sesgos.
- c) Personas incapacitadas en el momento de iniciar el estudio (demencia o enfermedades que condicionan la incapacidad para las actividades básicas de la vida diaria o su difícil movilización).
- d) Pacientes que por diferentes motivos presentaron contraindicación para la realización de la técnica del ITB⁽⁸⁾ (flebitis, linfangitis, sospecha de trombosis venosa superficial o profunda, heridas abiertas localizadas en la zona de colocación del transductor, amputación de extremidades inferiores).

4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La selección de la población se realizó mediante un muestreo aleatorio simple del SIAP. Esta base de datos poblacional se sustenta en la tarjeta individual sanitaria cuya exhaustividad y actualización es incluso mejor que la del censo en Cataluña y que recoge todos los sujetos adscritos a un centro de Atención Primaria de la zona, hayan sido visitados alguna vez o no⁽¹³⁴⁾. Una vez identificados los sujetos se procedió a invitarlos a participar en el estudio. Se realizaron hasta 6 llamadas telefónicas en diferentes horas y días con el objetivo de localizar al candidato. En el momento de contactar con el sujeto seleccionado se le explicó de forma resumida en qué consistía el estudio. Tras aceptar participar se le programaba una primera visita en una agenda creada específicamente para la realización del estudio en cada centro de Atención Primaria. En caso de rechazar participar se registraba el motivo por el que no aceptaba. Se excluyeron los sujetos que no cumplían los criterios de inclusión previamente descritos.

4.1. Tamaño muestral

Cohorte ARTPER formada por 3.786 sujetos.

Para el cálculo del tamaño muestral del estudio ARTPER se buscaba detectar un riesgo relativo mínimo clínicamente significativo de la AP asintomática. Teniendo en cuenta la prevalencia poblacional de AP asintomática en nuestro medio, con una precisión de +/- 2%, y aceptando un riesgo alfa de 0,05 en la suposición más desfavorable de tener que detectar una prevalencia del 50%.

Aceptando el mencionado riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 para un contraste bilateral, teniendo en cuenta una relación exposición (ITB alterado) – no exposición (ITB normal) de 1:9, se necesitan 301 sujetos en el grupo de sujetos con diagnóstico de arteriopatía periférica (ITB patológico) y 2.709 en el grupo que no presenta arteriopatía periférica (ITB normal), para detectar un riesgo relativo mínimo de EC y ECe de 2, teniendo en cuenta una incidencia de EV (angina de pecho, IAM, AIT, AVC y AP) en población general, de 5,2%⁽⁸⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estimaron unas pérdidas de seguimiento del 10%.

Tamaño muestral = $(301+2709) / (1-0,1)$

Tamaño muestral = $3.010/0,9$

Tamaño muestral = 3.345

5. VARIABLES

5.1. Variable independiente: Arteriopatía Periférica

Se trata de la variable independiente, tratada como una variable cualitativa dicotómica (presencia o no de AP). La asignación a un grupo u otro depende de un resultado de ITB patológico tras realizar dicha técnica. Para determinar el ITB de cada persona se escogió el menor de ambas extremidades (excepto si una era normal y en la otra existía CA, entonces se asignaba como CA). La presencia o ausencia de clínica se determinó según la positividad o negatividad del cuestionario de Edinburgh (ver anexo).

Obtención:

Se consideró la presencia de AP cuando el ITB fue $<0,9$. El ITB se realizó por 2 Diplomadas en Enfermería entrenadas en la técnica, mediante condiciones estandarizadas. Se utilizó un Doppler portátil (Mini-Dopplex D 900-Ps, Huntleigh Healthcare, 8 MHz)⁽²³⁾.

Categorías:

- AP sintomática: presencia de positividad en el cuestionario de Edinburgh (ver anexo) [dolor en las extremidades inferiores al caminar, que cedía en reposo en menos de 10min (CI)] e ITB $<0,9$.
- AP asintomática: aquellos sujetos que presentaron un ITB $<0,9$ pero que no dieron positivo en el cuestionario de Edinburgh (ver anexo).

MATERIAL Y MÉTODOS

- CA: sujetos con ITB \geq a 1,4.
- ITB normal “sanos”: los sujetos con ITB entre 0,9 y 1,39.

5.2. Variables dependientes:

- MORBILIDAD

Obtención:

Información telefónica o registro en la historia clínica con la posterior comprobación por un equipo experto en las distintas fuentes de información antes mencionadas y previamente a la inclusión en el estudio.

- Evento prevalente: Cualquier episodio de morbimortalidad registrado en la base de datos previa a la inclusión del sujeto en el estudio.
- Evento incidente: Primer episodio de morbimortalidad confirmado una vez el sujeto entra a formar parte del estudio.
- Evento recurrente: Presencia de nuevo episodio de morbimortalidad en un paciente que ya ha presentado previamente algún episodio de morbilidad confirmado.

La morbilidad se agrupó según la etiología del evento en las siguientes categorías:

EVENTOS CORONARIOS (EC):

Angina de pecho:

La presencia de patología codificada según código CIE-9 y CIE-10 I20, entre los que se incluye síndrome coronario intermedio, angina de preinfarto, angina inestable, excluyendo angina de pecho de decúbito.

Infarto agudo de miocardio (IAM):

Patología incluida en los códigos de CIE-9 i CIE-10 I25 entre los que se incluyen embolia coronaria, infarto cardíaco, infarto de corazón, miocardio o ventricular,

MATERIAL Y MÉTODOS

infarto de miocardio con elevación de ST y sin elevación del ST, oclusión coronaria, ruptura coronaria, ruptura cardiaca, de miocardio o ventrículo, trombosis coronaria, o cualquier afectación clasificable no especificada como angina o de una duración indicada de 8 semanas o menos.

EVENTOS CEREBRALES (ECe):

Accidente isquémico transitorio (AIT):

Clasificada como código CIE-10 como G45 excluyendo la amnesia global transitoria.

Accidente Vascular Cerebral (AVC):

Patología incluida dentro de código CIE-10 con los códigos del I61 al I64 además de I67 y I68 y sus correspondientes diagnósticos de CIE-9, excluyendo patología cerebral hemorrágica.

ANEURISMA AORTA ABDOMINAL SINTOMÁTICO (AAAS): diagnósticos incluidos como código CIE-10 I71 o CIE-9 441.

INTERVENCIÓN VASCULAR:

Cardiaca:

presencia o no en la historia clínica del código CIE-10 Z95.5.

Cerebral:

según la presencia o no en la historia clínica de códigos I72 según CIE10.

- MORTALIDAD

Obtención:

Información telefónica y posterior comprobación de los eventos por un equipo experto en los distintos sistemas de registro antes mencionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación: Desarrollo o no de desenlace final que se agrupó según su causa en:

- Vascular: Muerte secundaria a EC o ECe así como las complicaciones derivadas de éstos.
- No vascular: Todas aquellas muertes que no sean incluidas en mortalidad vascular.
- Global: La suma de la mortalidad de causas vasculares y no vasculares.

5.3. Variables secundarias

- SOCIODEMOGRÁFICAS

Obtención:

Mediante la entrevista personal que tras el reclutamiento se realizaba. Se registraron las diferentes variables del estudio entre las que se incluyen variables demográficas. En nuestro estudio hemos tenido en cuenta:

EDAD:

Categorías: agrupadas en franjas de 49-59 años, de 60 a 69 años y de 70 a 86 años.

SEXO:

Categorías: valor 0 a varones 1 a mujeres.

- FACTORES MODIFICABLES E INTERMEDIOS

Obtención:

Se obtienen tanto de la entrevista y la exploración física del paciente que se realizó tras el reclutamiento como de la historia clínica informatizada (e-cap) ya sea por la codificación de dichas variables o el uso de fármacos indicados para el tratamiento de las mismas. Para las variables relacionadas con resultados obtenidos de una analítica, se realizó una en el momento de la entrevista salvo en los casos en las

MATERIAL Y MÉTODOS

que se hubiera realizado alguna con los parámetros deseados en los 12 meses previos.

TABAQUISMO:

Categorías: Clasificados según la presencia o no de hábito tabáquico actual o anterior en:

- Fumador: Como cualquier persona que haya consumido diariamente durante el mes anterior cualquier cantidad de cigarrillos, incluso si fuera únicamente uno.
- Exfumador: Es aquel individuo que siendo previamente fumador se mantiene al menos 12 meses sin fumar.
- No-fumador: Es aquel individuo que nunca ha fumado al menos durante un mes de forma diaria.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA):

Categorías: Clasificados por la presencia o no de dicha patología según la existencia o no de la codificación de HTA en e-cap o el uso de fármacos antihipertensivos.

DIABETES MELLITUS (DM):

Categorías: Clasificados por la presencia o no de dicha patología según la existencia o no de la codificación de DM en e-cap o el uso de fármacos antidiabéticos.

DISLIPEMIA (DSPL):

Clasificados por la presencia o no de dicha patología según la existencia o no de la codificación de dislipemia en e-cap o el uso de fármacos hipolipemiantes.

OBESIDAD ABDOMINAL:

Categorías:

Clasificados según la presencia o no de dicha patología según la definición y criterios establecidos por la OMS que establece como límite un perímetro de cintura, ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres.

RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV):

Se valoró el riesgo según las diferentes tablas descritas anteriormente:

- Framingham (ver anexo)
- SCORE (ver anexo)
- REGICOR (ver anexo)

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.1. Control de calidad

Para la recogida de datos se diseñó un cuaderno de recogida de datos [Cuestionario ARTPER (ver anexo)], donde se registraron cada una de las variables de la anamnesis, exploración física, resultados analíticos e ITB. Se diseñó la base de datos y los cuestionarios. Un investigador del proyecto supervisó manualmente los datos introducidos en busca de algún error tipográfico. Se realizó un exhaustivo control de calidad de los datos.

6.2. Análisis estadístico

La descripción de los datos se realizó mediante tablas de frecuencias y porcentajes (datos categóricos), media y desviación estándar (datos continuos con una distribución relativamente normal), y mediana y rango intercuartílico (datos continuos con una distribución claramente no normal) [Tabla 1].

MATERIAL Y MÉTODOS

La asociación entre variables categóricas se testó mediante pruebas de chi-cuadrado, la asociación entre variables binarias y variables categóricas mediante pruebas de “t de Student” (o de Mann-Whitney para datos expresados con medianas), y la asociación entre variables continuas y variables categóricas con más de 3 categorías mediante análisis de la varianza (ANOVA) y Wilcoxon para datos expresados como medianas **[Tabla 1]**.

Para la incidencia de EV se excluyeron a todos los sujetos con eventos prevalentes (incluso si eran dudosos), y a los sujetos con eventos incidentes dudosos **[Imagen 6]**.

Se calculó la incidencia de EV, en global (morbimortalidad) y por subtipos [EC, ECe, Cirugía de Aneurisma Aorta Abdominal (CAAA), cirugía vascular, morbilidad vascular, mortalidad total, mortalidad vascular, mortalidad no vascular]. Los individuos de los que no se dispuso la causa de muerte, contribuyeron a la mortalidad, pero eran excluidos de los análisis para causas de muerte específicas. La tasa de incidencia de EV se calculó en eventos/100.000 personas-año, teniendo en cuenta solamente el primer evento incidente. Se reportó el intervalo de confianza (IC) al 95% (IC95%) de estas tasas **[Tabla 2a]**. El tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha de inclusión en el estudio ARTPER hasta la fecha del evento (un tiempo específico para cada evento) o final de seguimiento (si no sufre el evento).

Las tasas de incidencia se compararon entre los grupos de ITB normal, AP y CA mediante modelos de regresión de Cox crudos, ajustados por edad y sexo, y ajustado por FRV (edad, sexo, tabaquismo, obesidad, HTA, DSLP y DM), obteniendo las respectivas hazard ratios (HR) y sus IC 95%, así como los p-valores para testar $HR \neq 1$. En todos los casos se exploró la presencia de interacción entre las variables de ajuste y el grado de ITB respecto a la incidencia de los diversos eventos estudiados **[Tabla 2 b, c y d]**.

La supervivencia para los distintos eventos estudiados se graficó mediante curvas de Kaplan-Meier, separadas por los 3 tipos de ITB **[Gráficas 1 a 9]**.

Respecto a la incidencia de EV, se profundizó en el estudio de sujetos con AP, comparando los que eran asintomáticos versus no asintomáticos. Se compararon

MATERIAL Y MÉTODOS

las características de ambos grupos mediante test de Chi cuadrado, t de Student o Mann-Whitney, según se ha expresado anteriormente **[Tabla 3]**. Igualmente se calcularon las tasas de incidencia de los diferentes eventos, y se compararon mediante HR y sus IC 95% obtenidos mediante modelos de Cox, crudos y ajustados como anteriormente he expresado **[Tabla 4]**.

Finalmente, y de forma análoga, se compararon los sujetos con AP sintomática versus ITB normal, y a parte, los sujetos con AP asintomática versus ITB normal. También se obtuvo, en estos dos sets de datos, el HR para las diversas variables de ajuste **[Tablas 5a, b, c y 6a, b, c]**.

Para el análisis de eventos recurrentes, se excluyeron los sujetos que no tuvieron ningún EV confirmado (prevalente o incidente) o aquellos en que el primer evento fue mortal dada la imposibilidad de recurrir. Se dividieron los eventos en 3 tipos: cardíacos (IAM, ángor, intervención cardíaca, muerte cardíaca), cerebrales (AVC, AIT, intervención cerebral, muerte cerebral) y otros (AAAS, intervenciones vasculares no cardíacas ni cerebrales, muerte vascular no cardíaca ni cerebral). La muerte por causa no vascular o por causa desconocida no se consideró evento. A efectos del número de eventos, cualquier suceso de la misma etiología acaecido en una ventana temporal de 30 días, fue contabilizado como un solo evento, tomándose como fecha del mismo la del primero de ellos. Para los eventos prevalentes, dada la dificultad en recogerlos todos, y más aún de disponer de una fecha exacta de diagnóstico, solamente se tomó el último evento para cada tipo. Para los eventos mortales, se contabilizó el evento tanto en el apartado muerte como en la causa (cardíaca, cerebral u otra) **[Tabla 7]**.

Se cruzaron los eventos primarios (el primer evento disponible de cada tipo) versus el primer evento recurrente. Inicialmente se consideró a los eventos prevalentes ser considerados como primarios, para en posteriores análisis excluir a los eventos prevalentes, teniendo en cuenta que la calidad del dato debe ser inferior. Igualmente se tabularon los eventos recurrentes como evento “n” versus evento “n+1”. De esta forma, se incluyen todos los eventos posibles, incluso si un sujeto ha tenido más de 2 eventos. De nuevo, estos cruces se hicieron manteniendo y retirando a los eventos prevalentes **[Tabla 9 a, b, 10, 11 a, b y 12]**.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se repitió el análisis anterior excluyendo ya todos los eventos prevalentes y los sujetos con CA, para comparar la recurrencia según si el sujeto tuviera o no AP basal. En este caso se creó una variable binaria “Recurrencia” que indicaba si el sujeto había recurrido o no. Esta variable se comparó con la presencia de AP mediante test de Chi cuadrado, y regresión logística tomando “Recurrencia” como variable dependiente y AP como independiente, obteniendo su odds ratio (OR) e IC 95%, de forma cruda y ajustando por edad, sexo, HTA, DSLP, DM, tabaquismo y obesidad. **[Tabla 18]**.

El mismo análisis se repitió para la recurrencia de EC **[Tabla 21]** y ECe **[Tabla 24]**, considerando, respectivamente, cualquier otro tipo de evento como no evento.

Teniendo en cuenta que en el análisis anterior no se tuvo en cuenta ni el tiempo de seguimiento ni el número total de eventos por sujeto, se realizó un análisis de incidencia. Para realizar este análisis se excluyó a los sujetos con CA y no se consideraron los eventos prevalentes. Inicialmente se escogió un análisis de regresión de Poisson, con el número de eventos recurrentes incidentes totales por sujetos como variable dependiente, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento como el tiempo transcurrido entre el primer evento incidente y el fin del seguimiento. La variable número de eventos recurrentes se calculó como número de (eventos - 1). El modelo de Poisson mostró claros signos de sobredispersión mediante un test de bondad de ajuste. Por ello, se escogió finalmente un modelo de regresión binomial negativa para realizar este análisis **[Tabla 27]**.

La variable independiente principal para la regresión binomial negativa fue tener o no AP basal. Con ello se estimaron razones de tasas de incidencias (IRR) y sus IC 95%. Los modelos se estudiaron crudos o ajustados por edad, sexo, HTA, DM, tabaquismo y obesidad. Adicionalmente se incorporó la variable de ajuste “Evento prevalente” que indicaba si el paciente había tenido o no un evento antes de ser reclutado **[Tabla 28]**.

El mismo análisis se repitió para la recurrencia de EC **[Tabla 29, 30 a y b]** y ECe **[Tabla 31]**, considerando, respectivamente, cualquier otro tipo de evento como no evento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Finalmente, se estimaron modelos de riesgos proporcionales de regresión de Cox. De nuevo los sujetos con CA fueron excluidos y no se consideraron los eventos prevalentes. Solo las primeras recurrencias incidentes fueron consideradas. Aunque se podrían haber estudiado todas las recurrencias posibles, el bajo número de eventos (especialmente eventos acaecidos como tercer o posterior evento) hizo muy poco atractivo este análisis por inconsistente. Los modelos de Cox compararon a los individuos con y sin AP basal, obteniendo sus HR e IC 95%. De nuevo los modelos se analizaron crudos o ajustados por edad, sexo, hipertensión, diabetes, tabaquismo y obesidad, y adicionalmente por “Evento prevalente” **[Tabla 32 y 33]**.

El mismo análisis se repitió para la recurrencia de EC **[Tabla 34 a y b]** y cerebrales **[tabla 35 a y b]**, considerando, respectivamente, cualquier otro tipo de evento como no evento.

Para los modelos estudiados se comprobaron las asunciones de los modelos escogidos, y se comprobó la bondad de ajuste, tanto gráfica como numéricamente.

En todos los casos las pruebas son bilaterales y el nivel de significación del 5%. Se empleó el paquete estadístico Stata 15.1 para analizar los datos.

VI. RESULTADOS

1. INCIDENCIA DE EVENTOS VASCULARES (EV)

1.1. Participación para el estudio de incidencia

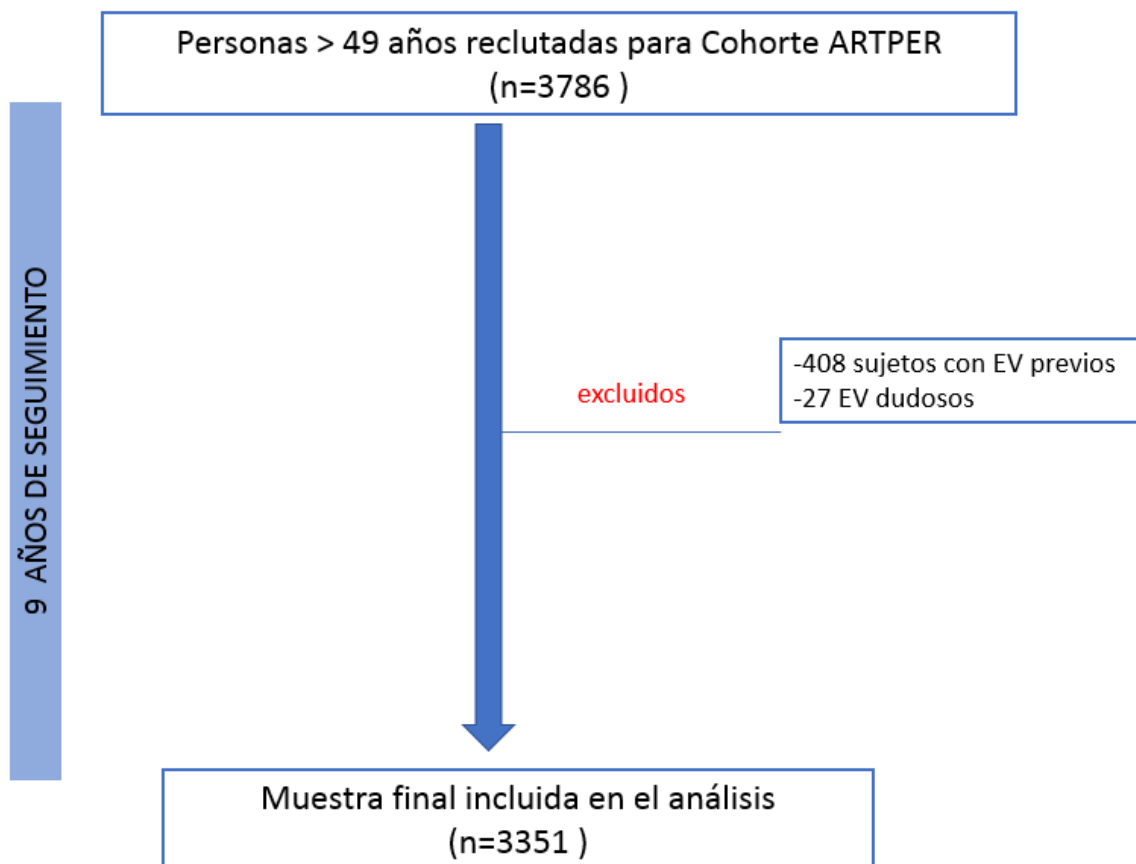
El estudio se realizó en 24 centros de Atención Primaria del Barcelonès-Nord i Maresme y Barcelona ciudad.

De los 3.786 sujetos reclutados al inicio del estudio, se incluyeron finalmente 3.351 sujetos para el análisis. Se excluyeron 435 personas por presentar EV previos al reclutamiento o bien eventos dudosos (**Imagen 6**).

La inclusión en el estudio se realizó desde septiembre del 2006 hasta junio del 2008.

El seguimiento se realizó desde el momento de inclusión del sujeto en el estudio hasta producirse el evento de interés. Se han recogido datos hasta el 18/02/2017.

Imagen 6: Diagrama de flujo de la población de incidencia



Fuente: Elaboración propia

1.2. Características basales de la cohorte ARTPER

En la **tabla 1** observamos las características basales de los 3.351 sujetos estudiados, agrupados según ITB. De los 3.351 individuos incluidos, 202 presentaban AP y 205 CA.

Los sujetos con AP (70 ± 10 años) eran mayores que los participantes con CA (66 ± 9 años) y que los sujetos sanos (64 ± 8 años).

Los varones presentaron mayor prevalencia de AP y CA que las mujeres.

Los sujetos con AP presentaron mayor prevalencia de FRV que los sujetos sanos, a excepción de las cifras de colesterol total, de la obesidad general y abdominal en hombres.

Al comparar sujetos con AP respecto a personas con CA, observamos que este último grupo presenta mayor prevalencia de obesidad general y abdominal.

1.3. Incidencia de EV según ITB

La **tabla 2a** nos muestra la incidencia de EV en función del ITB por cada 100.000 personas/año.

La incidencia de morbimortalidad global es de 2.009 eventos por cada 100.000 personas/año. La incidencia de eventos en sujetos con AP se incrementa hasta los 6.840 eventos por 100.000 personas/año, mientras que en sujetos con CA es de 2.614 por 100.000 personas/año.

Los sujetos con AP son los que presentan mayor incidencia de morbilidad, mortalidad y morbimortalidad, Además presentan casi 5 veces más de EC que las personas sanas y las personas con CA.

Tabla 1: Características basales de los sujetos de estudio según ITB

	Total		ITB normal (1.00-1.39)		AP: ITB<0.9		CA: ITB≥1.4		p valor		
	n = 3351		n = 2944		n = 202		n = 205		normal vs AP	normal vs CA	AP vs CA
Edad (años)	64	±9	64	±8	70	±10	66	±9	0,000	0,000	0,000
Mujeres, n (%)	1887	(56%)	1716	(58%)	91	(45%)	80	(39%)	0,000	0,000	0,218
Obesidad general *, n (%)											
Hombres	475	(32%)	391	(32%)	32	(29%)	52	(42%)	0,510	0,027	0,041
Mujeres	770	(41%)	679	(40%)	43	(47%)	48	(60%)	0,149	0,000	0,096
Obesidad abdominal **, n (%)											
Hombres	676	(46%)	551	(45%)	54	(49%)	71	(57%)	0,480	0,010	0,187
Mujeres	1361	(73%)	1222	(72%)	72	(79%)	67	(85%)	0,129	0,011	0,338
Fumador (actual o anteriormente), n (%)	1434	(43%)	1217	(41%)	116	(57%)	101	(49%)	0,000	0,026	0,099
ITB (mínimo de las 2 piernas)	1,09	±0,15	1,09	±0,10	0,76	±0,13	1,36	±0,19	0,000	0,000	0,000
Diagnósticos (historia clínica), n (%)											
Hipertensión	1467	(44%)	1232	(42%)	127	(63%)	108	(53%)	0,000	0,002	0,037
Hipercolesterolemia	1510	(45%)	1300	(44%)	112	(55%)	98	(48%)	0,002	0,310	0,123
Diabetes	499	(15%)	389	(13%)	61	(30%)	49	(24%)	0,000	0,000	0,153
Análisis sanguíneo											
Colesterol total (mg/dl)	218	±38	219	±38	215	±43	209	±41	0,166	0,000	0,155
Colesterol HDL (mg/dl)	56	±15	57	±14	54	±15	52	±14	0,004	0,000	0,287
Colesterol LDL (mg/dl)	137	±33	138	±33	133	±36	131	±36	0,066	0,007	0,568
Tratamientos (historia clínica) , n (%)											
Antihipertensivos	1296	(39%)	1082	(37%)	115	(57%)	99	(48%)	0,000	0,001	0,081
Antiagregantes/anticoagulantes	328	(10%)	238	(8%)	53	(26%)	37	(18%)	0,000	0,000	0,047
Hipolipemiantes	897	(27%)	760	(26%)	75	(37%)	62	(30%)	0,000	0,163	0,142
Hipoglicemiantes	387	(12%)	292	(10%)	55	(27%)	40	(20%)	0,000	0,000	0,066
Riesgo cardiovascular											
Framingham***	15	±10	14	±9	21	±13	18	±12	0,000	0,000	0,020
REGICOR***	5,9	±3,8	5,7	±3,6	8,3	±5,3	7,0	±4,6	0,000	0,000	0,021
SCORE***	3,0	±3,3	2,9	±3,1	5,1	±5,6	3,8	±3,7	0,000	0,004	0,087

* Definida como índice de masa corporal ≥30 Kg/m²

** Definida como circunferencia de cintura ≥102cm (hombres) o ≥88cm (mujeres)

*** Framingham y REGICOR calculado solamente en menores de 75 años y SCORE en menores de 66.

Valores perdidos: obesidad general (4), obesidad abdominal (24), colesterol total (26), colesterol LDL (31), Framingham/REGICOR (25), SCORE (21).

Resultados expresados como media ± desviación estándar, a no ser que se especifique de otra forma.

RESULTADOS

En la **tabla 2b** se puede observar el riesgo crudo de presentar EV en función del ITB.

Las personas con AP presentan una elevada morbilidad, mortalidad y morbimortalidad respecto a los sujetos sanos y a los sujetos con CA. Además, los arteriópatas triplican el riesgo de ECe, prácticamente quintuplican el riesgo de EC y presentan 7 veces más mortalidad vascular que las personas sanas.

Las personas con CA también tienen mayor riesgo de eventos que las personas sanas y multiplican por 2,6 el riesgo de presentar ECe.

Tras ajustar por edad y sexo [**tabla 2c**] observamos que los sujetos con AP continúan presentando un riesgo superior (entre 2 y 4 veces) para todos los eventos descritos respecto a los sujetos sanos, aunque de menor magnitud.

Al comparar los sujetos con CA con los sujetos con ITB normal y ajustar por edad y sexo, observamos que los primeros presentan doble riesgo de presentar ECe.

En el grupo de AP vs CA encontramos mayor riesgo para en EC, cirugía vascular, morbilidad vascular, mortalidad total y no vascular y morbimortalidad global.

En la **tabla 2d**, tras ajustar por los diversos FRV seguimos observando mayor riesgo de eventos en sujetos con AP respecto a sujetos sanos, pero con una menor magnitud.

Los sujetos con CA siguen presentando mayor riesgo de ECe respecto a los sanos (no estadísticamente significativo).

Al comparar sujetos con AP respecto a CA observamos mayor riesgo de todos los EV en el grupo AP a excepción de ECe.

Tabla 2a: Incidencia de primeros EV en función de ITB

	Total				ITB normal (1.00-1.39)				AP: ITB<0.9				CA: ITB≥1.4			
	n = 3351				n = 2944				n = 202				n = 205			
	n	casos	Incidencia	IC95%	n	casos	Incidencia	IC95%	n	casos	Incidencia	IC95%	n	casos	Incidencia	IC95%
Eventos coronarios	147	513	433	603	109	429	352	517	30	2007	1354	2865	8	457	198	901
Eventos cerebrales	104	360	294	436	76	296	234	371	15	962	539	1587	13	764	407	1307
CAAA	14	48	26	81	10	39	19	71	4	251	68	643	0	0	-	-
Cirugía vascular	95	330	267	403	67	262	203	333	23	1531	971	2298	5	285	93	665
Morbilidad cardiovascular	273	967	856	1089	202	804	697	923	49	3491	2583	4616	22	1307	819	1979
Mortalidad total *	368	1259	1133	1394	275	1064	942	1197	65	4029	3109	5135	28	1584	1053	2289
Mortalidad vascular	81	277	220	344	50	193	144	255	23	1426	904	2139	8	453	195	892
Mortalidad no vascular	247	845	743	957	195	754	652	868	35	2169	1511	3017	17	962	560	1540
Morbimortalidad	567	2009	1847	2182	427	1699	1542	1868	96	6840	5540	8353	44	2614	1899	3509

Incidencia expresada por 100.000 personas/año

* En 40 individuos no se dispone de la causa de muerte.

Tabla 2b: Análisis de primeros EV en función de ITB

	AP vs Normal				CA vs Normal				AP vs CA			
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p			
Enfermedad coronaria	4,63	3,09	6,94	0,000	1,07	0,52	2,18	0,862	4,34	1,99	9,47	0,000
Enfermedad cerebrovascular	3,30	1,89	5,74	0,000	2,60	1,44	4,68	0,001	1,23	0,59	2,59	0,585
CAAA	6,37	2,00	20,32	0,002	-	-	-	-	-	-	-	-
Cirugía vascular	5,79	3,60	9,30	0,000	1,08	0,44	2,69	0,861	5,30	2,01	13,95	0,001
Morbilidad cardiovascular	4,34	3,17	5,93	0,000	1,63	1,05	2,53	0,029	2,61	1,57	4,31	0,000
Mortalidad total	3,85	2,94	5,04	0,000	1,50	1,02	2,21	0,041	2,54	1,63	3,96	0,000
Mortalidad vascular	7,45	4,55	12,21	0,000	2,36	1,12	4,98	0,024	3,14	1,40	7,02	0,005
Mortalidad no vascular	2,91	2,03	4,17	0,000	1,28	0,78	2,10	0,327	2,23	1,25	3,99	0,007
Morbimortalidad	4,10	3,28	5,12	0,000	1,55	1,14	2,12	0,005	2,61	1,82	3,73	0,000

Tabla 2c: Análisis de primeros EV en función del ITB ajustado por edad y sexo.

	AP vs Normal				CA vs Normal				AP vs CA			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
Eventos coronarios	3,23	2,12	4,92	0,000	0,81	0,39	1,66	0,562	3,69	1,67	8,13	0,001
Eventos cerebrales	2,02	1,14	3,57	0,016	1,96	1,08	3,55	0,027	1,06	0,50	2,26	0,882
CAAA	3,33	1,00	11,14	0,050	-	-	-	-	-	-	-	-
Cirugía vascular	4,34	2,65	7,09	0,000	0,79	0,32	1,96	0,609	5,34	2,01	14,17	0,001
Morbilidad cardiovascular	2,88	2,09	3,98	0,000	1,21	0,78	1,89	0,398	2,34	1,40	3,92	0,001
Mortalidad total	2,03	1,53	2,67	0,000	1,02	0,69	1,51	0,930	1,88	1,20	2,95	0,006
Mortalidad vascular	3,51	2,10	5,87	0,000	1,54	0,73	3,28	0,259	2,04	0,90	4,60	0,086
Mortalidad no vascular	1,60	1,11	2,32	0,012	0,89	0,54	1,46	0,634	1,83	1,02	3,30	0,044
Morbimortalidad	2,45	1,95	3,07	0,000	1,11	0,81	1,52	0,515	2,16	1,50	3,11	0,000

Tabla 2d: Análisis de primeros EV en función del ITB ajustado por FRV.

	AP vs Normal				CA vs Normal				AP vs CA			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
Eventos coronarios	2,64	1,72	4,07	0,000	0,71	0,34	1,47	0,354	3,93	1,73	8,93	0,001
Eventos cerebrales	1,75	0,98	3,12	0,059	1,77	0,98	3,22	0,060	0,91	0,41	2,00	0,816
CAAA	3,20	0,95	10,79	0,061	-	-	-	-	-	-	-	-
Cirugía vascular	3,61	2,17	6,01	0,000	0,73	0,29	1,83	0,507	4,79	1,75	13,15	0,002
Morbilidad cardiovascular	2,37	1,70	3,31	0,000	1,11	0,71	1,73	0,656	2,12	1,24	3,63	0,006
Mortalidad total	1,81	1,37	2,41	0,000	1,02	0,69	1,51	0,931	1,77	1,12	2,79	0,015
Mortalidad vascular	3,12	1,85	5,27	0,000	1,48	0,70	3,16	0,306	2,21	0,96	5,07	0,063
Mortalidad no vascular	1,42	0,98	2,07	0,066	0,89	0,54	1,47	0,658	1,62	0,89	2,96	0,116
Morbimortalidad	2,11	1,67	2,66	0,000	1,07	0,78	1,47	0,656	2,01	1,38	2,93	0,000

* Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes.

Se pierden 209 sujetos debido a valores faltantes en variables de ajuste.

1.4. Curvas de Kaplan Meier según ITB

MORBILIDAD:

En las **gráficas 1- 4** se muestran las curvas de supervivencia durante los 9 años según el ITB para los diferentes EV, excepto para mortalidad.

Podemos observar como la pendiente de los sujetos con AP es en todos los eventos de mayor magnitud negativa, y las curvas se separan más rápidamente en el caso de EC y cirugía vascular.

En el caso de los EC, el descenso de los sujetos libres de éstos en el grupo de AP se manifiesta ya a partir de los dos años, mientras los sujetos de los grupos CA y sanos presentan una tendencia prácticamente constante. La curva de supervivencia de cirugía vascular en el grupo de sujetos de AP tiene una pendiente negativa desde el primer año para estabilizarse a los cuatro años de seguimiento. Sin embargo, los grupos con CA y sanos presentan una tendencia prácticamente constante y mínimamente negativa.

En el caso de los ECV los sujetos con AP y CA presentan prácticamente la misma pendiente, mientras que en los sujetos sanos la pendiente es menos negativa.

De todos los eventos estudiados, los EC son los que presentan una pendiente de mayor magnitud.

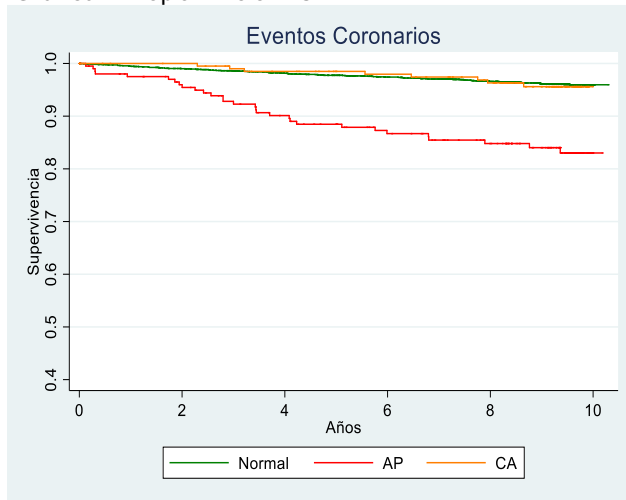
MORBILIDAD AGRUPADA ECV:

La **gráfica 5** muestra como los sujetos con AP presentan una mayor incidencia de eventos que los grupos de sanos y calcificados. Ello es más evidente en los primeros 4 años (2/3 de los eventos) mientras que un tercio de ellos ocurre en la segunda mitad del seguimiento. Es a partir de los 3 años de seguimiento donde podemos observar un aumento en la incidencia de EC en el grupo CA. Por el contrario, a los 9 años de seguimiento el grupo de sujetos sanos tiene más del 90% de los sujetos sin presentar ninguno de los eventos estudiados, mientras que en el grupo de CA es ligeramente inferior al 90%. El grupo de sujetos con AP presenta una incidencia de cualquier EV entorno al 30% a los 9 años.

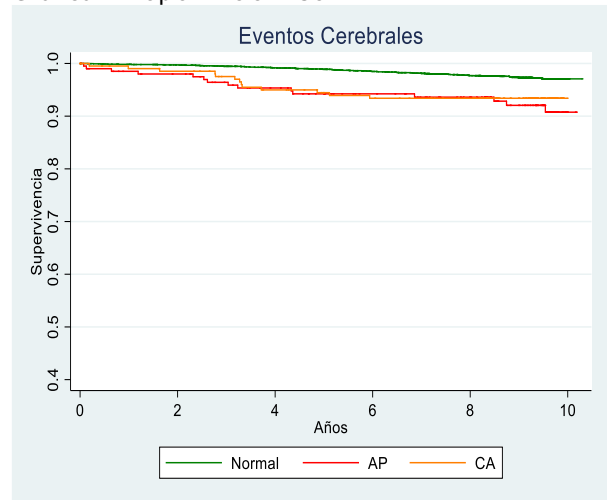
RESULTADOS

Gráficas 1-4: Supervivencia para diferentes eventos según ITB.

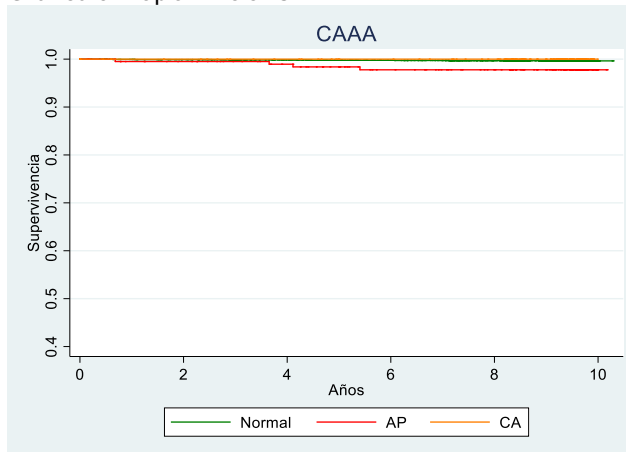
Gráfica 1: Kaplan-Meier EC



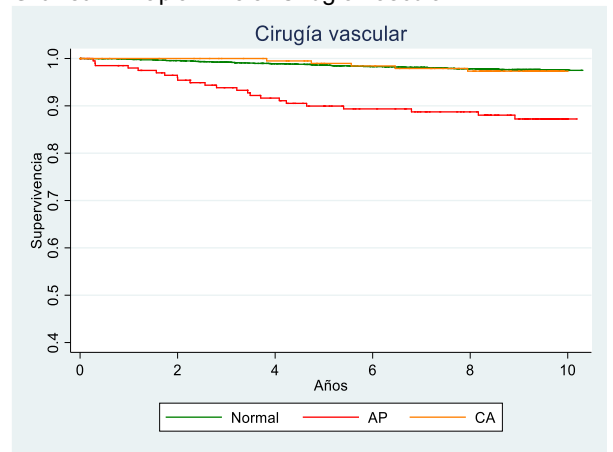
Gráfica 2: Kaplan-Meier ECe



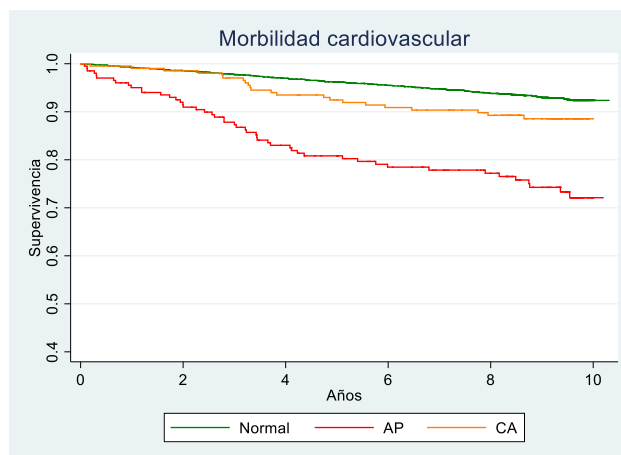
Gráfica 3: Kaplan-Meier CAAA



Gráfica 4: Kaplan-Meier Cirugía vascular



Gráfica 5: Kaplan-Meier Morbilidad vascular



RESULTADOS

MORTALIDAD:

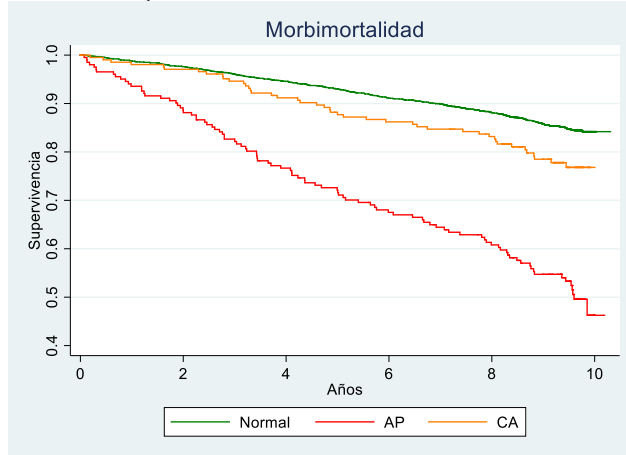
En las **gráficas 6-9** se compara la mortalidad vascular y no vascular de los tres grupos de estudio. A pesar de la diferencia entre las magnitudes, la mortalidad vascular y no vascular es proporcional para cada uno de los grupos, es decir, que el grupo de sujetos con AP es el más afectado respecto a los otros dos. La mortalidad en los grupos de sujetos con CA y sanos es prácticamente idéntica, aunque levemente superior para el grupo CA en ambos casos, por lo que, al analizar la mortalidad total, independientemente de la etiología, vemos un aumento en la magnitud de la diferencia de mortalidad entre los grupos CA y sanos, y mucho mayor para el grupo AP.

El análisis de la gráfica de morbimortalidad nos muestra una afectación de más del 40% en el grupo AP, mientras que en los dos otros grupos la presencia de eventos es aproximadamente del 20% (15-20% aproximadamente) a los 9 años de seguimiento.

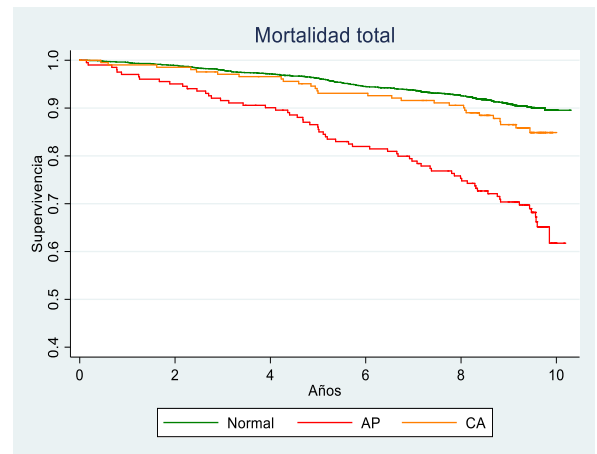
RESULTADOS

Gráficas 6-9: Supervivencia para la morbimortalidad global y la mortalidad global y por causas según ITB.

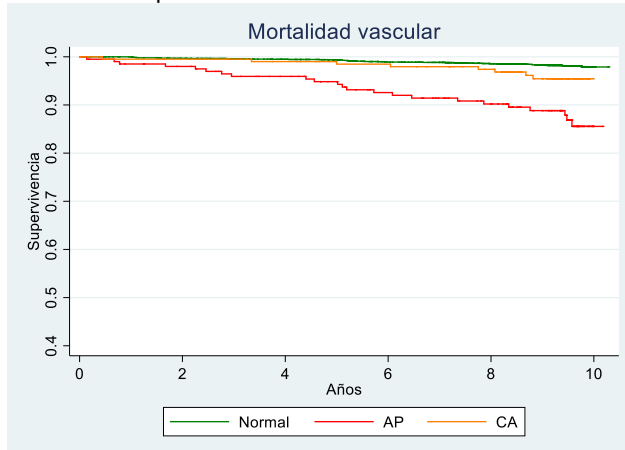
Gráfica 6: Kaplan-Meier Morbimortalidad



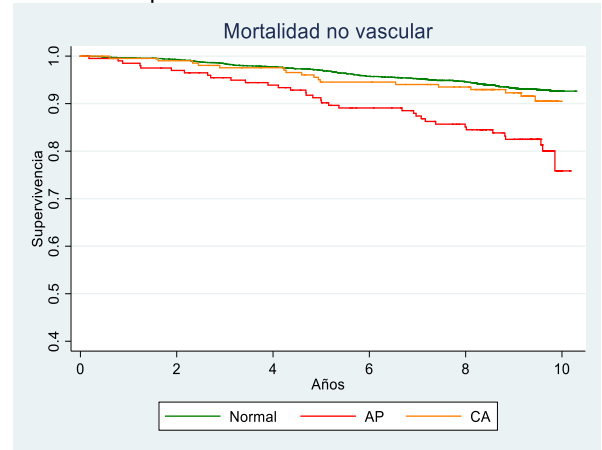
Gráfica 7: Kaplan-Meier Mortalidad total



Gráfica 8: Kaplan-Meier Mortalidad vascular



Gráfica 9: Kaplan-Meier Mortalidad no vascular



RESULTADOS

1.5. Características basales de los sujetos con AP según la presencia o no de sintomatología.

Las características basales [tabla 3] de estos dos grupos son similares para casi todas las variables estudiadas a excepción del sexo, el tabaquismo y el RCV utilizando las tablas Framingham y REGICOR.

Destaca un claro predominio de hombres (77%) y de fumadores (75%) en el grupo de AP sintomática.

Tabla 3: Características basales de sujetos con AP según la presencia de síntomas

	AP asintomática		AP sintomática		p
	n = 140		n = 60		
Edad (años)	70	±10	71	±9	0,617
Mujeres, n (%)	76	±1	14	±0	0,000
Obesidad general *, n (%)					
Hombres	18	(28%)	13	(28%)	0,988
Mujeres	35	(46%)	7	(50%)	0,786
Obesidad abdominal **, n (%)					
Hombres	33	(52%)	20	(43%)	0,403
Mujeres	62	(82%)	9	(64%)	0,145
Fumador (actual o anteriormente), n (%)	70	±1	45	±1	0,001
ITB (mínimo de las 2 piernas)	1	±0	1	±0	0,001
Diagnósticos (historia clínica), n (%)					
Hipertensión	87	(62%)	40	(67%)	0,543
Hipercolesterolemia	81	(58%)	31	(52%)	0,419
Diabetes	41	(29%)	20	(33%)	0,569
Análisis sanguíneo					
Colesterol total (mg/dl)	218	±46	209	±37	0,177
Colesterol HDL (mg/dl)	54	±15	53	±13	0,527
Colesterol LDL (mg/dl)	134	±39	130	±31	0,507
Tratamientos (historia clínica) , n (%)					
Antihipertensivos	79	(56%)	36	(60%)	0,640
Antiagregantes/anticoagulantes	32	(23%)	21	(35%)	0,075
Hipolipemiantes	52	(37%)	23	(38%)	0,873
Hipoglicemiantes	37	(26%)	18	(30%)	0,604
Riesgo cardiovascular					
Framingham***	19	±12	25	±15	0,023
REGICOR***	7,7	±4,5	9,9	±6,7	0,032
SCORE***	5,1	±6,3	5,2	±3,4	0,949

En 2 individuos se desconoce si su AP era sintomática o asintomática. No hay valores perdidos en el resto de variables.

* Definida como índice de masa corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$

** Definida como circunferencia de cintura $\geq 102 \text{ cm}$ (hombres) o $\geq 88 \text{ cm}$ (mujeres)

*** Framingham y REGICOR calculado solamente en menores de 75 años y SCORE en menores de 66.

Resultados expresados como media \pm desviación estándar, a no ser que se especifique de otra forma.

1.6. Incidencia de primeros EV y los FR en sujetos con AP según la presencia o no de síntomas

La incidencia de morbimortalidad global en sujetos con AP asintomática fue de 6.441 por 100.000 personas/año, mientras que en personas con AP sintomática fue de 7.860 por 100.000 personas/año.

En la **tabla 4a** podemos observar que los sujetos con AP sintomática tienen mayor incidencia de eventos en general, a excepción de EC y mortalidad no vascular que es más elevada las personas asintomáticas.

En la **tabla 4b** mostramos el análisis crudo, ajustado por edad y sexo y ajustado por los diferentes FRV estudiados. Podemos observar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la aparición de EV entre sujetos con AP sintomática respecto a sujetos con AP asintomática ni en el análisis crudo ni en el ajustado.

En el análisis multivariante de la **tabla 5a** se muestra que la edad, la HTA y la DM son FRV para presentar EC, mientras que el sexo femenino sería un factor protector para la misma.

En cuanto a la presentación de ECe son FRV la edad y la DM2 al igual que en la EC, pero aparece la obesidad como FRV.

Destacaremos que la AP sintomática multiplica por 3 el riesgo de cirugía vascular y por 7 el riesgo de presentar un CAAA, mientras que el sexo femenino es un factor protector para ambas entidades

Tabla 4a: Incidencia de primeros EV en sujetos con AP sintomática y asintomática.

	AP sintomática				AP asintomática			
	n = 60				n = 140			
	n casos	Incidencia	IC95%		n casos	Incidencia	IC95%	
Eventos coronarios	7	1533	616	3159	23	2248	1425	3374
Eventos cerebrales	5	1106	359	2582	10	916	439	1685
CAAA	3	644	133	1883	1	90	2	501
Cirugía vascular	9	2063	943	3916	14	1333	729	2236
Morbilidad cardiovascular	18	4564	2705	7213	31	3120	2120	4428
Mortalidad total *	21	4383	2713	6700	43	3844	2782	5177
Mortalidad vascular	9	1878	859	3566	13	1162	619	1987
Mortalidad no vascular	8	1670	721	3290	27	2413	1590	3511
Morbimortalidad	31	7860	5341	11157	64	6441	4960	8224

Incidencia expresada por 100.000 personas/año.

En 2 individuos se desconoce si su AP era sintomática o asintomática.

* En 7 individuos no se dispone de la causa de muerte.

Tabla 4b: Primeros EV en sujetos con AP sintomática y asintomática.

	Crudo			Ajustado por edad y sexo			Ajustado**					
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p			
Eventos coronarios	0,69	0,29	1,60	0,381	0,56	0,23	1,35	0,197	0,54	0,22	1,33	0,183
Eventos cerebrales	1,22	0,42	3,57	0,720	0,94	0,30	2,88	0,909	0,85	0,27	2,67	0,783
CAAA	6,98	0,73	67,09	0,093	3,56	0,36	34,72	0,275	16,8	0,60	469	0,097
Cirugía vascular	1,51	0,65	3,48	0,338	1,05	0,44	2,50	0,912	1,06	0,44	2,55	0,903
Morbilidad cardiovascular	1,43	0,80	2,56	0,227	1,10	0,60	2,01	0,767	1,12	0,60	2,09	0,715
Mortalidad total *	1,20	0,71	2,03	0,495	0,90	0,52	1,57	0,714	0,89	0,50	1,58	0,694
Mortalidad vascular	1,73	0,74	4,07	0,207	1,71	0,69	4,24	0,246	2,16	0,78	5,99	0,138
Mortalidad no vascular	0,72	0,33	1,60	0,422	0,47	0,21	1,06	0,067	0,45	0,20	1,02	0,056
Morbimortalidad	1,24	0,81	1,90	0,329	0,95	0,61	1,48	0,818	0,94	0,59	1,49	0,781

HR de padecer el evento comparando sintomáticos vs asintomáticos.

* En 7 individuos no se dispone de la causa de muerte.

** Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes.

Tabla 5a: Primeros EV en sujetos con AP sintomática y otros FRV

	Eventos coronarios				Eventos Cerebrales				Cirugía vascular				CAA			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
AP sintomática	1,48	0,67	3,28	0,329	1,61	0,63	4,14	0,319	3,43	1,64	7,20	0,001	7,40	1,95	28,1	0,003
Edad (x año)	1,04	1,02	1,07	0,000	1,07	1,04	1,10	0,000	1,02	0,99	1,05	0,115	1,12	1,05	1,20	0,001
Sexo femenino	0,52	0,31	0,88	0,014	0,57	0,31	1,06	0,077	0,25	0,12	0,49	0,000	0,60	0,11	3,35	0,559
Alguna vez fumador	1,58	0,95	2,63	0,075	1,24	0,68	2,28	0,483	1,38	0,75	2,54	0,295	4,17	0,73	23,7	0,107
Sobrepeso*	0,98	0,54	1,75	0,936	1,86	0,78	4,42	0,160	0,74	0,39	1,39	0,352	0,52	0,14	1,86	0,314
Obesidad*	1,30	0,72	2,35	0,383	2,34	0,97	5,60	0,057	0,87	0,45	1,68	0,671	0,35	0,08	1,60	0,175
Hipertensión	1,50	1,00	2,24	0,048	1,48	0,91	2,40	0,112	1,48	0,90	2,43	0,120	1,64	0,50	5,34	0,414
Hipercolesterolemia	1,23	0,84	1,78	0,282	1,10	0,70	1,73	0,668	1,11	0,70	1,76	0,648	1,94	0,63	5,94	0,245
Diabetes	2,03	1,35	3,07	0,001	1,86	1,13	3,06	0,014	1,55	0,90	2,65	0,113	0,00	-	-	1,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre si.

* Categoría de referencia: normopeso

4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

RESULTADOS

En la **tabla 5b** presentamos una comparativa entre morbilidad vascular y morbimortalidad, observando que todos los FRV aumentan la morbimortalidad vascular, a excepción del sobrepeso, obesidad e hipercolesterolemia. Sucede lo mismo en cuanto a la morbimortalidad a excepción de la obesidad y la hipercolesterolemia.

La **tabla 5c** muestra una comparativa de las HR en relación a la mortalidad. La presencia de AP sintomática tiene un mayor riesgo de mortalidad vascular y total, pero no hay diferencias en la mortalidad no vascular respecto a individuos sanos. La mortalidad tiene una relación estadísticamente significativa para todas las variables salvo hipertensión e hipercolesterolemia.

Si desglosamos la mortalidad según etiología vascular o no, observamos como la mortalidad vascular presenta como FR la presencia de AP sintomática multiplicándolo por más de 3 veces, mientras la edad genera un aumento del riesgo significativo, pero de menor magnitud. Por otro lado, la mortalidad no vascular se asocia con la edad y la DM, con el hecho de que ser mujer o presencia de sobrepeso u obesidad son factores protectores.

La **tabla 6a**, nos muestran los resultados del análisis multivariante para primeros eventos.

Los principales FRV que se asocian a la aparición de EC son: AP asintomática, edad, tabaquismo y DM. La AP asintomática triplica el riesgo y el tabaquismo y la DM duplican dicho riesgo.

La edad y la HTA son los FRV que se asocian a la aparición de ECe.

La AP asintomática y la DM se asocian a la aparición de cirugía vascular, siendo el sexo femenino un factor protector para la misma.

En cuanto a la aparición de CAAA solo la edad sería un FRV para la misma.

Tabla 5b: Morbilidad en sujetos con AP sintomática y otros FRV

	Morbilidad cardiovascular				Morbimortalidad			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
AP sintomática	2,33	1,40	3,87	0,001	1,88	1,28	2,75	0,001
Edad (x año)	1,06	1,04	1,07	0,000	1,08	1,07	1,09	0,000
Sexo femenino	0,52	0,35	0,75	0,001	0,54	0,41	0,70	0,000
Alguna vez fumador	1,60	1,10	2,32	0,013	1,53	1,18	1,98	0,001
Sobrepeso*	0,90	0,60	1,36	0,629	0,70	0,54	0,90	0,006
Obesidad*	1,18	0,78	1,79	0,436	0,83	0,63	1,08	0,164
Hipertensión	1,52	1,13	2,04	0,005	1,29	1,05	1,57	0,014
Hipercolesterolemia	1,23	0,94	1,61	0,136	1,00	0,83	1,21	0,993
Diabetes	1,62	1,19	2,22	0,002	1,64	1,32	2,04	0,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre sí.

* Categoría de referencia: normopeso

4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

Tabla 5c: Mortalidad en sujetos con AP sintomática y otros FRV.

	Mortalidad vascular				Mortalidad no vascular				Mortalidad total			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
AP sintomática	3,51	1,63	7,56	0,001	0,85	0,41	1,75	0,659	1,55	0,98	2,47	0,061
Edad (x año)	1,13	1,09	1,17	0,000	1,10	1,08	1,12	0,000	1,11	1,09	1,12	0,000
Sexo femenino	0,66	0,31	1,43	0,292	0,51	0,34	0,75	0,001	0,57	0,41	0,79	0,001
Alguna vez fumador	1,21	0,57	2,56	0,622	1,33	0,91	1,94	0,137	1,42	1,03	1,96	0,032
Sobrepeso*	1,07	0,46	2,48	0,879	0,49	0,35	0,70	0,000	0,60	0,45	0,81	0,001
Obesidad*	1,50	0,64	3,50	0,353	0,49	0,34	0,71	0,000	0,61	0,44	0,84	0,002
Hipertensión	1,23	0,70	2,17	0,476	1,09	0,81	1,46	0,569	1,12	0,87	1,43	0,380
Hipercolesterolemia	1,19	0,70	2,02	0,512	0,83	0,62	1,10	0,192	0,88	0,69	1,11	0,286
Diabetes	1,69	0,95	3,02	0,077	1,81	1,31	2,51	0,000	1,72	1,32	2,26	0,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre sí.

* Categoría de referencia: normopeso

4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

Tabla 6a: Primeros EV en sujetos con AP asintomática y otros FRV.

	Eventos coronarios				Eventos Cerebrales				Cirugía vascular				CAAA			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
AP asintomática	3,37	2,11	5,39	0,000	1,85	0,94	3,64	0,076	3,71	2,03	6,78	0,000	1,04	0,13	8,60	0,971
Edad (x año)	1,04	1,02	1,07	0,000	1,08	1,05	1,11	0,000	1,02	0,99	1,05	0,172	1,10	1,02	1,18	0,009
Sexo femenino	0,59	0,36	0,96	0,034	0,56	0,31	1,02	0,058	0,28	0,15	0,54	0,000	0,53	0,09	3,13	0,480
Alguna vez fumador	1,77	1,10	2,87	0,020	1,32	0,73	2,40	0,356	1,49	0,82	2,72	0,187	3,44	0,57	20,67	0,177
Sobrepeso*	1,44	0,81	2,56	0,209	1,60	0,74	3,43	0,229	1,35	0,69	2,64	0,389	0,41	0,11	1,56	0,191
Obesidad*	1,52	0,84	2,74	0,164	1,80	0,83	3,93	0,137	1,09	0,53	2,25	0,813	0,22	0,04	1,23	0,084
Hipertensión	1,42	0,97	2,09	0,068	1,61	1,01	2,59	0,047	1,40	0,87	2,27	0,166	2,30	0,63	8,39	0,208
Hipercolesterolemia	1,12	0,79	1,59	0,523	1,19	0,77	1,83	0,436	1,14	0,73	1,77	0,577	2,67	0,77	9,32	0,122
Diabetes	2,30	1,58	3,35	0,000	1,54	0,94	2,51	0,086	2,06	1,26	3,37	0,004	0,00	-	-	1,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre si.

* Categoría de referencia: normopeso

4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

RESULTADOS

La **tabla 6b** nos muestra el análisis multivariante de morbilidad y morbimortalidad. Son FRV para morbilidad vascular la AP asintomática, edad, tabaquismo, HTA y DM. Mientras que AP sintomática, edad, tabaquismo, HTA y DM se asocian a la morbimortalidad.

El sexo femenino es un factor protector tanto para morbilidad como para morbimortalidad en sujetos con AP asintomática.

Por otro lado, en la **tabla 6c**, observamos que la AP asintomática, edad y DM son FRV para mortalidad vascular, no vascular y total, mientras que el sexo femenino es un FRV protector para todos los grupos de mortalidad.

Tabla 6b: Morbilidad en sujetos con AP asintomática y otros FRV.

	Morbilidad cardiovascular				Morbimortalidad			
	HR	IC95%	p		HR	IC95%	p	
AP asintomática	2,40	1,62	3,54	0,000	2,22	1,69	2,91	0,000
Edad (x año)	1,06	1,04	1,07	0,000	1,08	1,07	1,10	0,000
Sexo femenino	0,54	0,37	0,78	0,001	0,55	0,43	0,71	0,000
Alguna vez fumador	1,71	1,19	2,45	0,004	1,56	1,22	2,00	0,000
Sobrepeso*	1,14	0,76	1,71	0,526	0,86	0,67	1,10	0,232
Obesidad*	1,23	0,81	1,87	0,333	0,94	0,72	1,22	0,642
Hipertensión	1,59	1,19	2,11	0,002	1,27	1,05	1,54	0,015
Hipercolesterolemia	1,22	0,94	1,59	0,133	1,02	0,85	1,22	0,858
Diabetes	1,79	1,34	2,40	0,000	1,71	1,39	2,11	0,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre si.

* Categoría de referencia: normopeso

4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

Tabla 6c: Mortalidad en sujetos con AP asintomática y otros FRV.

	Mortalidad vascular				Mortalidad no vascular				Mortalidad total			
	HR	IC95%		p	HR	IC95%		p	HR	IC95%		p
AP asintomática	2,78	1,47	5,26	0,002	1,80	1,19	2,72	0,006	1,96	1,41	2,73	0,000
Edad (x año)	1,15	1,11	1,19	0,000	1,10	1,08	1,12	0,000	1,11	1,10	1,13	0,000
Sexo femenino	0,80	0,37	1,71	0,564	0,49	0,33	0,71	0,000	0,56	0,41	0,78	0,000
Alguna vez fumador	1,70	0,80	3,61	0,172	1,25	0,87	1,81	0,226	1,43	1,04	1,96	0,027
Sobrepeso*	1,33	0,58	3,05	0,505	0,58	0,42	0,82	0,002	0,71	0,53	0,95	0,019
Obesidad*	1,73	0,74	4,04	0,202	0,57	0,40	0,82	0,002	0,73	0,53	0,99	0,045
Hipertensión	1,08	0,62	1,87	0,797	0,99	0,75	1,32	0,948	1,03	0,81	1,30	0,835
Hipercolesterolemia	0,97	0,58	1,61	0,907	0,91	0,69	1,19	0,476	0,93	0,74	1,17	0,538
Diabetes	1,95	1,13	3,38	0,017	1,80	1,32	2,45	0,000	1,72	1,33	2,23	0,000

Todas las variables explicativas del modelo ajustadas entre si.

* Categoría de referencia: normopeso

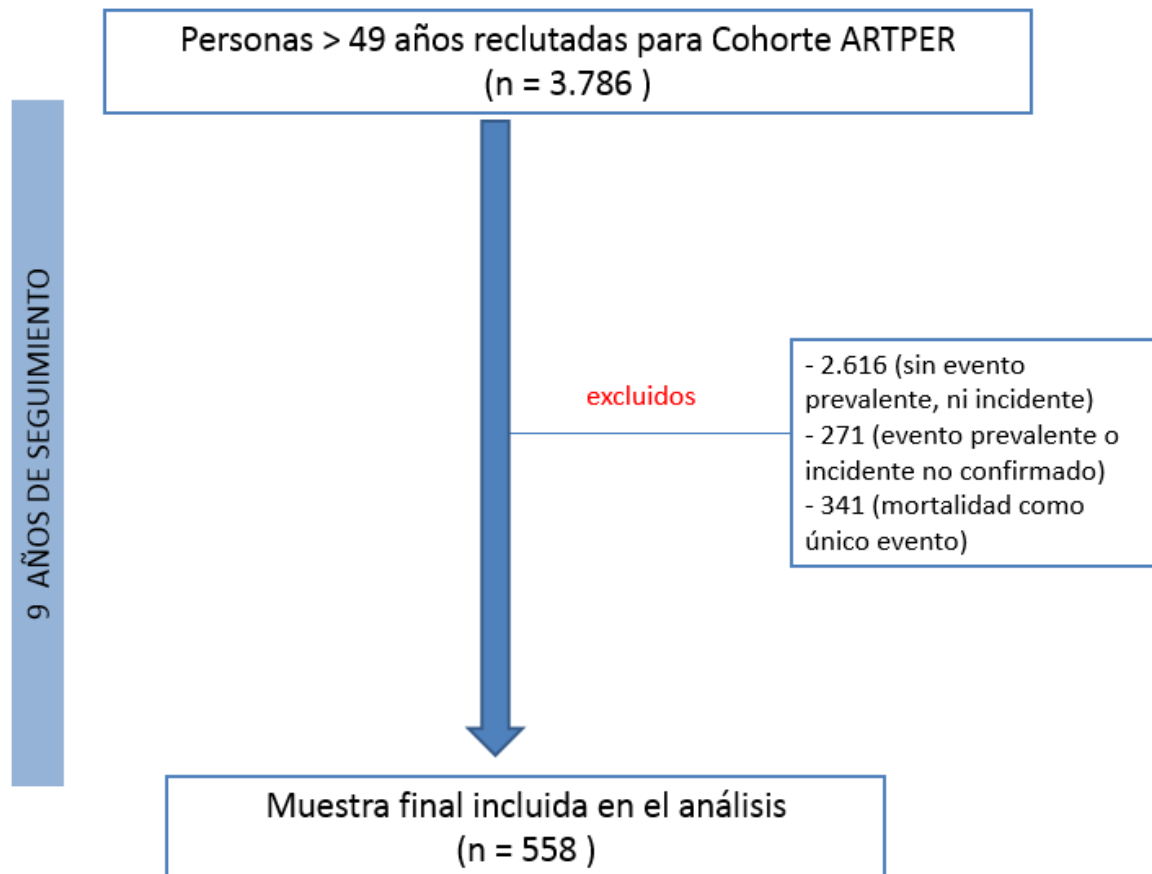
4 sujetos sin AP no incluidos por no tener información sobre obesidad

2. RECURRENCIA DE EVENTOS VASCULARES (EV)

2.1. Participación en el análisis de recurrencia de EV

Para conocer la asociación de la AP con la tasa de EV incidentes de la población de estudio (según el proceso descrito en la sección 1 de los resultados) se seleccionaron aquellos sujetos con eventos prevalentes en el momento del reclutamiento y se excluyeron aquellos que no presentaron ningún evento o su primer evento fue la muerte.

Imagen 7: Diagrama de flujo de la población de recurrencia



Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

2.2. Características basales de la población con recurrencia de EV

Podemos observar que nuestra población presenta mayor número de varones, fumadores, hipertensos y dislipémicos, aunque consecuentemente tratados [tabla 7].

Tabla 7: Características basales de población con eventos secundarios

	Total n = 558	
Edad (años)	69	±8
Mujeres, n (%)	182	(33%)
Obesidad general *, n (%)		
Hombres	138	(37%)
Mujeres	92	(51%)
Obesidad abdominal **, n (%)		
Hombres	171	(46%)
Mujeres	147	(81%)
Fumador (actual o anteriormente), n (%)	351	(63%)
ITB (mínimo de las 2 piernas)	1,03	0,22
Diagnósticos (historia clínica), n (%)		
Hipertensión	368	(66%)
Hipercolesterolemia	333	(60%)
Diabetes	166	(30%)
Análisis sanguíneo		
Colesterol total (mg/dl)	201	±40
Colesterol HDL (mg/dl)	50	±13
Colesterol LDL (mg/dl)	123	±34
Tratamientos (historia clínica) , n (%)		
Antihipertensivos	363	(65%)
Antiagregantes/anticoagulantes	306	(55%)
Hipolipemiantes	292	(52%)
Hipoglicemiantes	130	(23%)

* Definida como índice de masa corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$

** Definida como circunferencia de cintura $\geq 102 \text{ cm}$ (hombres) o $\geq 88 \text{ cm}$ (mujeres)

2.3. Recurrencia de EV prevalentes e incidentes

En la **tabla 8**, que no tiene en cuenta temporalidad de los eventos, observamos los eventos según sean prevalentes (previos al inicio del estudio) o incidentes

RESULTADOS

(posteriores al inicio del estudio). Un individuo puede tener eventos de diferentes categorías, pero si presenta más de un evento de la misma categoría únicamente se contabiliza el último. Esto explica la discordancia entre sujetos y eventos en alguna de las categorías.

El mayor número de eventos observados tanto prevalentes como incidentes son a nivel cardíaco.

Tabla 8: Eventos prevalentes e incidentes según etiología

Descripción de eventos	Eventos	Pacientes
Prevalentes	314	291
Ángor/IAM/intervención cardíaca	187	187
AIT/ictus/intervención cerebral	102	102
AAAS/otra intervención vascular	25	25
Incidentes	549	379
Ángor/IAM/intervención cardíaca	295	218
AIT/ictus/intervención cerebral	159	141
AAAS/altra intervención vascular	65	49
Muerte cardíaca	22	22
Muerte cerebral	14	14
Muerte vascular (otro)	10	10

En la **tabla 9a** se expone la evolución de todos los sujetos con un primer evento (ya sea prevalente o incidente) y la recurrencia o no según etiología. Es importante destacar que en caso de presentar más de un evento únicamente consideremos el primero. La mortalidad está también incluida en la categoría etiológica (cardíaca/cerebral/otro) correspondiente.

El 66% de los sujetos no presentaron recurrencia; pero si se presenta es más probable que el evento sea de su mismo territorio.

Los individuos con menor recurrencia son aquellos que presentan como primer episodio un ECe.

Los porcentajes de mortalidad cardíaca y cerebral son similares.

RESULTADOS

Tabla 9a: Evento primario y recurrencia etiológica (primer evento incidente o recurrente).

Evento primario	Evento recurrente										
	Ninguno		Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte		Total
Cardíaco	206	63%	85	26%	19	6%	15	5%	13	4%	338
Cerebral	141	74%	19	10%	28	15%	2	1%	9	5%	199
Otro	22	51%	6	14%	3	7%	12	28%	5	12%	48
Total	369	66%	110	20%	50	9%	29	5%	27	5%	585

En la **tabla 9b** se muestra la recurrencia después de excluir a los sujetos sin recurrencia. Así, si el primer evento era cerebral, la recurrencia se produce en el mismo territorio; pero los siguientes eventos recurrentes se producen en igual proporción a nivel tanto cardíaco como cerebral.

Tabla 9b: Relación entre evento primario y recurrencia excluyendo individuos sin recurrencia (primer evento incidente o recurrente).

Evento primario	Evento recurrente			
	Cardíaco	Cerebral	Otro	Muerte
Cardíaco	71%	16%	13%	11%
Cerebral	39%	57%	4%	18%
Otro	29%	14%	57%	24%

En la **tabla 10** se muestra la relación entre evento primario y todos los recurrentes, excluyendo también los individuos que no presentan recurrencia.

Se contabilizan todos los eventos recurrentes sufridos por un mismo paciente independientemente del número. El evento recurrente predominante sigue siendo de la misma etiología que el primario, aunque en este caso los sujetos con un evento primario cerebral tienen prácticamente el mismo porcentaje de evento recurrente cardíaco que cerebral.

Tabla 10: Relación entre evento primario y todos los eventos recurrentes (primer evento incidente o recurrente).

Evento primario	Eventos recurrentes								
	Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte		Total
Cardíaco	138	69%	34	17%	27	14%	22	11%	221
Cerebral	34	43%	37	46%	9	11%	18	23%	98
Otro	13	27%	10	21%	25	52%	10	21%	58
Total	185	57%	81	25%	61	19%	50	15%	377

RESULTADOS

2.4. Recurrencia de EV incidentes

En la **tabla 11a** se excluyen a los sujetos con eventos prevalentes, pero en caso de presentar dos episodios de un mismo tipo únicamente consideremos el primero. Los resultados mantienen prácticamente igual los porcentajes de recurrencia, como veremos más adelante en la **tabla 13**.

Tabla 11a: Evento primario y recurrencia etiológica en individuos (primer evento incidente).

Evento primario	Evento recurrente										
	Ninguno		Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte		Total
Cardíaco	134	66%	54	26%	9	4%	7	3%	11	5%	215
Cerebral	91	73%	11	9%	21	17%	1	1%	9	7%	133
Otro	23	56%	4	10%	1	2%	13	32%	4	10%	45
Total	248	67%	69	19%	31	8%	21	6%	24	7%	393

Si excluimos de la **tabla 11a** los sujetos que no han presentado ningún evento [**tabla 11b**] observamos que los individuos con un primer EC recurren en el mismo territorio (77%), lo mismo sucede en cuanto a ECe (64%) y en otros territorios (72%). Todos estos porcentajes son mayores que los alcanzados en la **tabla 8b** (que tiene en cuenta eventos prevalentes). La mortalidad más elevada se produce cuando el evento primario fue cerebral (27%).

Tabla 11b: Relación entre evento primario y recurrencia (primer evento incidente).

Evento primario	Evento recurrente			
	Cardíaco	Cerebral	Otro	Muerte
Cardíaco	77%	13%	10%	16%
Cerebral	33%	64%	3%	27%
Otro	22%	6%	72%	22%

En la **tabla 12** se contabilizan todos los eventos recurrentes sufridos por un mismo paciente independientemente del número. Se excluyen también los individuos que no presentan recurrencia.

El evento recurrente predominante sigue siendo de la misma etiología que el primario.

RESULTADOS

Tabla 12: Relación entre evento primario y todos los eventos (primer evento incidente).

Evento primario	Eventos recurrentes							
	Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte	
Cardíaco	81	80%	12	12%	8	8%	16	16%
Cerebral	14	33%	24	57%	4	10%	13	31%
Otro	5	19%	3	11%	19	70%	7	26%

Como se muestra en la **tabla 13** las diferencias entre incluir o no incluir eventos prevalentes, en el análisis de recurrencia (teniendo en cuenta sólo el primer evento), presenta escasas diferencias, siendo la mayor del 5%.

Tabla 13: Diferencia entre el porcentaje de evento primario y recurrencia etiológica de evento primario incluyendo prevalentes vs únicamente incidentes.

Evento primario	Evento recurrente					
	Ninguno	Cardíaco	Cerebral	Otro	Muerte	Total
Cardíaco	-2%	0%	1%	1%	-1%	3%
Cerebral	1%	1%	-2%	0%	-3%	0%
Otro	-5%	4%	5%	-4%	2%	-3%
Total	-1%	1%	1%	0%	-2%	0%

Una vez más las diferencias entre incluir o no eventos prevalentes, con el análisis de recurrencia teniendo en cuenta todos los eventos posteriores, **[tabla 14]** presentan una diferencia del 10% (siendo la mayor del 18% y la menor del 2%).

Tabla 14: Diferencia entre el evento primario y todos los eventos incluyendo prevalentes vs únicamente incidentes.

Evento primario	Eventos recurrentes			
	Cardíaco	Cerebral	Otro	Muerte
Cardíaco	-11%	5%	6%	-5%
Cerebral	9%	-11%	2%	-8%
Otro	9%	10%	-18%	-5%

Tras los resultados observados en las **tablas 13 y 14** podemos inferir que no existen diferencias entre los resultados de recurrencia de la población con o sin individuos con evento primario prevalente, por lo que los siguientes análisis únicamente tendrán en cuenta los individuos con eventos primarios incidentes, ya que la documentación y la temporalidad de los eventos es más fiable, mejor documentada y comprobada.

RESULTADOS

2.5. Recurrencia de EV incidentes según AP

Otro de los objetivos del presente trabajo es estudiar la recurrencia de eventos incidentes en sujetos con AP durante el periodo de seguimiento. Analizamos 340 individuos tras excluir para el análisis a 29 sujetos con CA.

La **tabla 15** muestra la recurrencia de eventos en sujetos con AP. El 58% de las personas que han presentado un primer evento no presentan recurrencia.

Más de ¼ parte de los sujetos que presentan un evento primario, cuando recurren, lo hacen en el mismo territorio que el primario.

Hay una menor recurrencia en territorios distintos al del evento primario.

Se ha contabilizado el evento mortal tanto en la categoría “muerte” como en el evento etiológico de la misma (evento cardiaco/cerebral/otro).

Tabla 15: Eventos recurrentes en sujetos con AP

Evento primario	Evento recurrente											
	Ninguno		Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte		Total	
Cardíaco	27	59%	13	28%	3	7%	3	7%	5	11%	51	58%
Cerebral	11	58%	3	16%	5	26%	0	0%	2	11%	21	24%
Otro	8	57%	1	7%	1	7%	4	29%	0	0%	14	18%
Total	46	58%	17	22%	9	11%	7	9%	7	9%	86	100%

La **tabla 16** nos muestra los individuos sin AP (n = 261). El total de eventos en este grupo es de 276, ya que los eventos de muerte están también incluidos en la categoría etiológica a la que perteneces como evento cardiaco/cerebral/otro.

Casi el 70% de los individuos con un primer evento cardiaco o cerebral no presentan recurrencia, la categoría otro (cirugía intra/extracraneal, cirugía cardiaca i AAAS) tiene una recurrencia de ECV mayor.

Tabla 16: Eventos recurrentes en sujetos sin AP.

Evento primario	Evento recurrente											
	Ninguno		Cardíaco		Cerebral		Otro		Muerte		Total	
Cardíaco	100	68%	38	26%	6	4%	4	3%	5	3%	153	57%
Cerebral	65	74%	7	8%	15	17%	1	1%	7	8%	95	34%
Otro	15	60%	2	8%	0	0%	8	32%	3	12%	28	10%
Total	180	69%	47	18%	21	8%	13	5%	15	6%	276	100%

RESULTADOS

Aproximadamente un poco menos de 30% de los individuos con evento primario de las categorías cerebral u otro que recurre lo hace en la misma categoría etiológica que el primario. Por otro lado, los individuos con un ECV primario recurren un 20% en su misma categoría.

La recurrencia de eventos en diferente categoría a la del evento primario es muy dispar. Si bien la recurrencia de ECV diferente a la categoría de evento primario en el grupo cardiaco es de 3-4%, en el grupo cerebral es del 1 al 8% y en la categoría otro únicamente recurre en EC.

La mortalidad como recurrencia cardiaca en los individuos sin AP es del 3%, mientras que en la categoría cerebral es del 8% y en la categoría otro del 12%, siendo estas cifras más parecidas a las obtenidas de los individuos con AP.

En la **tabla 17** se observa que una tercera parte de los sujetos con un evento incidente presentan recurrencia, si separamos a los sujetos según si presentan AP o no vemos que mientras que en los sanos se mantiene el porcentaje de recurrencia, el grupo de AP asciende al 42%.

Tabla 17: Eventos recurrentes independientemente de su etiología en sujetos con y sin AP.

p = 0,077 Recurrencia	Sin AP		Con AP		Total	
	n	%	n	%	n	%
No	180	69%	46	58%	226	66%
Sí	81	31%	33	42%	114	34%
Total	261	77%	79	23%	340	100%

Asumiendo un tiempo de seguimiento constante y con la variable recurrencia como dependiente observamos en la **tabla 18** que los sujetos con AP tienen un OR de recurrencia de 1,59 veces respecto a los sanos, aunque no llega a la significación estadística. El ajuste por FRV aumenta la p y disminuye la magnitud del OR, siendo el riesgo 1,31 veces mayor de recurrencia en sujetos con AP.

Tabla 18: Regresión logística de recurrencia

	OR	IC95%	p
Modelo crudo	1,59	0,95 - 2,68	0,078
Modelo ajustado*	1,31	0,74 - 2,30	0,351

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

RESULTADOS

RECURRENCIA DE EC INCIDENTES SEGÚN AP:

En la **tabla 19** se muestra la recurrencia de EC, (en función del número de eventos) en personas con y sin AP, observando que el número de eventos es muy similar en sujetos con y sin AP.

Más de 1/3 de los participantes (tanto si tenían o no AP) no presentaron recurrencia de eventos.

Tabla 19: Número de EC en sujetos con y sin AP

	Sin AP		Con AP		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 (otro tipo de eventos)	103	39%	28	35%	131	39%
1	119	46%	38	48%	157	46%
2	26	10%	8	10%	34	10%
3	10	4%	2	3%	12	4%
4-6	3	1%	3	4%	6	2%
Total	261	77%	79	23%	340	100%

En la **tabla 20** se contempla el riesgo de recurrencia cardiaca en sujetos con primer evento cardiaco. La recurrencia de EC es similar en personas con y sin AP.

Tabla 20: Recurrencia de EC según presenten o no AP

p = 0,908	Sin AP		Con AP		Total	
	n	%	n	%	n	%
Recurrencia cardíaca						
No	119	46%	38	48%	157	46%
Sí	39	15%	13	16%	52	15%
Total	158	76%	51	24%	209	100%

Asumiendo un tiempo de seguimiento constante y con la variable recurrencia de eventos cardiacos como dependiente observamos que los sujetos con AP tienen el mismo riesgo de recurrencia cardiaca que los sanos independientemente del ajuste **[tabla 21]**.

Tabla 21: Regresión logística de recurrencia de EC

	OR	IC95%	p
Modelo crudo	1,04	0,50 2,16	0,908
Modelo ajustado*	0,94	0,41 2,16	0,886

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

RESULTADOS

RECURRENCIA DE ECe INCIDENTES SEGÚN AP:

Si analizamos a los individuos con ECe incidentes y analizamos el número de ECe recurrentes [tabla 22], (contabilizando los eventos no cerebrales como no eventos), observamos paradójicamente que los individuos sanos presentan mayor porcentaje de recurrencia de 1 o 2 eventos mientras que los sujetos con AP tienen más incidencia de recurrir con mayor número de ocasiones (aunque con la creación de los subgrupos, la muestra queda muy reducida)

Tabla 22: Número de ECe según presenten o no AP

	Sin AP		Con AP		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 (otro tipo de eventos)	164	63%	54	68%	218	64%
1	82	31%	20	25%	102	30%
2	15	6%	2	3%	17	5%
3	0	0%	3	4%	3	1%
4-6	0	0%	0	0%	0	0%
Total	261	77%	79	23%	340	100%

En la **tabla 23** se observa que la mayoría de personas no presenta recurrencia tras un primer ECe, pero que cuando se presenta una recurrencia, esta es mayor en sujetos con AP.

Tabla 23: Recurrencia o no de ECe según presenten o no AP.

p = 0,585	Sin AP		Con AP		Total	
Recurrencia cerebral	n	%	n	%	n	%
No	82	85%	20	80%	102	84%
Sí	15	15%	5	20%	20	16%
Total	97	80%	25	20%	122	100%

Asumiendo un tiempo de seguimiento constante y con la variable recurrencia de ECe que un ajuste por FRV [tabla 24] aumenta la OR, es decir que el riesgo de recurrencia en sujetos con AP es un 37% más elevada que en sujetos sanos, aunque el tamaño muestral impide que estos resultados sean estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Tabla 24: Regresión logística de recurrencia de ECe en personas con AP

	OR	IC95%	p
Modelo crudo	1,37	0,44 - 4,21	0,586
Modelo ajustado*	1,77	0,50 - 6,35	0,378

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

2.6. Número de EV recurrentes incidentes según tiempo

En la **tabla 25**, la variable dependiente son el número de recurrencias (que equivale al número de eventos menos 1). El tiempo de seguimiento es desde el primer evento.

Se siguieron una media de 8,3 años. El tiempo máximo entre eventos fue de 9,8 años y el mínimo 14 días.

Tabla 25: Tiempo de seguimiento de los sujetos de la cohorte

	Tiempo de seguimiento (años)	
	Total	Después de 1r evento
Mínimo	7 meses	14 días
Medio	8,3	4,3
Máximo	10,3	9,8
Personas-año	2.826	1.442

Como se muestra en la **tabla 26** se siguieron 339 individuos [exclusión de 1 individuo con fecha de fin de seguimiento igual a la fecha del 1r evento (cerebral) y 29 individuos con CA]. El 66% de los sujetos presenta 1 evento durante el tiempo de seguimiento, una cuarta parte, presentan 2 eventos cerebrales, y un 5 y 3% presentan 3 y 4 eventos respectivamente. Sólo se encontraron 2 individuos con más de 4 eventos.

Tabla 26: Regresión de Poisson con AP como variable independiente

Número de eventos	n	%
1	225	66%
2	84	25%
3	17	5%
4	11	3%
5-8	2	1%
Total	339	100%

RESULTADOS

Regresión de Poisson muestra sobredispersión ($p < 0.001$) con lo cual optamos por un modelo de regresión binomial negativa.

Los individuos con AP [tabla 27] presentan una tasa de recurrencia un 43% más alta que los sanos, que al ajustar por FRV desciende al 26% sin llegar a ser estadísticamente significativo en ningún caso.

Tabla 27: Regresión binomial negativa

	IRR	IC95%	p
Modelo crudo	1,43	0,92 - 2,24	0,112
Modelo ajustado*	1,26	0,79 - 1,99	0,331

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

La tasa de recurrencia es un 38% mayor en sujetos con AP, que desciende al 22% al ajustar por FRV (diferencia no estadísticamente significativa).

En la **tabla 28** se muestra que al ajustar por los distintos FRV la presencia de un evento previo presenta el mismo riesgo de recurrencia, es decir que haber presentado previamente un EV no constituye una disminución en el riesgo para nuevas recurrencias.

Tabla 28: Regresión binomial negativa añadiendo la variable indicadora "Tiene algún evento prevalente".

		IRR	IC95%	p
Modelo crudo	AP	1,38	0,88 - 2,15	0,156
	Ev. Prevalente	1,32	0,87 - 1,99	0,194
Modelo ajustado*	AP	1,22	0,77 - 1,94	0,392
	Ev. Prevalente	1,31	0,85 - 2,01	0,215

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

NÚMERO DE EC RECURRENTES INCIDENTES SEGÚN TIEMPO:

Al analizar únicamente los EC (los eventos no cardíacos se consideran no eventos) [tabla 29] muestra un porcentaje de recurrencia del 25%, la mayoría (un 17%) con 2 eventos (1 evento y una recurrencia), mientras que sólo 6 individuos presentaron más de 3 eventos.

RESULTADOS

Tabla 29: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente.

Número de eventos	n	%
1	152	75%
2	34	17%
3	12	6%
4-6	6	3%
Total	204	100%

En la **tabla 30a**, analizando como variable dependiente el número de recurrencias cardiacas (número de EC menos 1). Los individuos con AP presentan un 28% más de riesgo de recurrencia que los sanos, que al ajustar por FRV desciende al 21% (estadísticamente no significativo).

Tabla 30a: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente

	IRR	IC95%	p	
Modelo crudo	1,28	0,65	2,51	0,471
Modelo ajustado*	1,21	0,61	2,39	0,585

* por edad, sexo (más ajustes hacen el modelo muy inestable o no estimable)

Existe un 22% más de riesgo de recurrencia de EC en sujetos con AP [**tabla 30b**], estadísticamente no significativo, que desciende al 15% al ajustar por FRV. Haber tenido un evento previo al inicio del estudio presenta un aumento del IRR tanto en el análisis crudo como tras ajustar por FRV (estadísticamente no significativo).

Tabla 30b: Regresión binomial negativa añadiendo la variable indicadora "Tiene algún evento CARDÍACO prevalente"

		IRR	IC95%	p	
Modelo crudo	AP	1,22	0,62	2,39	0,568
	Ev. Prevalente	1,32	0,71	2,44	0,377
Modelo ajustado*	AP	1,15	0,58	2,27	0,695
	Ev. Prevalente	1,35	0,73	2,49	0,345

* por edad y sexo

NÚMERO DE ECe RECURRENTES INCIDENTES SEGÚN TIEMPO:

El análisis de recurrencia de ECe incidentes [**tabla 31**] (los eventos no cerebrales no se consideraron como un nuevo evento) nos muestra una recurrencia de presentar 2 eventos del 14% y del 3% de presentar 3 eventos.

RESULTADOS

Tabla 31: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente.

Número de eventos	n	%
1	100	83%
2	17	14%
3	3	3%
Total	120	100%

Regresión binomial negativa

Los datos insuficientes no permiten realizar este análisis ya que los modelos estadísticos no convergen, y por ello no se pueden estimar los parámetros.

2.7. Tiempo hasta la recurrencia de EV incidentes

Los sujetos con AP presentan un 21% de posibilidades de presentar un evento antes que los sujetos sanos [tabla 32], siendo esta diferencia no significativa. El ajuste de variables por FRV diluye la escasa diferencia encontrada.

Tabla 32: Regresión de Cox con AP como variable independiente

	HR	IC95%	p
Modelo crudo	1,21	0,80 - 1,82	0,365
Modelo ajustado*	1,01	0,64 - 1,58	0,973

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

Los sujetos con AP presentan un 15% de posibilidades de presentar un nuevo evento antes que los sujetos sanos [tabla 33], siendo esta diferencia no significativa. El ajuste de variables por FRV no sólo diluye la escasa diferencia encontrada, sino que la invierte. La presencia de eventos previos al estudio se asocia a un mayor riesgo de recurrencia (HR=1,36), sin alcanzar significación estadística.

Tabla 33: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora "Tiene algún evento prevalente".

		HR	IC95%	p
Modelo crudo	AP	1,15	0,76 - 1,74	0,508
	Ev. Prevalente	1,36	0,92 - 2,01	0,124
Modelo ajustado*	AP	0,98	0,62 - 1,54	0,932
	Ev. Prevalente	1,28	0,85 - 1,93	0,229

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

RESULTADOS

TIEMPO HASTA LA RECURRENCIA DE EC INCIDENTES:

El análisis exclusivo de recurrencia de EC (los eventos no cardíacos no se consideraron como un nuevo evento) [tabla 34], muestra que las posibilidades de presentar un evento en sujetos con AP es igual que los sujetos sanos en relación al tiempo, independientemente del ajuste de variables por FRV que aumenta la diferencia a un 0.47% las posibilidades de presentar antes un EC en sujetos sanos respecto a individuos con AP

Tabla 34a: Regresión de Cox con AP como variable independiente

	HR	IC95%	p	
Modelo crudo	1,03	0,55	1,92	0,938
Modelo ajustado*	0,90	0,45	1,83	0,779

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

No hay diferencias en el riesgo de recurrencia de EC entre los grupos de AP y sanos. La presencia de eventos previos al estudio incrementa el riesgo de recurrencia, pero lejos de alcanzar significación estadística [tabla 34b].

Tabla 34b: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora "Tiene algún evento prevalente"

		HR	IC95%	p	
Modelo crudo	AP	0,99	0,52	1,86	0,966
	Ev. Prevalente	1,38	0,78	2,44	0,265
Modelo ajustado*	AP	0,90	0,44	1,81	0,762
	Ev. Prevalente	1,13	0,62	2,04	0,698

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

TIEMPO HASTA LA RECURRENCIA DE ECe INCIDENTES:

El análisis exclusivo de recurrencia de ECe (los eventos no cerebrales se consideran no eventos), muestra como los individuos con AP tienen un riesgo un 20% superior de presentar una recurrencia cerebral, siendo esta diferencia no significativa, el ajuste de variables por FRV aumenta la diferencia al 49%% las posibilidades de presentar antes un evento cerebral en sujetos con AP respecto a individuos sanos [tabla 35].

RESULTADOS

Tabla 35a: Regresión de Cox con AP como variable independiente

	HR	IC95%	p
Modelo crudo	1,20	0,43 - 3,33	0,733
Modelo ajustado*	1,49	0,41 - 5,38	0,547

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

Si tenemos en cuenta la presencia de eventos previos al estudio se mantienen las posibilidades prácticamente igual, tanto en el análisis crudo como en el ajustado por FRV [tabla 35b]

Tabla 35b: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora "Tiene algún evento prevalente"

		HR	IC95%	p
Modelo crudo	AP	1,19	0,43 - 3,32	0,733
	Ev. Prevalente	1,11	0,40 - 3,05	0,846
Modelo ajustado*	AP	1,46	0,40 - 5,29	0,568
	Ev. Prevalente	1,51	0,48 - 4,79	0,481

* por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, obesidad central y abdominal

VII. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La detección de los FRV asociados a la presentación de EV tanto incidentes como recurrentes tiene un gran interés. Por un lado, por las repercusiones clínicas que ello representa, por otro lado, por el impacto a nivel económico. Según un trabajo publicado en Londres en el 2014 por el “Center for Economics and Business Research” sobre el coste económico que supone la ECV en seis países Europeos, entre los que se incluye España, supone unos costes sanitarios directos anuales de 81,1 billones de Euros, y unos indirectos por la morbilidad de esta enfermedad de unos 21 billones de Euros⁽¹³⁵⁾.

En segundo lugar, destacaremos que en la literatura existen pocos estudios poblacionales en el entorno mediterráneo que hayan estudiado la incidencia de EV en una población paradójica que presenta una incidencia elevada de FRV con una incidencia de EV que lo esperado según tablas de riesgo internacionales.

La muestra estudiada

El prototipo de individuo de nuestra población de estudio es un individuo de 64 años. El grupo de sujetos con AP tiene un porcentaje levemente superior de varones, algo mayores, con un mayor porcentaje de fumadores, hipertensos y diabéticos, y algo más obesos que la media muestral (aunque menos que en el grupo CA), aunque con cifras de colesterol similares a la media muestral. La población con un ITB normal de la muestra estudiada tiene un porcentaje superior de mujeres, siendo éstas las que mayor porcentaje de obesidad presentan en los tres grupos (73%). La muestra presenta un RCV intermedio según las tres tablas de riesgo estudiadas.

La incidencia de ECV

Como hemos comentado al inicio, la ECV es un problema de salud que afecta de forma global, en especial a países de ingresos medios y altos.

Según una reciente revisión de AHA se estima una incidencia anual de 1.015 a 1.184 casos por 100.000 habitantes en los países de ingresos elevados y discretamente superior a 339 por 100.000 en países de nivel socio-económico bajos-medios⁽¹³²⁾. Sin embargo, no debemos olvidar que España ha sido clasificada como un país de bajo RCV, lo que dificulta su comparación con numerosos estudios

DISCUSIÓN

que no comparten estas características, así como la dificultad que entraña el uso de valorar el RCV con herramientas que sobreestiman el riesgo como podría ser la tabla SCORE, recomendado como herramienta de estimación del RCV por las guías europeas. Estos países que incluyen Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Países Bajos, Noruega, Portugal, San Marino, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido presentaron en el 2012 una tasa de mortalidad de 225/100.000 en los hombres y de 175/100.000 en las mujeres⁽¹³³⁾.

Una revisión bibliográfica centrada en trabajos publicados entre los años 1993 y 2005 sobre la incidencia o prevalencia de EC o ECe en España a nivel poblacional, compuesto por 19 artículos (15 estudios de los siguientes tipos: registros poblacionales, estudios poblacionales de cohortes, y estudios transversales de prevalencia poblacional y 2 registros hospitalarios de tipo administrativo y ámbito nacional), muestra que en nuestro país se tiene una información más completa sobre la incidencia y la prevalencia de EC que de ECe, probablemente por afectar a individuos más jóvenes y causar mayor mortalidad prematura⁽¹³⁶⁾.

La incidencia de EC

En referencia a la EC varios trabajos sitúan la incidencia poblacional de IAM en España en personas de 25 a 74 años entre 135 y 210 casos por 100.000 personas-año en hombres, multiplicando por 10 estas cifras a partir de los 75 años. En una publicación, Marrugat et al⁽¹³⁷⁾ detectaron unas cifras superiores (830 en mujeres y 1.500 en hombres por 100.000 personas) En base a estas cifras se estimó la incidencia de CIs para el total nacional en 68.500 nuevos casos en el año 2002. El estudio poblacional DRECE encontró una incidencia de CIs de 690 y ZACARIS 640 en hombre y 400 en mujeres. En el contexto internacional, y en comparación con las poblaciones del estudio MONICA, las tasas de incidencia de IAM en España son de las más bajas del mundo⁽¹³⁶⁾. Teniendo en cuenta que nuestra población engloba hombre y mujeres-mayores de 49 años, nuestra incidencia de EC se sitúa en 513 casos por 100.000 personas-año, bastante por debajo de los datos descritos, aunque hay que tener en cuenta que el rango de edad de la muestra es diferente.

DISCUSIÓN

La incidencia de ECe

La incidencia de ECe en España para ambos sexos, teniendo en cuenta las limitaciones derivadas de los estudios seleccionados, puede estimarse entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes. La incidencia sería menor en mujeres (169/100.000) que en hombres (183-364/100.000) y se multiplica por 10 en población mayor de 70 años de edad. Un estudio de base hospitalaria estima la incidencia de ECe en población joven en 17 y 10 casos /100.000 en hombres y mujeres; ambas tasas 100 veces inferiores a las de la población anciana⁽¹³⁶⁾.

El estudio FRENA, llevado a cabo en población hospitalaria⁽¹³⁸⁾, concluye que los sujetos con AP tienen un riesgo de EV mayor, independientemente de la presencia de otras variables como la edad, el sexo u otros FRV.

Nuestra incidencia de ECe se sitúa en el rango alto de la incidencia encontrada por otros autores (360/100.000 personas año), aunque es importante destacar que el rango de edad de la población es mayor de 49 años sin hacer distinción entre sexos.

EV según ITB

Algunos estudios relativizan la importancia del ITB como FR para la aparición de EV, pues el resto de FRV tradicionales también ejercen su influencia y no solo la presencia de un ITB bajo, tanto en los eventos iniciales como en los recurrentes⁽¹³⁹⁾. Así, el estudio MERITO II que objetivó un aumento de la prevalencia de ITB disminuido en sujetos asintomáticos con enfermedad coronaria o cerebrovascular, en el análisis multivariante se detectó una asociación entre ITB bajo y FRV como la edad, el tabaquismo, la diabetes, la tasa reducida de filtrado glomerular, la presión arterial sistólica y la afectación de ambos territorios vasculares coronario y cerebral⁽¹⁴⁰⁾. El ajuste por alguna de las mencionadas variables (edad, sexo, tabaquismo, obesidad, HTA, DSLP, DM), variables confusoras, causó una dilución del riesgo de sufrir un primer evento sin alterar prácticamente las conclusiones iniciales ni la significación estadística.

Se observó un resultado similar publicado en el 2005 en la Revista Española de Cardiología por un grupo de autores de la Fundación Hospital Alarcón⁽¹⁴¹⁾.

DISCUSIÓN

Según un meta-análisis basado en 16 estudios de cohortes extraídos de las bases de datos MEDLINE (de 1950 a febrero 2008) y EMBASE (de 1980 a Febrero 2008) publicado en JAMA en el 2008, muestra que un ITB menor de 0,9 se asoció con aproximadamente el doble de mortalidad total a los 10 años, la mortalidad vascular y EC, independientemente de su categoría de Framingham⁽¹⁴²⁾.

La población de nuestro estudio fue inicialmente dividida en tres grupos según el resultado del ITB (AP, sanos, CA), mostrando una incidencia superior de EV estudiados, estadísticamente significativa, en los sujetos del grupo AP respecto a los otros dos. En el caso de los EC son 4 veces superior en los sujetos con AP que en los grupos de ITB normal o CA. Sin embargo, existe un riesgo de más del doble y del triple de ECe en el grupo CA y AP respectivamente al comparados con el grupo de ITB, coincidiendo con los resultados publicados anteriormente por nuestro grupo⁽⁴¹⁾ y por otros estudios como el MESA⁽³⁴⁾.

Doobay, et al⁽¹⁴³⁾ publicaron en el 2005 un metaanálisis en el que se incluyeron 7 estudios poblacionales, que observando una relación significativa entre una ITB disminuido y ECV. Diehm, et al. demostraron que la AP se asoció a un riesgo relativo ajustado para muerte vascular del 2.1⁽¹⁴⁴⁾, así como mortalidad global y aumento del RCV en sujetos con AP asintomática⁽¹⁴⁵⁾.

Nuestros resultados acerca de la mortalidad total muestran un riesgo doble (HR 2,03 y 1,88) en sujetos del grupo AP respecto al grupo de ITB normal y CA, como el mencionado meta-análisis de Fowles (JAMA 2008). Sin embargo, en el caso específico de la mortalidad vascular, ésta asciende a más del triple (HR 3,51) al comparar sujetos con AP versus sujetos con ITB normal, y al doble si comparamos sujetos con AP vs sujetos con CA (HR 2,04), siendo todo ello estadísticamente significativo manteniéndose tras ajustar por FRV.

Los resultados encontrados refuerzan la importancia de la inclusión del diagnóstico de AP como factor de riesgo para el cálculo del RCV⁽¹⁴⁶⁾, y por tanto poner en valor la intensificación del tratamiento preventivo de estos sujetos que son frecuentemente infravalorados^(55,147-149). La presencia de calcificación de arterias periféricas muestra un aumento del riesgo de ECe respecto a los individuos con ITB normal o disminuido, por lo que se puede extrapolar una relación entre la

DISCUSIÓN

calcificación de la arteria periférica y la ECe, que parece no afectar a la patología coronaria. Estos resultados reafirman los resultados similares encontrados en nuestra población en un análisis previo⁽¹⁵⁰⁾.

Las curvas de supervivencia reflejan esta relación, no sólo como una mayor incidencia de eventos en los sujetos con AP sino también por una mayor pendiente negativa de los EC (evento de mayor magnitud) y cirugía vascular, a causa de un gran descenso de los sujetos libres de EC en el grupo con AP a partir de los dos años, mientras los sujetos de ECe i CAAA presentan una tendencia prácticamente lineal constante (**Graficas 1-4**). En el caso de los ECe son los sujetos con AP y CA los que presentan prácticamente la misma pendiente, mientras que los sujetos sanos tienen una pendiente paralela a los grupos anteriores, pero de pendiente menos negativa.

Todo esto se traduce en una mayor morbimortalidad en sujetos con AP respecto a los grupos sujetos con ITB normal o CA. La relación de CA con los ECe no es suficiente para igualar a la repercusión que tienen el resto de eventos en la morbimortalidad, siendo además los ECe de menor mortalidad, pero mayor repercusión en calidad de vida y limitaciones⁽¹³⁶⁾.

Aunque la “European Guidelines of cardiovascular disease prevention” reconoce la reproducibilidad del ITB como test de detección de AP asintomática, relacionando ITB inferior a 0,9 con una estenosis $\geq 50\%$ entre aorta y arterias periféricas de miembros inferiores, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 90% para el diagnóstico de AP independientemente de la presencia de sintomatología (50–89% con ITB $< 0,9$ no presenta claudicación) y la relación inversa entre ITB (excluyendo los calcificados) y RCV, pone en duda su potencial poder de reclasificación de sujetos en las diferentes categorías de RCV⁽¹³³⁾. Nuestros resultados cuestionarían esta afirmación.

DISCUSIÓN

Sintomatología de la AP

La comparación entre los grupos del AP según la presencia o no de sintomatología nos muestra que la ausencia de sintomatología tiene un efecto protector no significativo frente al riesgo de presentar EC y para la mortalidad no vascular. Sin embargo, la AP sintomática presenta un riesgo superior, aunque sin significación estadística, de CAAA que tras ajustar por los FRV alcanza una HR de 16,8. Lamentablemente este dato carece de validez ya que está basado en una muestra muy pequeña con 4 casos en total.

Si comparamos el riesgo de EV entre la AP (sintomática/asintomática) e ITB normal, vemos que el riesgo de EC en presencia de AP sintomática respecto a los sanos es de 1,48 respecto al 3,37 de la AP asintomática en comparación con los sanos. El riesgo de ECe en el grupo con AP sintomática vs sanos es de 1,61 mientras que en el grupo AP asintomático vs sanos 1,85 (sin significación estadística en ambos). La cirugía vascular y la CAAA muestran un riesgo aún más elevado, siendo superior a 3 y 7 veces respectivamente en sujetos con AP sintomática respecto al grupo de ITB normal. En el caso del grupo con AP asintomática observamos un riesgo similar de cirugía vascular al de la AP sintomática respecto a ITB normal, sin embargo, no existen diferencias del riesgo de CAAA entre los grupos con AP asintomática y normal. Por lo que hace referencia a la mortalidad, únicamente observamos resultados estadísticamente significativos en la mortalidad vascular, siendo el riesgo 3 veces superior en el grupo AP sintomática respecto a ITB normal. Cuando analizamos la mortalidad del grupo AP asintomática respecto a los sujetos sanos vemos diferencias de riesgo estadísticamente significativas en la mortalidad total, la no vascular y la vascular. Siendo las dos primeras entorno al doble y la última de casi el triple de riesgo.

Estas diferencias entre la incidencia de eventos al comparar la AP sintomática y la asintomática con ITB normal podrían explicarse por la presencia de síntomas de vasculopatía periférica en el grupos de individuos con AP sintomática, instado a un estudio más exhaustivo que detecte lesiones premórbidas que podría generar un EC (tipo IAM, angina) o ECe (AIT, AVC), lo que deriva en la realización de una cirugía para evitar dichos eventos, y por lo tanto son eventos significativos en

DISCUSIÓN

relación a AP sintomática. Por otro lado, la AP asintomática se relaciona con EC, mortalidad total y mortalidad no vascular. Éste hecho podría ser consecuencia de un infradiagnóstico de la arteriopatía en el grupo asintomático y por tanto con un peor control de los FRV o ausencia de prevención primaria.

Resultados similares han sido expuestos en “Circulation” en el 2009, proponiendo también la ausencia de clínica como causante de las diferencias detectadas, al no presentar el paciente sintomatología que genere un estudio más completo y por tanto un tratamiento de prevención⁽¹⁴⁵⁾.

Recurrencia de EV

Según la Sociedad Española de Medicina Interna “las evidencias sobre recurrencia del EV en sujetos con AP son escasas, por lo que para el tratamiento y recomendaciones de estos sujetos se admite la extrapolación a partir de la información disponible en ECV” en la población general⁽¹⁵¹⁾.

Si hablamos del riesgo de recurrencia cabe destacar que varios estudios contemplan un aumento del riesgo de nuevos eventos tras uno primario en la población general. Más concretamente, un estudio retrospectivo en población hospitalaria llevado a cabo entre 2003 y 2012 en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela mostró que 1 de cada 4 pacientes que sobrevivió a un SCA presentó un IAM, AVC o muerte de causa vascular en los 5 años siguientes, en especial durante el primer año⁽¹⁵²⁾.

En referencia a la patología cerebral isquémica, un estudio poblacional australiano publicado en 1998 concluyó que tras un ECe 1 de cada 6 supervivientes experimenta una recurrencia en los siguientes 5 años y un 25% lo hace en forma de evento mortal en los primeros 28 días. El riesgo de recurrencia de infarto en los primeros seis meses era de un 9%. El estudio concluye que el evento recurrente es el mismo que el primario en un 88% de los casos⁽¹⁵³⁾. Otro estudio poblacional de casos y controles, más reciente llevado a cabo en Canadá, y publicado en el 2017, concluyó que los individuos clínicamente estables a los 90 días de un evento vascular primario presentaron un riesgo de más del doble al cabo de uno, tres y cinco años en comparación con individuos sin eventos previos⁽¹⁵⁴⁾.

DISCUSIÓN

El estudio Ebrictus que habla sobre el riesgo de recurrencia y supervivencia tras un primer episodio de AVC el 47% (IC 95% = 42,8-51,2) tiene un alto riesgo de recidiva, produciéndose recurrencias vasculares en el 15,7%, de las cuales el 48,3% fueron AVC⁽⁵⁰⁾.

Comparando los resultados de los estudios mencionados con nuestros resultados, destacaremos la recurrencia de los EV independientemente del tiempo transcurrido y de la etiología del evento primario se detecta en un 44% de la población, y la mayoría de los eventos recurrentes son de la misma categoría que el evento primario. Si comparamos la recurrencia de EV sin tener en cuenta la etiología de éstos, el grupo de sujetos con AP presenta una recurrencia del 42% mientras que el grupo sin AP presenta una recurrencia del 31%, lo que representa un OR de 1,59 en sujetos con AP, tras ajustar por los FRV se reduce a 1,31. Los resultados de nuestro estudio muestran un claro aumento en la recurrencia de ECe en sujetos con AP respecto a los sujetos sanos incluso tras ajustar por los FRV.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la presencia de AP es un factor de riesgo independientemente de los otros FRV para presentar nuevos eventos, principalmente a corto plazo, respecto a la recurrencia de ECe, y con menor evidencia a largo plazo con la EC.

El análisis de recurrencia de EC sin embargo no muestra diferencias significativas. Esto podría ser consecuencia de que la muestra era pequeña o por el periodo de seguimiento escaso, ya que en el análisis binomial los individuos del grupo AP presentaron un riesgo de recurrencia cardíaca del 28% que tras ajustar por los FRV fue del 21%, mientras que si tenemos en cuenta los EC previos al inicio del estudio el IRR ajustado de AP respecto a sanos es 1,35. El análisis de regresión del Cox teniendo en cuenta la AP como variable independiente no muestra diferencias en la HR, pero al incluir la variable evento prevalente la HR pasa a ser de 1,38 y 1,13 en el análisis crudo y ajustado por FRV respectivamente.

DISCUSIÓN

Fortalezas

Nuestro estudio se basa en una muestra poblacional, de gran tamaño, obtenida desde el ámbito de atención primaria, lo que nos proporciona una variabilidad en los FRV y sus estadios.

Destacaremos el seguimiento prolongado en el tiempo de 9 años de una cohorte tan numerosa, lo que nos permite comparar nuestros datos con estudios de gran magnitud e impacto en esta área. Todo ello confiere gran validez interna y externa.

Es importante destacar el riguroso control de los datos, ya que estos fueron analizados y comprobados uno a uno tras su obtención, por médicos de familia y en el caso de eventos cerebrales/cardiológicos dudosos fueron corroborados por un neurólogo o un cardiólogo, así como la realización del ITB por parte de enfermeras entrenadas y la utilización de aparatos de medición para las variables cuantitativas (variables de laboratorio, escalas de RCV) y cualitativas validados [Cuestionario Edimburgo (ver anexo)].

Limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro estudio, igual que en muchos otros, es la información previa a la inclusión. Los eventos prevalentes no han sido comprobados y desconocemos la temporalidad de los mismos, así como la presencia o no de FRV en el momento del evento.

Otros factores que no se han tenido en cuenta en nuestro estudio han sido el control de los FRV, así como el tiempo de evolución de los mismo. Ello podría modificar nuestros resultados. Se asumió que no había diferencias entre los grupos para estas variables ya que la comparación de las características basales no detectó diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

Otra limitación a destacar es la escasa población que se obtiene al analizar los objetivos secundarios, como consecuencia del análisis de la población que a su vez es dividida en dos grupos según la presencia o no de AP.

DISCUSIÓN

Se calculó el riesgo de todos los participantes independientemente de que estuviera fuera del rango de edad para el que están validadas las tablas de riesgo, lo cual podría invalidar ciertos resultados en edades extremas, por lo que debería plantearse un estudio limitando la edad de los participantes.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De los resultados de este estudio podemos concluir que:

1.- Tras 9 años de seguimiento, la incidencia anual de EC y ECe en la cohorte ARTPER es de 513 y 360 eventos por cada 100.000 personas/año respectivamente. La incidencia de EC es 4 veces superior en la población con AP respecto a la población con ITB normal. La incidencia de ECe en los sujetos con AP se duplica respecto a las personas con ITB normal.

2.- En sujetos con AP sintomática, la edad, la HTA y la DM se asocian a un mayor riesgo de presentar EC. Por otro lado, la edad y la DM se asocian a un mayor riesgo de presentar ECe. Estos sujetos multiplican por 7 el riesgo de CAAA y por 3 el riesgo de cirugía vascular, respecto a sujetos sanos. El sexo femenino se presenta como un factor protector para todos los eventos, aunque con diferente grado de significación, llegando incluso reducir el riesgo a una cuarta parte en el caso de la cirugía vascular y a la mitad en EC, morbimortalidad cardiovascular, morbimortalidad, mortalidad no vascular y mortalidad total.

3.- La presencia de AP asintomática duplica o triplica el riesgo de todos los EV, excepto CAAA. La edad, el tabaquismo y la DM aumentan el riesgo de presentar EC en personas con AP asintomática respecto a sujetos sanos; mientras que la edad y la hipertensión aumentan el riesgo de presentar ECe.

4.- No hemos encontrado diferencias en cuanto a la recurrencia de EC entre los sujetos con AP respecto a sujetos con ITB normal. La presencia de un EC previo no modifica el riesgo de nuevas recurrencias.

5.- El riesgo de recurrencia de ECe aumenta en un 20% en sujetos con AP respecto a sujetos con ITB normal tras ajustarse por los distintos FRV. La presencia de un ECe previo no modifica el riesgo de nuevas recurrencias.

IX. LÍNEAS DE FUTURO

LÍNEAS DE FUTURO

Tras lo anteriormente expuesto queda patente la necesidad de seguir realizando estudios sobre la enfermedad arterial periférica, no sólo para conocer mejor su papel etiológico en el desarrollo de EV iniciales para incidir en la prevención primaria, sino también en el manejo de ésta en la prevención secundaria para evitar recurrencia de EV.

Un estudio en el que se contemple el grado de control de los diferentes FRV relacionados con la ECV podría mostrar el grado de importancia de la prevención. Un descenso en la incidencia de eventos al controlar los FRV supondría plantear un aumento en el grado de control en el tratamiento de los FRV como prevención primaria de ECV, así como una necesidad del aumento en la inversión económica en esta fase.

Tras este estudio se plantea un proyecto de investigación independiente con una nueva muestra mayor que permita obtener resultados estadísticamente significativos y extrapolables en relación a los objetivos secundarios planteados, en especial con la recurrencia, ya que la escasez de datos hace que las recomendaciones de prevención secundaria estén basadas en estudios de población general.

Nuestro grupo continua el seguimiento de la cohorte ARTPER para revalorar la evolución de recurrencias, en especial los EC, que, si bien presentan diferencias entre sujetos sanos y sujetos con AP, al tener en cuenta eventos y recurrencias prevalentes, hecho que no ocurre al analizar exclusivamente los incidentes. Éste hecho podría deberse a un escaso tiempo seguimiento.

También se plantea realizar un análisis preliminar del riesgo de recurrencia de ECE en sujetos con CA dado el aumento en el riesgo de ECE en este subgrupo, valorando la necesidad de adecuar en esta población estrategias de prevención secundaria específicas.

Finalmente, y dado que la edad media de la población basal del estudio es de 64 años es imprescindible encontrar un método de reposición poblacional manteniendo los criterios originales y pudiendo incluir nuevas variables en esta posible versión mejorada, como es el análisis de nuevos FRV como son los factores

LÍNEAS DE FUTURO

inflamatorios, hormonales o incluso genéticos, así como la relación de la AP con otras enfermedades de gran impacto social como la insuficiencia renal.

X. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. SEA (sociedad española de arteriosclerosis). La arteriosclerosis [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 12]. p. 8.
2. Moll H, Schneider PW, Brintzinger H. Zum Mechanismus der Metallionen-Katalysierten Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) II. Reaktionsverlauf in H₂O. *Helv Chim Acta* [Internet]. 1964 [cited 2017 Oct 11];47(7):1837–9.
3. Delgado, Roberto Carlos Salgado;Pardo, Beatriz Fuentes;Escobar Briones C. La desincronización interna como promotora de enfermedad y problemas de conducta. *Salud Ment* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2018 Sep 16];32(1):69–76.
4. Alzamora MT; Forés R; Baena-Díez JM; Pera G; Torán P; Sorribes M. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38.
5. Grundy SM, JI C. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [Internet]. Vol. 112, *Circulation*. 2005 [cited 2016 Mar 2]. p. 2735–52.
6. Repáraz Abaitua F. Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil [Internet]. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 1997 [cited 2016 Mar 4].
7. Félix Redondo FJ. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en Extremadura. Estudio poblacional. Universidad de Extremadura; 2012.
8. Baena Díez JM, del Val García JL, Pelegrina JT, Martínez Martínez JL, Peñacoba RM, Tejón IG, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2005;58(4):367–73.
9. Forés, Rosa; Alzamora Sas, María Teresa; Pera, Guillem; Valverde, Marta; Angla, María; Baena-Díez, José Miguel; Mundet-Tudurí 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):107–13.
10. Alonso Díaz, Alejandro; Álvarez-Sala Walther, Luis Antonio; Armario García P, Artola Menéndez, Sara; Bsrueco Ferrero, MIGUEL; Bureo Dacal, Juan Carlos; Calabuig Alborch, José Ramón; Calbuig Muñoz E, Ceresuela Eito, Luis Miguel; Cuende Melero, José Ignacio; De la Peña Fernández, Andrés; García Díaz, Juan de Dios; García Polo, Iluminada; Guijarro Herraiz C, Hernández del Rey, Raquel; Millán Nuñez-Cortés, Jesús; Morata Aldea, Carmen; Pinilla Llorente, Blanca; Sánchez Fuentes D. *Protocolos Riesgo Vascular* [Internet]. 2nd ed. Communication SE de MI y S, Management, editors. Elsevier; 2006 [cited 2019 Sep 4]. 189 p.
11. Aguiar-Souto P, Cabanas-Grandío P, González-Juanatey JR. La enfermedad

BIBLIOGRAFIA

- polivascular aterotrombótica: un enemigo común y distintos frentes. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2009 [cited 2019 May 5];9(4):4–10.
12. Galván ER. Principales actores del inicio del ateroma Monocitos y Macrófagos [Internet]. *Clinica médica*. p. 20–3.
 13. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial Expression of Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecule During Atherogenesis [Internet]. Vol. 251, *Sov. Phys. Solid State*. Academic Press; 1982 [cited 2018 Aug 22].
 14. Chi Z, Melendez AJ. Role of cell adhesion molecules and immune-cell migration in the initiation, onset and development of atherosclerosis. [Internet]. Vol. 1, *Cell adhesion & migration*. 2007 [cited 2018 Aug 22]. p. 171–5.
 15. Lusis A. Atherosclerosis. *Nature* [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 22];407(6801):233–41.
 16. Behrendt D, Ganz P. Endothelial Function: From Vascular Biology to Clinical Applications [Internet]. [cited 2018 Sep 16].
 17. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: Evolving concepts [Internet]. Vol. 46, *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 [cited 2018 Aug 22]. p. 937–54.
 18. Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, Wisdom P, Macaluso F, Winkelman MO, et al. Does Shear Stress Modulate Both Plaque Progression and Regression in the Thoracic Aorta? Human Study Using Serial Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 [cited 2018 Aug 22];45:846–54.
 19. Farro F, Farro I, Torrado J, Farro DF, Zócalo Y, Armentano RL, et al. Composición y biomecánica de placas de ateroma carotídeas Palabras clave [Internet]. [cited 2018 Aug 22].
 20. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [Internet]. Vol. 108, *Circulation*. 2003 [cited 2018 Aug 22]. p. 1664–72.
 21. Arnett, Donna K.; Blumenthal, Roger S.; Albert, Michelle a.; Buroker, Andrew B.; Goldberger, Zachary D.; Hahn, Ellen J.; Himmelfarb, Cheryl D.; Khera, Amit; Lloyd-Jones, Donald; McEvoy, J. William; Michos, Erin D.; Miedema MD. The New 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 5];CIRCULATIONAHA.119.040625.
 22. Pardo Laguna VP. Prevalencia de la Hiperlipoproteinemia (a) en pacientes diagnosticados de arteriopatía periférica. *Universiad de Extremadura*; 2015.
 23. Forés Raurell R, Alzamora Sas MT, Baena Díez JM, Pera Blanco G, Torán Monserrat

BIBLIOGRAFIA

- P, Inгла Mas J. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(7):306–9.
24. 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* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 May 8];38(3):305–11.
 25. Carvounis CP, Nikas N. Prevalence of peripheral arterial disease in subjects at moderate cardiovascular risk: Greek results of the PANDORA study. *Hell J Cardiol*. 2014;55(4):294–304.
 26. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). 2007 [cited 2018 Oct 14];
 27. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, McDermott M, Moneta G, Oka R, et al. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: Nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008;118(25):2826–9.
 28. Cerezo DMH, Cuacci A, Honaine L, Maina C, Tinto YG, Aisenberg DR, et al. Sistema Vascular Periférico. In: SeDICI, editor. *Cirugía Bases clínicas y terapéuticas* [Internet]. 3a ed. 2016 [cited 2019 Aug 26]. p. 2665–802.
 29. Serrano FJ, Martín A. Enfermedad arterial periférica : aspectos fisiopatológicos , clínicos y terapéuticos. 2007;60(Viii):969–82.
 30. Suárez C, Manzano L, Mostaza J, Cairols M, Palma JC, García I et al. Prevalence of peripheral artery disease evaluated by ankle brachial index in patients with metabolic syndrome. MERITO I study. *Rev Clin Esp*. 2007;207(5):228-33.
 31. 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*. 2008;131(15):561–5.
 32. Planas A, Clara A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):506–9.
 33. Buitrago Ramírez F, Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simón B, Pérez Sánchez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años [Internet]. Vol. 127, *Medicina Clínica*. 2006 [cited 2016 Mar 2]. p. 368–73.
 34. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V,

BIBLIOGRAFIA

- et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1506–12.
35. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW KJ. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2001;153(7):666–72.
 36. Merino J, Planas A, Elosua R, de Moner A, Gasol A, Contreras C et al. Incidence and risk factors of peripheral arterial occlusive disease in a prospective cohort of 700 adult elderly men followed for 5 years. *World J Surg*. 2010;34(8):1975-9.
 37. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M FA. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2008;18(52):1736–42.
 38. Alzamora MT, Forés R, Pera G, Baena-Díez JM, Heras A, Sorribes M, et al. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord [Internet]*. 2016;16(1):8.
 39. JST Y. No Title. In: *Pressure measurement in the extremity*. 4th ed. Mosby; 1993. p. 169–75.
 40. 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. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):538–45.
 41. Alzamora MT, Forés R, Torán P, Pera G, Baena-Díez JM, López B, et al. Prevalencia de calcificación arterial y factores de riesgo cardiovascular asociados. Estudio multicéntrico poblacional ARTPER. *Gac Sanit*. 2012;26(1):74–7.
 42. Vogiatzi G, Oikonomou E, Deftereos S, Siasos G, Tousoulis D. Peripheral artery disease: a micro-RNA-related condition? *Curr Opin Pharmacol [Internet]*. 2018 Apr [cited 2018 Apr 22];39:105–12
 43. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American college of cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Internet]. Vol. 135, *Circulation*. 2017 [cited 2018 Nov 29]. 726–779 p.
 44. Marrugat J, Elosua R. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España : estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Española Cardiol*. 2005;55(Ci):337–46.
 45. Marrugat J, Sala J, Ribalta A, Sanz F. [Ten-year survival of a cohort of 736 patients with a first myocardial infarction. Sex-related differences?]. *Rev Esp Cardiol*

BIBLIOGRAFIA

- [Internet]. 1991 May [cited 2018 Nov 29];44(5):297–305.
46. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Arós F, de los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Nov 29];15(4):323–30.
 47. Sabaté MQ. Arteriopatía periférica asintomática. Prevalença, detecció i tractament [Internet]. Universitat de Girona; 2016 [cited 2019 Jul 6]
 48. Vicente Díez JI, Lahoz Rallo C, Mostaza Prieto JM. ¿Nos podemos beneficiar de la determinación del índice tobillo-brazo en la consulta de atención primaria? *Atención Primaria* [Internet]. 2006 Oct 15 [cited 2019 Aug 28];38(6):358–612
 49. López-Cancio E, Dorado L, Millán M, Reverté S, Suñol a., Massuet a., et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: Prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*. 2012;221:221–5.
 50. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: Riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol*. 2012;54(2):81–92.
 51. Conroy RM, Pyörälä 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* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 16];24(11):987–1003.
 52. Wilson PWF, D'agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories [Internet]. 1998 [cited 2019 Apr 19]. /
 53. Marrugat J, Ramos R, Elosua R, Solanas P, Cerdán F, D'Agostino R, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2019 Apr 19];56(3):253–61.
 54. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 6];61:66–74.
 55. 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* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 22];13(1).
 56. Linares JMM, Medina García J. Comparación de las calculadoras online de riesgo cardiovascular. *Enfermería en Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 28];23(67):66–70-
 57. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship of Aging

BIBLIOGRAFIA

- and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 14];71(2):122–32.
58. Monavari S, Guieysse B. Development of water quality test kit based on substrate utilization and toxicity resistance in river microbial communities. *Int J Environ Res* [Internet]. 2007 May 16 [cited 2019 Feb 5];1(2):136–42.
59. Monavari S, Guieysse B. Development of water quality test kit based on substrate utilization and toxicity resistance in river microbial communities. *Int J Environ Res* [Internet]. 2007 May 16 [cited 2018 Sep 16];1(2):136–42.
60. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrières J, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: Results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 6];21(1):117–22.
61. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(SUPPL. 1).
62. Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of Long-Term Complications on Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes not Using Insulin [Internet]. Vol. 4. 2001 [cited 2018 Oct 14].
63. Rosas-Peralta M, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Ramírez-Arias E, Pérez-Rodríguez G. Hipertensión arterial sistémica en el adulto mayor. Recomendaciones para la práctica clínica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 14];54(1):75–7.
64. 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* [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 Nov 7];10(1):38.
65. Velescu A. Arteriopatía obliterante de extremidades inferiores en una población Mediterránea: epidemiología y asociación con enfermedad cardiovascular. presentadada [Internet]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2017 [cited 2019 Jul 28].
66. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* [Internet]. 2004 [cited 2019 Aug 28];110(6):738–43.
67. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SLR, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* [Internet]. 2003 [cited 2019 Aug 28];8(4):237–42.

BIBLIOGRAFIA

68. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Jun 23 [cited 2019 Aug 28];163(12):1469–74.
69. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* [Internet]. 1988 [cited 2019 Aug 28];19(5):547–54.
70. Ustrell-Roig, Xavier; Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 28];60(7):753–69.
71. Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular disease. *Heart* [Internet]. 2003 [cited 2019 May 6];89(6):681–6. Available from: www.heartjnl.com
72. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: Metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 Apr 30 [cited 2019 May 6];124(16):606–12.
73. Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C. Importance of Dyslipidemia Among Other Cardiovascular Risk Factors. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 6];11(SUPPL. 2):29–35.
74. López Suárez A, Elvira González J, Beltrán Robles M, Alwakil M, Manuel Saucedo J, Bascuñana Quirell A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 6];61(11):1150–8.
75. Grundy SM, Cleeman JI, Noel ; C, Merz B, Brewer B, Luther ;, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III]) was published in NCEP Report. 2001 [cited 2019 Feb 5];
76. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* [Internet]. 1977 May [cited 2019 Feb 5];55(5):767–72.
77. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* [Internet]. 1977 May 1 [cited 2019 Feb 5];62(5):707–14.
78. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective

BIBLIOGRAFIA

- American studies. *Circulation* [Internet]. 1989 Jan [cited 2019 Feb 5];79(1):8–15.
79. Miller GJ, Miller NE. Plasma-High-Density-Lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* [Internet]. 1975 Jan 4 [cited 2019 Feb 5];305(7897):16–9.
80. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and Mortality: 30 Years of Follow-up From the Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1987 Apr 24 [cited 2019 Feb 5];257(16):2176–80.
81. Guallar-Castilló P, Gil-Montero M, Leó N-Muñ Oz LM, Graciani A, Bayá N-Bravo A, Taboada JM, et al. el estudio ENRICA Magnitude and Management of Hypercholesterolemia in the Adult Population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. 2008 [cited 2019 Feb 5];
82. 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* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 6];64(4):295–304.
83. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 11];369(10):954–64.
84. Instituto Nacional de Estadística. Productos y Servicios _ Publicaciones _ Productos y Servicios _ Publicaciones _ Publicaciones de descarga gratuita [Internet]. 17/11/16. [cited 2019 Feb 5]. p. 1.
85. Fernández de Bobadilla J, Sanz de Burgoa V, Garrido Morales P, López de Sá E. Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. Estudio RETRATOS. *Atención Primaria* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2019 Feb 5];43(11):595–603.
86. McRobbie H, Thornley S. Cardiovascular Prevention (IV) The Importance of Treating Tobacco Dependence. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2019 Feb 5];61(6):620–8.
87. Yusuf S, Hawken S, Ôunpui S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet]. 2004 Sep 11 [cited 2019 Feb 5];364(9438):937–52.
88. Teo KK, Ounpui S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug 19 [cited 2019 Feb 5];368(9536):647–58.
89. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral

BIBLIOGRAFIA

- arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* [Internet]. 1999 Mar [cited 2019 Feb 5];20(5):344–53.
90. Ictus G de T de la G sobre la prevención primaria y secundaria del. *Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención Primaria y Secundaria del Ictus* [Internet]. 2009 [cited 2019 May 14].
 91. Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión arterial y política de salud en España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009 Feb 21 [cited 2019 May 7];132(6):222–9.
 92. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668–77.
 93. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE - 1-s2.0-S030089320875142X-main.pdf [Internet]. [cited 2016 Jun 3].
 94. Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug 16 [cited 2019 May 6];384(9943):591–8.
 95. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2018 Oct 14];141(6):421.
 96. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90.
 97. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2018 Apr 22];92(5):1189–96.
 98. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JAE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: Results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 15];172(7):555–63.
 99. Jiménez L. *Lo que dice la ciencia para adelgazar*. 4a ed. barcelona: Plataforma editorial; 2014.
 100. Aró F, Estruch RN. Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 13];66(10):771–4. .
 101. Milton K, Macniven R, Bauman A. Review of the epidemiological evidence for

BIBLIOGRAFIA

- physical activity and health from low- and middle-income countries. *Glob Public Health* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 5];9(4):369–81.
102. Urrea JK. Hipertensión arterial en la mujer. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Oct 19];25:13–20.
103. Fernández García MS. Fibrinógeno, Factor VII, hematocrito y riesgo cardiovascular en la población de Madrid [Internet]. Universidad Complutense; 1995 [cited 2019 Apr 19].
104. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2000;75(4):369–80.
105. Ameriso SF, Ruiz A, Pérez M. Infección, inflamación e ictus cerebral. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2004 [cited 2018 Sep 16];4(cLDL):7–12.
106. Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease [Internet]. Vol. 27, *Seminars in Vascular Surgery*. 2014 [cited 2019 Apr 19]. p. 148–51.
107. Llobera Serentill À. Arteriopatia Perifèrica i factors de risc cardiovascular. Millora de la prevenció secundària dels pacients amb arteriopatia perifèrica en l'Atenció Primària. Universitat de Girona; 2018.
108. René Malinow M, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association AHA Science Advisory [Internet]. Vol. 99, *Circulation*. 1999 [cited 2019 Apr 19].
109. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* [Internet]. 1987 Sep 4 [cited 2019 Apr 19];258(9):1183.
110. De Lorgeril M, Salen P, Martin J, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet , Traditional Risk Factors , and the Rate of Cardiovascular Complications After Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–85.
111. Bonet Basiero A, Bardají A. Epidemiología de la angina estable The Epidemiology of Stable Angina. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2010 [cited 2018 May 10];10:3–10.
112. Angina Pectoris - MeSH - NCBI [Internet]. [cited 2018 Oct 28].
113. Fox K, García MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. [Guidelines on the management of stable angina pectoris. Executive summary]. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 28];59(9):919–70.
114. National Center for Biotechnology Information. Myocardial Infarction - MeSH - NCBI [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 1979 [cited 2019 May 7]. p. 1.3
115. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal

BIBLIOGRAFIA

- definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Sep 7 [cited 2019 May 7];28(20):2525–38.
116. Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Martí R, Subirana I, Grau M, et al. Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 May 7];71(9):718–25.
 117. Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, García Tejada R. Prevalencia del aneurisma de aorta abdominal en varones de 65-80 años de una población rural. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2019 May 14];40(8):425–30.
 118. Ischemic Attack, Transient - MeSH - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 13].
 119. Stroke - MeSH - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 13].
 120. Amor AJ, Serra-Mir M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fit M, et al. Prediction of Cardiovascular Disease by the Framingham-REGICOR Equation in the High-Risk PREDIMED Cohort: Impact of the Mediterranean Diet Across Different Risk Strata. [cited 2019 May 13];
 121. Federación Española del Ictus. Código Ictus - Federación Española del Ictus [Internet]. 2018 [cited 2019 May 13]. p. 1.
 122. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007 [cited 2019 May 13];60(6):573–80.
 123. Gómez LA. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*. 2011;31(4):469–73.
 124. Alfaro M, Regidor E, Gutierrez JL, Mataix R, Guevara D. Mortalidad por cáncer, por enfermedad isquémica del corazón, por enfermedades cerebrovasculares y por diabetes mellitus en España. *Inst Inf Sanit Minist Sanid y Consum*. 2006;
 125. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según las causas de muerte por grupos de enfermedades. [Internet]. Vol. 2017. 2017 [cited 2019 May 5].
 126. Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(2):197–208.
 127. Moyer VA. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. preventive services task

BIBLIOGRAFIA

- force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(5).
128. Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. Vol. 382, *The Lancet.* 2013. p. 1312–4.
 129. 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.
 130. Alzamora MT, Baena-Díez 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(September 2006):348.
 131. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, Lin JK, Cowan MJ, Finucane MM, et al. The global cardiovascular risk transition: Associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and western diet in 1980 and 2008. *Circulation [Internet].* 2013 Apr 9 [cited 2017 Oct 4];127(14):1493–502.
 132. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2017 [cited 2019 Jun 29];70(1):1–25.
 133. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 37, *European Heart Journal.* 2016. p. 2315–81.
 134. Bolívar B, Fundació Jordi Gol i Gurina. Taxes d'incidència i prevalença a l'Atenció Primària : mètodes per a la seva obtenció [Internet]. [Barcelona]: Fundació Jordi Gol i Gurina; 2002 [cited 2019 Jul 25].
 135. Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 6].
 136. Albero MJM, Martínez RB, Crespán EC, Santa-Pau MR. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura [Internet]. Vol. 80, *Revista Española de Salud Pública.* Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social; 2006 [cited 2019 Jun 29]. p. 5–15.
 137. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Española Cardiol [Internet].* 2013 Apr 1 [cited 2019 Jun 29];55(4):337–46. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-cardiopatia-isquemica-espana-estimacion-articulo-13029694>

BIBLIOGRAFIA

138. Monreal,M, Alvarez,L; Vilaseca,B, Coll,R, Suarez, C,Toril, J, Sandclemente, C. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA) [Internet]. Vol. 19, European Journal of Internal Medicine. 2008 [cited 2019 Jul 28]. p. 192–7.
139. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Jun 29];149(4):606–12.
140. Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols M, María Ferreira E, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. Med Clin (Barc) [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 Jun 29];131(15):561–5.
141. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón JC, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. Rev Española Cardiol [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Jun 29];58(12):1403–10.
142. Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2008 [cited 2019 Jul 3];300(2):197–208.
143. Doobay A V, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes A Systematic Review. 2005 [cited 2019 Jul 29];
144. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. Eur Heart J [Internet]. 2006 Jan 25 [cited 2019 Jul 29];27(14):1743–9.
145. 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(21):2053–61.
146. 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 [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Aug 13];214(2):474–9.
147. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Gregory KD, Harris R, Isham G, et al. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. preventive services task force recommendation statement [Internet]. Vol. 151, Annals of Internal

BIBLIOGRAFIA

- Medicine. American College of Physicians; 2009 [cited 2019 Jul 6]. p. 474–82.
148. Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(3):186–92.
 149. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, et al. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events: The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):357–63.
 150. 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* [Internet]. 2013;13:119.
 151. Sanchez Fuentes D. Protocolos Tratamiento antiagregante [Internet]. Sociedad Española de Medicina Interna. 2004 [cited 2019 Jun 30]. 1–95 p. f
 152. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguéz A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 30];69(1):11–8.
 153. Hankey, Graeme J.; Jamrozik, Konrad; Broadhurst, Robyn J.; Forbes, Susanne; Burvill, Peter W.; Anderson, Craig S.; Stewart-Wynne EG. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth community stroke study. *Stroke* [Internet]. 1998 [cited 2019 Jun 30];29(12):2491–500.
 154. Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Swartz RH. Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack. *CMAJ* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 17];189(29):E954–61.
 155. D'agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. *Am Heart J* [Internet]. 2000 [cited 2019 Jul 28];139(2):272–81.
 156. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Jul 28];60(5):476–85.
 157. Investigadores de REGICOR. Calculadora de risc cardiovascular REGICOR [Internet]. [cited 2019 Jul 28].

XI. ÍNDICE DE IMÁGENES

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Formación de placa aterosclerótica	11
Imagen 2: Desarrollo de cicatrización con calcificación	12
Imagen 3: Clasificación clásica de la AP.....	13
Imagen 4: Características de las tablas de RCV.....	19
Imagen 5: Variables de las tablas de RCV.....	19
Imagen 6: Diagrama de flujo de la población de incidencia	65
Imagen 7: Diagrama de flujo de la población de recurrencia	87

XII. ÍNDICE DE GRÁFICAS

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Kaplan-Meier EC	72
Gráfica 2: Kaplan-Meier ECe	72
Gráfica 3: Kaplan-Meier CAAA	72
Gráfica 4: Kaplan-Meier cirugía vascular	72
Gráfica 5: Kaplan-Meier morbilidad vascular	72
Gráfica 6: Kaplan-Meier morbimortalidad	74
Gráfica 7: Kaplan-Meier mortalidad total	74
Gráfica 8: Kaplan-Meier mortalidad vascular	74
Gráfica 9: Kaplan-Meier mortalidad no vascular	74

XIII. ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características basales de los sujetos de estudio según ITB.....	67
Tabla 2a: Incidencia de primeros EV en función de ITB	69
Tabla 2b: Análisis de primeros EV en función de ITB	69
Tabla 2c: Análisis de primeros EV en función del ITB ajustado por edad y sexo.	70
Tabla 2d: Análisis de primeros EV en función del ITB ajustado per FRV.....	70
Tabla 3: Características basales de sujetos con AP según la presencia de síntomas.....	75
Tabla 4a: Incidencia de primeros EV en sujetos con AP sintomática y asintomática	77
Tabla 4b: Primeros EV en sujetos con AP sintomática y asintomática	78
Tabla 5a: Primeros EV en sujetos AP sintomática y otros FRV	79
Tabla 5b: Morbilidad en sujetos AP sintomática y otros FRV.....	81
Tabla 5c: Mortalidad en sujetos AP sintomática y otros FRV.....	82
Tabla 6a: Primeros eventos en sujetos AP asintomática y otros FRV	83
Tabla 6b: Morbilidad en sujetos AP asintomática y otros FRV.....	85
Tabla 6c: Mortalidad en sujetos AP asintomática y otros FRV.....	86
Tabla 7: Características basales de población con eventos secundarios	88
Tabla 8: Eventos prevalentes e incidentes según etiología.....	89
Tabla 9a: Evento primario y recurrencia etiológica (primer evento incidente o recurrente).....	90
Tabla 9b: Relación entre evento primario y recurrencia excluyendo individuos sin recurrencia (primer evento incidente o recurrente)	90
Tabla 10: Relación entre evento primario y todos los eventos recurrentes (primer evento incidente o recurrente).....	90
Tabla 11a: Evento primario y recurrencia etiológica en individuos (primer evento incidente).....	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 11b: Relación entre evento primario y recurrencia (primer evento incidente)	91
Tabla 12: Relación entre evento primario y todos los eventos (primer evento incidente).....	92
Tabla 13: Diferencia entre el porcentaje de evento primario y recurrencia etiológica de evento primario incluyendo prevalentes Vs únicamente incidentes	92
Tabla 14: Diferencia entre el evento primario y todos los eventos incluyendo prevalentes Vs únicamente incidentes.....	92
Tabla 15: Eventos recurrentes en sujetos con AP	93
Tabla 16: Eventos recurrentes en sujetos sin AP.....	93
Tabla 17: Eventos recurrentes independientemente de su etiología en sujetos con y sin AP	94
Tabla 18: Regresión logística de recurrencia	94
Tabla 19: Número de EC en sujetos con y sin AP	95
Tabla 20: Recurrencia de EC según presenten o no AP.....	95
Tabla 21: Regresión logística de recurrencia de EC	95
Tabla 22: Número de ECe según presenten o no AP	96
Tabla 23: Recurrencia o no de ECe según presenten o no AP.....	96
Tabla 24: Regresión logística de recurrencia de ECe en personas con AP	97
Tabla 25: Tiempo de seguimiento de los sujetos de la cohorte.....	97
Tabla 26: Regresión de Poisson con AP como variable independiente	97
Tabla 27: Regresión binomial negativa	98
Tabla 28: Regresión binomial negativa añadiendo la variable indicadora “Tiene algún evento prevalente”	98
Tabla 29: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente	99
Tabla 30a: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente ...	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 30b: Regresión binomial negativa añadiendo la variable indicadora “Tiene algún evento CARDÍACO prevalente”	99
Tabla 31: Regresión binomial negativa con AP como variable independiente ...	100
Tabla 32: Regresión de Cox con AP como variable independiente	100
Tabla 33: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora “Tiene algún evento prevalente”	100
Tabla 34a: Regresión de Cox con AP como variable independiente	101
Tabla 34b: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora “Tiene algún evento prevalente”	101
Tabla 35a: Regresión de Cox con AP como varia independiente	102
Tabla 35b: Regresión de Cox con AP como variable independiente añadiendo la variable indicadora “Tiene algún evento prevalente”	102

XIV. ANEXOS

ANEXOS

1. TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tablas de Framingham(155) con los diferentes modelos de probabilidad según la inclusión de diferentes FRV:

Age	Total-C	HDL-C									Diabetes No = 0 Yes = 3	Cigs No=0 Yes = 4	SBP			
		25	30	35	40	45	50	60	70	80			if untreated	if treated		
35-39	0												<110	0	<110	0
40-44	1	160	8	7	5	5	4	3	2	1	0		110-124	1	110-114	1
45-49	3	170	8	7	6	5	4	4	2	1	0		125-144	2	115-124	2
50-54	4	180	9	7	6	5	5	4	3	2	1		145-164	3	125-134	3
55-59	6	190	9	8	7	6	5	4	3	2	1		165-184	4	135-144	4
60-64	7	200	9	8	7	6	5	5	3	2	1		185-214	5	145-154	5
65-69	9	210	10	8	7	6	6	5	4	3	2		>=215	6	155-215	6
70-74	10	220	10	9	8	7	6	5	4	3	2				>=215	6
		230	10	9	8	7	6	6	4	3	2					
		240	10	9	8	7	7	6	5	4	3					
		250	11	9	8	8	7	6	5	4	3					
		260	11	10	9	8	7	6	5	4	3					
		270	11	10	9	8	7	7	5	4	3					
		280	11	10	9	8	8	7	6	5	4					
		290	12	10	9	9	8	7	6	5	4					
		300	12	11	10	9	8	7	6	5	4					

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	0%	14	1%	28	17%
2	0%	16	2%	30	24%
4	0%	18	3%	32	32%
6	0%	20	4%	34	43%
8	0%	22	6%		
10	1%	24	9%		
12	1%	26	12%		

Probability of initial CHD within 2 years for men aged 35 to 74 and free of cardiovascular disease.

If not Menopausal, Age	Total-C	HDL-C									Diabetes No = 0 Yes = 3	Cigs No=0 Yes = 2	alcohol oz/wk 0-4 6 to 40	SBP			
		25	30	35	40	45	50	60	70	80				if untreated	if treated		
35-39	0	160	5	4	3	3	2	2	1	1	0			<110	0	<114	0
40-44	1	170	5	4	4	3	3	2	1	1	0			110-114	1	115-124	2
45-49	3	180	5	5	4	3	3	2	2	1	0			115-124	2	125-134	3
50-54	4	190	5	5	4	4	3	3	2	1	1			125-134	3	135-144	4
55-59	6	200	6	5	4	4	3	3	2	1	1			135-154	4	145-154	5
60-64	7	210	6	5	5	4	3	3	2	2	1			155-164	5	155-164	6
65-69	9	220	6	5	5	4	4	3	2	2	1			165-184	6	165-194	7
70-74	10	230	6	6	5	4	4	3	3	2	1			185-194	7	195-214	8
		240	6	6	5	5	4	4	3	2	2			195-214	8	215-234	9
		250	7	6	5	5	4	4	3	2	2			215-234	9	>=235	10
		260	7	6	5	5	4	4	3	3	2			>=235	10		
		270	7	6	6	5	5	4	3	3	2						
		280	7	6	6	5	5	4	3	3	2						
		290	7	6	6	5	5	4	4	3	2						
		300	7	7	6	5	5	5	4	3	3						

if has prevalent menopause use:

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	0%	14	0%	28	3%
2	0%	16	0%	30	6%
4	0%	18	0%	32	11%
6	0%	20	0%	34	18%
8	0%	22	1%	36	31%
10	0%	24	1%		
12	0%	26	2%		

if does not have prevalent menopause use:

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	0%	14	2%
2	0%	16	3%
4	0%	18	5%
6	0%	20	9%
8	0%	22	16%
10	1%	24	27%
12	1%	26	43%

Probability of initial CHD within 2 years for women aged 35 to 74 and free of cardiovascular disease: Model without triglycerides.

ANEXOS

If not Menopausal,		HDL-C										Diabetes	Cigs	SBP	
Age	Total-C	25	30	35	40	45	50	60	70	80	No = 0	No=0	If untreated	If treated	
35-39	0	160	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	<110	<114	
40-44	1	170	4	3	3	2	2	2	1	1	0	0	110-114	115-124	
45-49	3	180	4	3	3	2	2	2	1	1	0	0	115-124	125-134	
50-54	4	190	4	3	3	2	2	2	1	1	0	0	125-134	135-144	
55-59	6	200	4	3	3	3	2	2	1	1	1	1	135-154	145-154	
60-64	7	210	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	155-164	155-174	
65-69	9	220	4	4	3	3	3	2	2	1	1	1	165-184	175-204	
70-74	10	230	4	4	3	3	3	2	2	1	1	1	185-204	205-224	
If Menopausal,		240	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1	205-224	225-244	
Age	Total-C	250	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1	225-244	>=245	
35-39	19	260	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1	195-194	195-354	
40-64	18	270	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2	355+		
65-74	17	280	5	4	4	4	3	3	2	2	2	2			
		290	5	5	4	4	3	3	3	2	2	2			
		300	5	5	4	4	3	3	3	2	2	2			

if has prevalent menopause use:

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	0%	14	0%
2	0%	16	0%
4	0%	18	0%
6	0%	20	0%
8	0%	22	0%
10	0%	24	1%
12	0%	26	1%

if does not have prevalent menopause use:

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	0%	14	1%
2	0%	16	2%
4	0%	18	4%
6	0%	20	7%
8	0%	22	12%
10	0%	24	21%
12	1%	26	34%

Probability of initial CHD within 2 years for women aged 35 to 74 and free of cardiovascular disease: Model with triglycerides.

Age	Total-C	HDL-C										Diabetes
35-39	0	25	30	35	40	45	50	60	70	80	No = 0	
40-44	1	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0	
45-49	3	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1	
50-54	4	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1	
55-59	6	190	12	10	9	8	7	6	4	3	2	
60-64	7	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2	
65-69	9	210	13	11	10	9	7	7	5	4	2	
70-74	10	220	13	11	10	9	8	7	5	4	3	
		230	13	12	10	9	8	7	6	4	3	
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4	
		250	14	13	11	10	9	8	6	5	4	
		260	15	13	12	10	9	8	7	5	4	
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5	
		280	15	14	12	11	10	9	7	6	5	
		290	16	14	13	11	10	9	8	6	5	
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6	

Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	3%	14	9%	28	25%
2	4%	16	11%	30	29%
4	4%	18	13%		
6	5%	20	14%		
8	6%	22	17%		
10	7%	24	19%		
12	8%	26	22%		

Probability of subsequent CHD within 2 years for men aged 35 to 74 with CHD or stroke.

ANEXOS

Age		HDL-C										Diabetes No = 0 Yes = 8	Cigs No=0 Yes = 4	SBP	
		Total-C	25	30	35	40	45	50	60	70	80			<110	
35-39	0	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0			0	
40-44	1	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1			1	
45-49	2	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1			1	
50-54	3	190	12	10	9	8	7	6	4	3	2			3	
55-59	4	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2			4	
60-64	5	210	13	11	10	9	8	7	5	4	2			5	
65-69	6	220	13	12	10	9	8	7	5	4	3			6	
70-74	7	230	14	12	11	9	8	7	6	4	3			7	
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4			8	
		250	14	13	11	10	9	8	7	5	4			9	
		260	15	13	12	11	9	9	7	6	4			10	
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5			11	
		280	15	14	12	11	10	9	8	6	5			12	
		290	16	14	13	12	10	10	8	7	5			13	
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6				

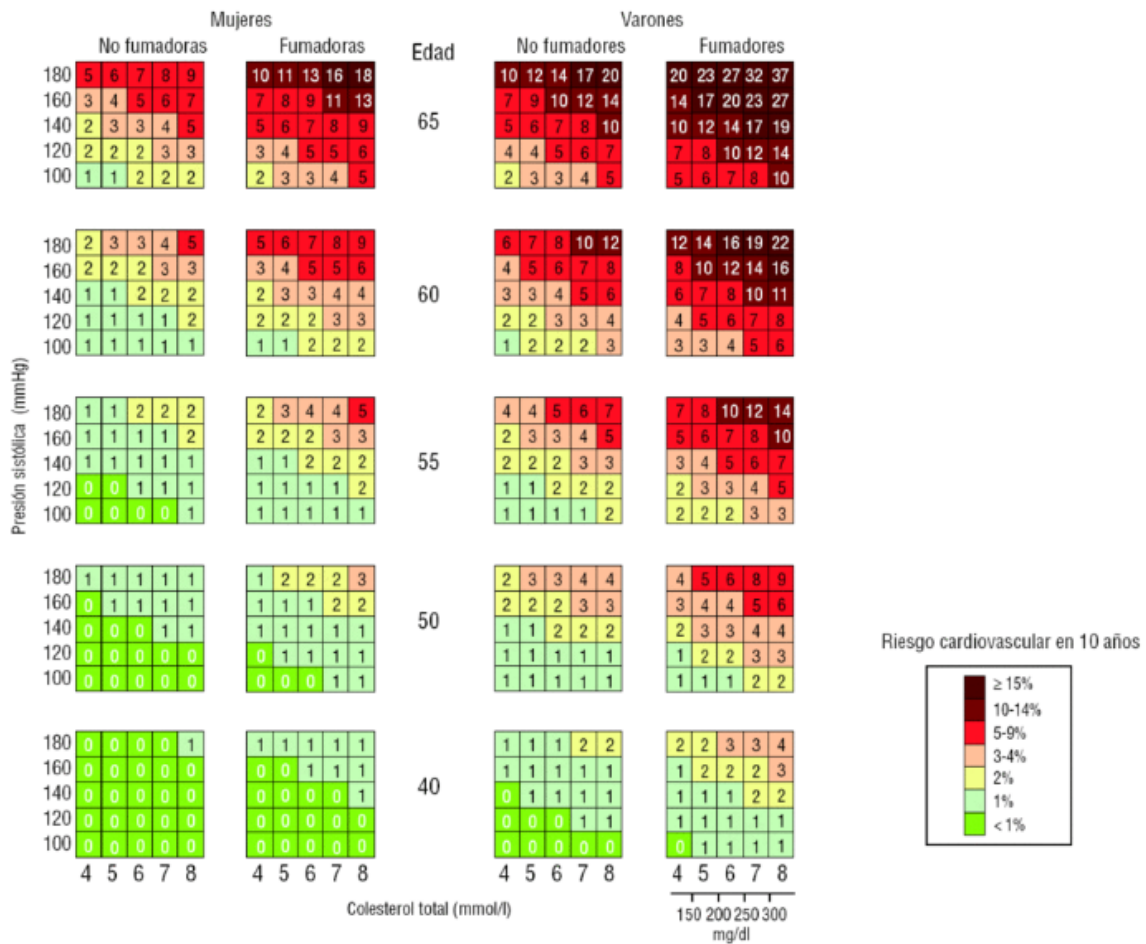
Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities	Pts	2-yr Probabilities
0	1%	14	3%	28	9%
2	1%	16	3%	30	11%
4	1%	18	4%	32	13%
6	1%	20	5%	34	16%
8	2%	22	5%	36	19%
10	2%	24	7%	38	22%
12	2%	26	8%		

Probability of subsequent CHD within 2 years for women aged 35 to 74 with CHD or stroke.

ANEXOS

Tablas SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad(156):

:



ANEXOS

Imagen de la web de **REGICOR** “<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>” para el cálculo del riesgo cardiovascular validado para población Española(157):

The image shows the web interface of the REGICOR cardiovascular risk calculator. At the top left is the REGICOR logo, which includes a red heart and the text 'REGICOR 35 anys Registre Gironi del Cor www.regicor.org'. The main title is 'Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR' with the version 'Versión 2.1 Abril 2012'. There are three language tabs: 'Català', 'Castellano', and 'English'. The main content area is titled 'Calculadora' and contains several input fields: 'Edad:' with a text box; 'Sexo:' with radio buttons for 'Hombre' and 'Mujer'; 'Fumador/a:' with radio buttons for 'Sí' and 'No'; 'Diabético/a:' with radio buttons for 'Sí' and 'No'; 'Colesterol total (mg/dl):' with a text box; 'Colesterol HDL (mg/dl):' with a text box; 'Tensión arterial sistólica (mmHg):' with a text box; and 'Tensión arterial diastólica (mmHg):' with a text box. Below these fields are two green buttons: 'calcula' and 'informe'. There are also links for 'Limpia' (with a red eraser icon) and 'Imprime' (with a printer icon). At the bottom left of the main area are links for 'instrucciones' and 'explicaciones'. The footer contains several logos and text: 'Desarrollo: Investigadores de REGICOR Adaptación web: Antaviana'; 'Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.'; 'Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders IMIM, Barcelona, Spain'; 'IMIM Parc de Salut MAR Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques'; 'FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL "Una manera de hacer Europa"'; 'Red HERACLES de investigación cardiovascular'; and 'ciberccv Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares'.

2. OTROS DOCUMENTOS

1.- Cuestionario ARTPER:

enganxar etiqueta identificativa

1. Nom i cognom del metge de família assignat i UBA: _____

2. Telèfons de contacte del pacient (pel seguiment):

3. E-mail de contacte del pacient (pel seguiment):

4. Data d'examen

/ /

5. Quin és el motiu pel qual no vulgui / pugui col·laborar en l'estudi?

- Impossible establir contacte Temporalment fora d'àrea (demanar tel·l.) Falta de temps Hospitalitzat/da o malaltia import
 No li interessa l'estudi Trasl·lat de residència (demanar tel·l.) Defunció Altres motius

6. INFORMACIÓ D'UN CONTACTE (DOMICILI DIFERENT)

Primer cognom	Segon cognom	Nom
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Telèfon 1	Telèfon 2	Vincle amb el contacte
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

7. Quina és la seva situació laboral actual?

- Està treballant Jubilat Atur Estudiant
 Mestressa de casa Treballa però té una baixa laboral de més de tres mesos Incapacitat permanent

Consum de tabac

8. Fuma vostè actualment?

- sí, regularment (almenys 1/dia) ex-fumador de 0 a 1 any (almenys 1/dia) ex-fumador d'1 a 5 anys (almenys 1/dia)
 ex-fumador > de 5 anys (almenys 1/dia) mai fumador

9. Quina edat tenia quan va deixar de fumar? (només ex-fumadors) anys

Antecedents de diabetis

10. Té vostè antecedents familiars de 1er grau de diabetis? (pares o germans) sí no

11. Va tenir diabetis en algun embaràs? (només dones) sí no

Qüestionari Vascular

12. Li fa mal o li molesta alguna canya quan camina? (en cas de contestar no, passar a la pregunta 18)

- sí no no puc caminar

13. Li apareix alguna vegada aquest mateix dolor quan està dret (sense caminar) o quan està assegut?

- sí no

14. Li apareix alguna vegada aquest mateix dolor quan camina amb pujada o quan accelera el pas?

- sí no

15. Què li passa si quan li fa mal s'atura i es queda dret?

- el mal s'hi desapareix en menys de 10 minuts el mal s'hi continua més de 10 minuts

16. Nota el dolor al panxell (pantorrillas)? sí no

17. Nota el dolor a les cuixes o als glutis (muslos o glúteos)? sí no

ANEXOS

Activitat física

18. Quina activitat física ha fet al seu temps lliure durant l'ÚLTIM MES?

CAMINAR dies/mes min/dia mesos/any

TREBALLAR L'HORT dies/mes min/dia mesos/any

FER ESPORT O BALLAR. Quin tipus d'esport o ball?

Tipus d'esport/ball: _____ dies/mes min/dia mesos/any

Tipus d'esport/ball: _____ dies/mes min/dia mesos/any

Tipus d'esport/ball: _____ dies/mes min/dia mesos/any

PUJAR ESCALES dies/mes pisos/dia

En UNA SETMANA:

19. Quant temps dedica a anar a COMPRAR A PEU? min/setmana

20. Quant temps dedica a NETEJAR la casa? min/setmana

21. Quina activitat física fa ACTUALMENT al seu lloc de treball?

- Bàsicament estic assegut/da i camino poc (despatx, administratiu,...) Camino força i faig esforços vigorosos (carter, transportista,...)
- Estic assegut/da però faig esforços moderats continuats (caixer/ra,...) Bàsicament faig esforços vigorosos i de molta activitat (construcció, carregadors,...)
- Camino força però no faig cap esforç vigorós (venedor, comercial, ...) Bàsicament estic dret sense moure'm

22. Ha modificat la pràctica habitual d'activitat física durant els últims 5 anys?

- Sí, ha augmentat molt Sí, ha augmentat una mica No Sí, ha disminuït una mica Sí, ha disminuït molt

23. Quina de les següents afirmacions descriu més bé la seva capacitat de fer esforços físics?

- cap limitació per fer esforços físics (pot cavar, fer footing, ...)
- limitació lleugera de l'activitat física (pot ballar, pujar 8 grams sense parar,...)
- limitació marcada de l'activitat física (pot duntar-se o vestir-se, passar la mopa, ...)
- qualsevol activitat física dona sensació de falta d'aire o cansament (no pot duntar-se o vestir-se,...)
- de vegades té sensació de falta d'aire o cansament al fer activitats físiques però no és possible definir exactament amb quina activitat física passa

Fractures

24. S'ha fracturat algun os en els darrers 5 anys? (en cas de contestar no, passar a la pregunta 26) sí no

25. Quin?

En quina data?

On el van atendre?

- | | | | |
|--|--|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> canell/avantbraç: | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> atenció primària | <input type="checkbox"/> urgències |
| <input type="checkbox"/> espatlla/húmer: | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> atenció primària | <input type="checkbox"/> urgències |
| <input type="checkbox"/> columna vertebral: | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> atenció primària | <input type="checkbox"/> urgències |
| <input type="checkbox"/> coll de fèmur/maluc: | <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> atenció primària | <input type="checkbox"/> urgències |
| <input type="checkbox"/> altres (especificar): | _____ | <input type="checkbox"/> atenció primària | <input type="checkbox"/> urgències |

/ /

26. Pes al néixer: < 2 kg 2 - 2,8 kg 2,8 - 3,6 kg > 3,6 kg no ho recorda

ANEXOS

27. Dels següents medicaments, si us plau, marqui els que està prenent **ACTUALMENT**.
(incloem el nom genèric de cada medicament entre parèntesi)

Medicament	Ho està prenent actualment?	Data d'inici									
Actonel, Acel (risadronato)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Pamifos (pamidronato)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Bonviva (ibandronato)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Difosfona (atidronato)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Evista (raloxifeno)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Forsteo (teriparatida)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Fosamax (alondronato)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Boltin (tibolona)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Miacalcic (calcitonina)	<input type="checkbox"/>			/			/				
Protelos, Ossor (ranolato de ostoncia)	<input type="checkbox"/>			/			/				

Només per dones (si és home passar a la pregunta 31)

28. Té encara el seu període menstrual?

sí, normalment sí però irregularment no no s'escan

29. Quina edat tenia quan va iniciar la menopausa? anys Si encara té el període menstrual marcar una creu:

30. Ha pres algun cop, almenys durant un any, hormones sexuals (estrògens) pels símptomes de la menopausa? sí no no s'escan Si la resposta és SÍ, quants anys? anys

Contaminació ambiental

31. Anys de residència a la vivenda actual: anys

32. Adreça i municipi actuals (si és diferent del de l'etiqueta identificativa):

33. Adreça completa (poble, carrer, número, pis) del lloc de treball o del lloc on passi més hores al dia (si no és casa seva):

34. Anys que fa que va a aquesta adreça: anys

Disfunció erèctil (només per homes, si és dona passar a la pregunta 37)

35. Té ereccions? sí no

36. Té dificultats per mantenir una relació coital satisfactòria? sí no

37. Comentaris del pacient:

Exploració física

38. Alçada (arrodonir)

cm

39. Pes (arrodonir)

quilograms

40. Cintura

cm

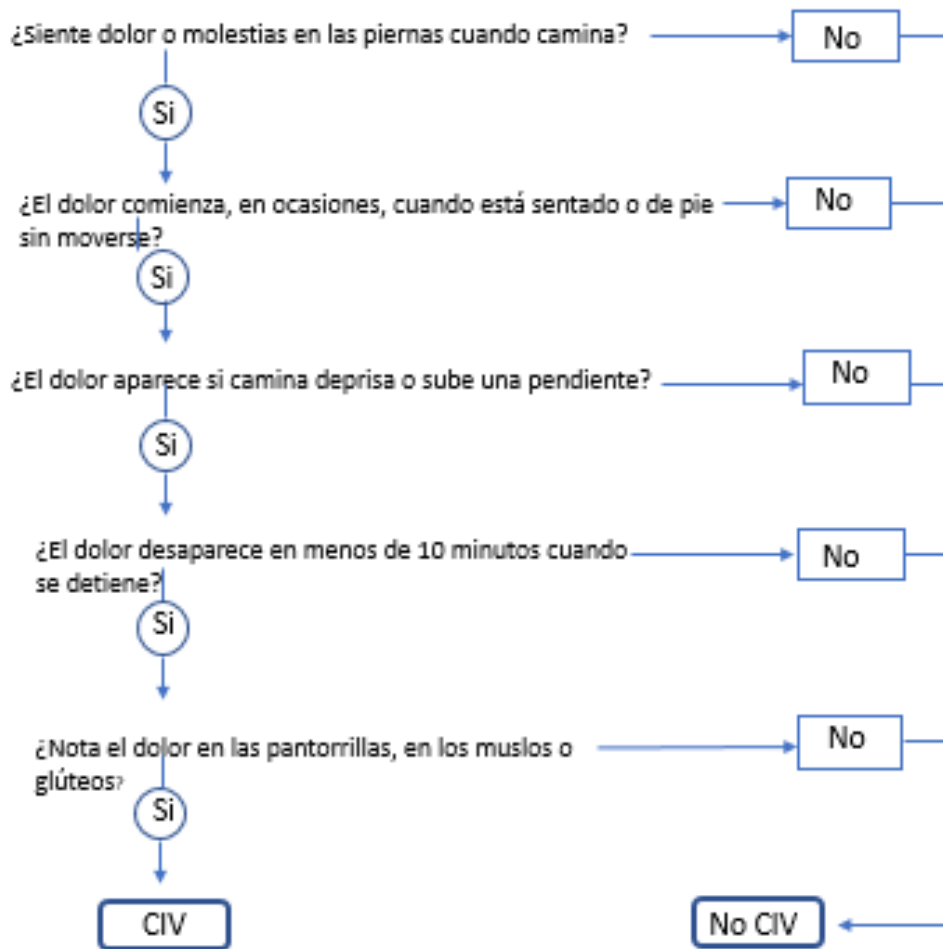
41. Maluc (Cadera)

cm

ANEXOS

	1era presa	2na presa	
42. Pressió sistòlica extremitat superior esquerra	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
43. Pressió diastòlica extremitat superior esquerra	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
44. Pressió sistòlica extremitat superior dreta	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
45. Pressió diastòlica extremitat superior dreta	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
46. Braç control: <input type="checkbox"/> Dret <input type="checkbox"/> Esquerre			
47. Pressió sistòlica per doppler braç control	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	doppler	52. ITB dret (pedi) <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
48. Pressió sistòlica extremitat inferior dreta (pedi)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		53. ITB dret (tibial posterior) <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
49. Pressió sistòlica extremitat inferior dreta (tibial posterior)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		54. ITB esquerre (pedi) <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
50. Pressió sistòlica extremitat inferior esquerra (pedi)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		55. ITB esquerre (tibial posterior) <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
51. Pressió sistòlica extremitat inferior esquerra (tibial posterior)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Dades d'història clínica			
56. Diagnòstic d'hipertensió arterial o presa de medicació antihipertensiva	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
57. Diagnòstic d'hipercolesterolèmia o presa de medicació hipolipemiant	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
58. Diagnòstic de diabetis mellitus o presa de medicació hipoglicemiant	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
59. Diagnòstic d'ictus	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
60. Diagnòstic d'accident isquèmic transitori	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
61. Diagnòstic d'angor	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
62. Diagnòstic d'infart agut de miocardi	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
63. Diagnòstic d'arteriopatia perifèrica extremitats inferiors	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
64. Presa actual d'antihipertensius	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
65. Presa actual d'hipolipemians	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
66. Presa actual d'hipoglicemians	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
67. Presa actual d'antiagregants	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
68. Presa actual d'anticoagulants	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
69. Aneurisme aorta abdominal	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
70. Aneurisme artèries ilíaqües	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
71. Amputació d'extremitat inferior per causa vascular	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
72. Revascularització a l'extremitat inferior	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
73. Revascularització cardíaca	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
74. Revascularització cap o coll	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no		
75. Electrocardiograma: <input type="checkbox"/> hipertrofia ventricle esquerra <input type="checkbox"/> signes d'isquèmia o lesió <input type="checkbox"/> axafa <input type="checkbox"/> altres <input type="checkbox"/> normal			
Dades analítiques			
76. Colesterol total <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	77. HDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	78. LDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	79. Triglicèrids <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
			80. Glicèmia <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
			81. HbA1c <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> %
82. Observacions de l'enquestadora:			

2.- Cuestionario de Edimburgo modificado para claudicación intermitente vascular. CIV: claudicación intermitente vascular.:



- Dolor en pantorrillas= CIV definida
- Dolores en muslos o glúteos= CIV atípica

3. FINANCIACIÓN

Los trabajos de esta tesis han recibido financiación de:

Beca para la Realización de Tesis Doctoral para médicos en periodo de formación o especialistas de reciente titulación en Medicina Familiar y Comunitaria. Cátedra de docencia e investigación en medicina de familia de la “Universitat Autònoma de Barcelona” (UAB)-Novartis- IDIAP Jordi Gol 2014.

Morbimortalidad cardiovascular y no cardiovascular a los 9 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER. Instituto de Salud Carlos III. PI15/00510.

Incidencia de arteriopatía periférica y relación con factores de riesgo vascular y morbimortalidad cardiovascular a los 5 años de seguimiento de la cohorte poblacional ARTPER. Instituto de Salud Carlos III. PI11/00765.

Valor Predictivo de la arteriopatía periférica silente en relación a la morbimortalidad cardiovascular: Estudio de cohortes (ARTPER). Instituto de Salud Carlos III. PI07/90415.

Eventos vasculares a corto-medio plazo en individuos con arteriopatía periférica. Estudio multicéntrico poblacional. Beca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ETES 2007. PI070403.

