



Universitat Autònoma de Barcelona

HISTÒRIA NATURAL DELS PACIENTS AMB ARTERIOPATIA PERIFÈRICA

Autora: Mar Oller Grau

Directors: Dr.Fernández-Llamazares; Dr.Monreal

Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascular

Departament de Cirurgia

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Universitat Autònoma de Barcelona

Treball d'investigació, convocatòria setembre 2011

ÍNDEX

ÍNDEX	3
ÍNDEX DE TAULES I FIGURES.....	4
CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA.....	5
CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA.....	6
RESUM.....	7
INTRODUCCIÓ	8
OBJECTIUS.....	11
PACIENTS i MÈTODE	12
• CRITERIS D'INCLUSIÓ.....	12
• DISENY DE L'ESTUDI	13
• VARIABLES REGISTRADES.....	13
• DEFINICIONS	14
• SEGUIMENT	15
• ANÀLISI ESTADÍSTIC	16
RESULTATS.....	17
DISCUSSIÓ.....	31
CONCLUSIONS	34
BIBLIOGRAFIA	35

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

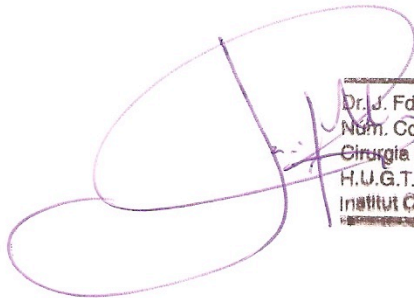
Taula I: Característiques clíniques i tractament en 1205 pacients amb arteriopatia perifèrica simptomàtica segons la seva presentació inicial	20
Taula II: Incidència (per 100 pacients-any) d'episodis isquèmics i mortalitat segons la seva presentació inicial	22
Taula III: Causes de mort segons el grau d'arteriopatia.....	23
Taula IV: Anàlisi univariant de risc d'aparició de nous episodis isquèmics o mort.....	25
Taula V: Anàlisi multivariant de risc de desenvolupar episodis isquèmics o mort	28
Figura I: Incidència acumulada d'episodis isquèmics segons la gravetat de MAP	29
Figura II: Mortalitat acumulada segons la gravetat de la malaltia arterial perifèrica ...	30

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Jaume Fernández-Llamazares, Cap de Servei de Cirurgia General i Digestiva i Catedràtic de Cirurgia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Història natural dels pacients amb arteriopatia perifèrica**” ha estat realitzat sota la seva direcció per la llicenciada **Mar Oller Grau**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.



Dr. J. Fdez. Llamazares Rguez.
Núm. Col·legiat 08-08081-7
Cirurgia General i de l'Àparell Digestiu
H.U.G.T. i P.
Institut Català de la Salut

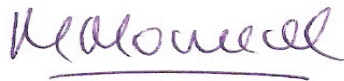
Barcelona, 1 Setembre 2011

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Manuel Monreal Bosch, Cap de Secció del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i Professor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Història natural dels pacients amb arteriopatia perifèrica**” ha estat realitzat sota la seva direcció per la llicenciada **Mar Oller Grau**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.



Monreal Bosch, Manuel
Núm. Col·legiat 08-09644-4
Medicina Interna
H. U. G. T. i P. - Tel. 93 465 12 00
Institut Català de la Salut-ICS

Barcelona, 1 Setembre 2011

RESUM

Introducció: La història natural en pacients amb malaltia arterial perifèrica no han estat extensament estudiada

Pacients i mètode: FRENA és un registre observacional, multicèntric, prospectiu de pacients amb malaltia arterial perifèrica

Resultats: S'inclouen 1205 pacients amb malaltia arterial perifèrica dels quals 604 (50%) corresponen a l'estadi IIa de Fontaine; 336 (28%) a l'estadi IIb; 121 (10%) a l'estadi III i 144 (12%) a l'estadi IV. Amb una mitjana de seguiment de 13 mesos, 172 pacients (14%) desenvolupen episodis isquèmics (infart de miocardi 40, ictus 28, isquèmia crítica de les extremitats inferiors 115) i 83 pacients (6'9%) moren.

En els pacients amb estadi IIa la incidència d'isquèmia arterial crítica va ser similar a la d'infart de miocardi: 2.89 (95% CI: 1.87-4.26) vs 2.51 (95% CI: 1.58-3.81) episodis per 100 pacients-any. En l'anàlisi multivariant els pacients amb càncer, diabetis, afectació prèvia d'altres territoris arterials, estadis de Fontaine III o IV, PAS <130mm Hg, insuficiència renal i els pacients que rebien anticoagulants tenen el risc de mort augmentat.

Conclusions: A mida que avança la gravetat de la malaltia hi ha més episodis isquèmics i més mortalitat. En els pacients amb estadi IIa, la incidència d'isquèmia crítica no difereix de la incidència d'infart de miocardi o d'ictus. Els pacients amb PAS <130mmHg tenen 3 vegades més risc de morir.

INTRODUCCIÓ

Els pacients amb malaltia arterial perifèrica (MAP) tenen un risc augmentat de desenvolupar isquèmia crítica en les extremitats afectades i nous episodis isquèmics en altres territoris arterials.¹⁻³ En aquests pacients, es considera que tenen una mortalitat semblant a la dels malalts coronaris o amb ictus.¹⁻³ Per tant, aquests pacients acostumen a ser candidats per a les estratègies de prevenció secundària, de forma comparable als pacients amb malaltia cardíaca o malaltia cerebrovascular.

La malaltia arterial perifèrica, segons la TASC II (“Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) està causada per l’arteriosclerosi la qual produeix estenosis o oclusions arterials en els vasos que irriguen les extremitats inferiors.

L’aparició del símptomes clínics de l’arteriopatia perifèrica acostuma a ser gradual.⁵ La claudicació intermitent, un dels primers símptomes de la malaltia arterial perifèrica, es produeix quan el fluxe sanguini de l’extremitat és suficient per satisfer les demandes metabòliques del múscul en repòs però és incapaç d’augmentar la resposta al exercici, per tant és insuficient per proporcionar l’aport necessari d’oxigen que requereix la massa muscular en activiat. La distància que el pacient pot caminar sense molèsties i la distància a la que ha de parar-se per aparició de dolor expressa d’alguna manera la magnitud de l’isquèmia (s’ha de tenir en compte que aquest paràmetre depen de la velocitat de la marxa, el terreny i la inclinació així com la presència d’altres malalties associades).

Les manifestacions clíniques de la malaltia arterial perifèrica es classifiquen segons la classificació de Fontaine i Leriche, que consta de quatre graus.⁶

- Grau I: pacients asimptomàtics però amb exploració patològica que mostra l'absència d'algun pols perifèric. No tenen claudicació intermitent o bé aquesta és a tan llarga distància que no és valorable.

- Grau II: Es tracta de pacients amb claudicació intermitent. Dolor a nivell dels bessons que es desencadena amb la deambulació. Es caracteritza per aparèixer sempre a la mateixa distància i cedir amb el repòs.
 - Grau IIa > 150m. El pacient pot caminar més de 150 metres sense tenir que parar-se per dolor.
 - Grau IIb <150m Claudicació abans de 150 metres per aparició de dolor (generalment a nivell de bessons) que obliga a aturar la marxa.

- Grau III: Quan hi ha dolor en repòs. Representa una important afectació vascular, implica la disminució del fluxe sanguini, el qual és insuficient per mantenir els requeriments metabòlics tissulars basals. És un dolor intens i de difícil control amb analgèsia. El dolor en repòs augmenta o apareix quan el pacient es troba en decúbit supí pel que és més freqüent durant la nit. Això es deu a la baixada de la pressió arterial mitja durant la nit i a la disminució de la perfusió distal amb el decúbit.

- Grau IV: Quan hi ha existència de lesions tròfiques o úlceres isquèmiques, sobretot en zones distals principalment els dits dels peus. El concepte d'úlcera isquèmica que no cura es refereix a lesions (més enllà de la causa que la va

provocar) en les que el aport sanguini és insuficient per mantenir la resposta inflamatòria necessària per a la cicatrització.

La isquèmia crítica de les extremitats inferiors fa referència als pacients que presenten dolor en repòs o úlceres isquèmiques/gangrena secundàries a una malaltia arterial perifèrica demostrada per mètodes objectius (pressió en turmell menor de 50mmHg).

Malgrat la importància d'aquesta malaltia i la seva gravetat i freqüència, ens trobem que hi ha una escassa informació pel que fa als predictors d'episodis isquèmics (cardíacs, cerebrals, perifèrics) en pacients amb arteriopatia perifèrica simptomàtica.⁷⁻¹²

Els estudis publicats prèviament aporten dades sobre l'aparició d'episodis en pacients d'aquestes característiques però només durant períodes d'hospitalització. Alguns d'aquests estudis s'han centrat en el risc d'evolució a isquèmia crítica o mort,^{4,8,9} altres estudis que provenen d'assaigs clínics tenen com a inconvenient que la mostra no és representativa de la població general.^{1,12}

Un millor coneixement dels factors que influeixen en els risc de desenvolupar nous episodis isquèmics ens ajudaria a millorar els tractaments existents, o bé ens permetria identificar millor grups concrets de pacients i individualitzar tractaments.

El "Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial" (FRENA) es tracta d'un registre multicèntric, observacional, que es va iniciar al mes de març de 2005 amb l'objectiu d'identificar i registrar els pacients amb malaltia arterial perifèrica a Espanya així com el seu maneig clínic. S'analitza el tractament realitzat en aquests pacients, les característiques clíniques dels mateixos, l'aparició de nous episodis isquèmics i la seva mortalitat.

OBJECTIUS

L'objectiu principal del present estudi és conèixer amb més profunditat l'evolució dels pacients amb malaltia arterial perifèrica i tractar d'identificar-ne els predictors d'infart de miocardi, els predictors d'accident cerebrovascular, els d'isquèmia crítica de les EEII i els predictors de mort.

El fet d'identificar els predictors d'aquests episodis ens permetrà un major coneixement de la història natural de la malaltia arterial perifèrica per poder dissenyar tractaments més individualitzats.

PACIENTS i MÈTODE

La mostra de pacients pertany als pacients inclosos en el registre Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA). FRENA és un registre observacional, multicèntric, de pacients amb arteriopatia perifèrica a Espanya en el qual es registren les característiques clíniques, factors de risc, episodis isquèmics i altres episodis, i la mortalitat.

En el nostre estudi s'avaluen els pacients amb arteriopatia simptomàtica (1205 pacients). Cada pacient està classificat segons el grau d'arteriopatia perifèrica d'acord amb la classificació de Fontaine.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

Tots els pacients amb isquèmia arterial crònica simptomàtica del grau II al grau IV de Fontaine registrats en FRENA pels centres participants en el mateix, amb almenys un episodi recent (< 3 mesos del registre) de cardiopatia isquèmica (en forma d'angina o infart coronari), malaltia cerebrovascular (AIT o ictus) o malaltia arterial perifèrica (claudicació intermitent amb índex turmell-braç <0'9, pacients amb cirurgies de revascularització de les extremitats o amputacions de les mateixes).

Tots els pacients van donar el seu consentiment oral o per escrit de la seva participació en el registre, d'acord amb els requeriments del comitè ètic de cada hospital participant.

DISENY DE L'ESTUDI

Per a aquest estudi només s'han considerat els pacients amb malaltia arterial perifèrica simptomàtica classificant-los segons la classificació de Fontaine.

Es registra la mortalitat global en cada grup de la classificació durant el temps de seguiment, i també es registra la incidència d'episodis isquèmics: infart de miocardi, ictus o empitjorament de la claudicació/isquèmia crítica de les extremitats inferiors (EEII).

També es registren les característiques clíniques, factors de risc, antecedents patològics i fàrmacs per a cada pacient.

VARIABLES REGISTRADES

Els pacients es classifiquen segons els graus de Fontaine IIa, IIb, III, IV.

Es registra:

- Dades demogràfiques habituals, com edat, sexe i índex de massa corpora (IMC).
- Factors de risc cardiovascular habituals: hipertensió arterial, diabetis mellitus, tabaquisme i l'existència o no de càncer.
- Existència de malaltia coronària o cerebrovascular prèvia.
- Es realitza exploració física completa, registre de ritme sinusal i la presa de pressió arterial sistòlica (PAS) i pressió arterial diastòlica (PAD).

- Es realitza estudi analític i s'inclouen en l'anàlisi la creatinina sèrica, el colesterol total, colesterol LDL, triglicèrids i glicèmia. L'aclariment de creatinina (CICr) per valorar la funció renal es calcula mitjançant la fórmula de Cockcroft i Gault.
- Es recull la presa dels següents fàrmacs, el seu principi actiu, la dosi, la data d'inici i la data de finalització (si procedeix): diürètics, beta bloquejants, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA), antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II), antiagregants, anticoagulants, estatines, insulina, antidiabètics orals.

DEFINICIONS

- **Malaltia coronària prèvia:** algun episodi d'angina o d'infart previ.
- **Malaltia cerebrovascular prèvia:** algun episodi d'accident isquèmic transitori o ictus isquèmic.
- **Isquèmia arterial crítica d'extremitats inferior:** quan apareix dolor en repòs o lesions isquèmiques (grau III o IV de Fontaine) en un pacient amb claudicació intermitent prèvia o en pacients que requereixin cirurgia de revascularització o amputació.
- **Amputació major** quan es tracta d'amputacions supracondílies o infracondílies o **amputació menor** a nivell més distal.
- **Infart de miocardi:** quan es produeix un increment transitori dels enzims cardíacs (troponines o CK) juntament amb símptomes clínics d'isquèmia coronària i/o signes electrocardiogràfics típics (presència d'ones Q patològiques o elevació o depressió del segment ST).

- **Ictus isquèmic:** quan apareix un episodi clínic compatible i persisteixen els símptomes a les 24 hores. És necessària una prova d'imatge, TAC cerebral o RMN, que mostri lesions hipodenses compatibles amb la clínica.
- **Diabetis mellitus:** es considera que un pacient té diabetis mellitus quan presenta aquest antecedent en la seva història clínica o rep tractament amb antidiabètics orals o insulina.
- **Hipertensió arterial:** es considera pacient hipertens quan té història d'hipertensió arterial o pren medicació antihipertensiva.

SEGUIMENT

El seguiment s'ha realitzat a les consultes externes dels centres col·laboradors en el registre.

A tots els pacients en el moment d'entrar al registre (dintre dels tres primers mesos després d'un episodi isquèmic) se'ls realitza una història clínica completa amb antecedents patològics, antecedents de malaltia coronària, cerebrovascular o arterial perifèrica, diabetis mellitus, hipertensió, dislipèmia, afectació hepàtica, càncer, hàbit tabàquic i consum d'alcohol.

Es realitza una exploració física, anotant pes, alçada, freqüència cardíaca i pressió arterial sistèmica en condicions estàndards (després de 5 minuts de repòs) i sempre es realitza un electrocardiograma i una analítica basal.

Després de la primera visita, el seguiment ha estat cada 4 mesos, durant 12 mesos com a mínim. Durant les visites de control s'han registrat els mateixos paràmetres que en la primera visita tenint en compte qualsevol canvi en la història, l'exploració física, el tractament, sobretot canvis en els factors de risc i realitzant-se control analític si procedia.

ANÀLISI ESTADÍSTIC

Les característiques de cada grup s'han comparat mitjançant el test Chi-quadrat i el Test de Fisher. Es calcula la odds ratio i els IC corresponen al 95%, considerant significatiu un valor de $p < 0,05$.

Hem calculat les taxes d'incidència com a incidències acumulades (episodis/100 pacients-any) segons la presentació inicial. S'expressa el risc relatiu amb un interval de confiança del 95%.

Les variables significatives (característiques clíniques, factors de risc, existència de malaltia cardíaca o cerebrovascular prèvia, gravetat de l'arteriopatia perifèrica, valors de pressió arterial, anàlisi bioquímic i fàrmacs) s'han sotmès a un estudi univariant. A partir d'aquesta anàlisi, aquelles variables amb significació $p < 0,01$ s'han inclòs en l'estudi de regressió logística.

L'associació entre la gravetat de la MAP i els episodis s'avalua utilitzant la regressió de Cox.

Per a l'anàlisi estadística s'ha utilitzat el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versió Windows Release 17.0 (SPSS, Inc).

RESULTATS

- DESCRIPCIÓ GLOBAL DE LA SÈRIE

S'han analitzat 1205 pacients amb MAP des del març 2005 fins al febrer de 2011 (29 pacients van rebutjar entrar en el registre). D'aquests, 604 (50%) tenien claudicació intermitent a >150m (grau Fontaine IIa), 336 (28%) claudicació intermitent a < 150m (grau Fontaine IIb), 121 (10%) tenien dolor en repòs (grau Fontaine III) i 144 (12%) presentaven lesions isquèmiques (grau Fontaine IV).

De la nostra sèrie de 1205 pacients, 1020 (85%) eren homes i 185 (15%) dones i l'edat mitjana era 67±11. Es calcula l'índex de massa corporal (IMC), que consisteix en la fórmula kg/m² i tenint en compte la classificació: normopes de valors de 18'5 a 24'9, sobrepes de 25-29'9, obesitat grau I 30-34'9, obesitat grau II 35-39'9 i obesitat grau III>40. En la nostra sèrie la mitja del IMC era 27±4.

Es registren els següents factors de risc: 111 pacients (9%) tenien càncer, 824 pacients (68%) eren hipertensos, 548 (45%) eren diabètics i 355 eren fumadors actius (un 29%).

Es va registrar també la existència de malaltia coronària prèvia i malaltia cerebrovascular en el nostre grup de pacients. Un 24% tenien malaltia coronària prèvia (70% en forma de infart de miocardi i 30% en forma d'angina de pit) i un 13% afectació cerebrovascular (70% en forma d'accident cerebrovascular, 30% de AIT).

La pressió arterial mitjana del grup va ser la sistòlica de 141±16 i la diastòlica 75±9. En tots els pacients es realitzà un anàlisi bioquímic (aclariment de creatinina, colesterol total i LDL, triglicèrids, glucosa) i per últim es registra l'ús dels següents fàrmacs (diürètics, beta-bloquejants, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, antagonistes del receptor de l'angiotensina, antagonistes del calci, antiagregants i anticoagulants).

Totes les dades analitzades i registrades del grup de pacients estudiat, s'exposen amb tot detall a la *Taula 1*.

Cada pacient, amb cada una de les dades analitzades, ha estat classificat en un grup, segons el seu grau d'isquèmia arterial crònica obtenint els següents resultats:

- La majoria dels pacients (un 87%) amb graus II o III de Fontaine eren homes. En el grau IV de Fontaine destaca un augment de la proporció de dones afectades (31% eren dones) respecte els altres grups.

- L'edat era semblant en tots el grups, però amb tendència a incrementar-se progressivament amb la gravetat de la malaltia. Igualment, s'observa un increment progressiu de pacients amb diabetis, hipertensió, fibril·lació auricular o insuficiència renal.

- L'índex de massa corporal no sembla tenir relació amb els nivells d'isquèmia més crítica, encara que crida l'atenció que la majoria dels pacients amb arteriopatia perifèrica tenen sobrepès (IMC mitjà de 27). Pel que respecte als factors de risc analitzats destaca que tan sols un 20-30% són fumadors (ja que la majoria eren ex-fumadors).

- Entre un 15-25% dels pacients s'observa l'existència conjunta d'arteriopatia perifèrica amb la presència de cardiopatia isquèmica o malaltia cerebrovascular.

- En fases més inicials de l'arteriopatia perifèrica és més probable que els pacients es trobin en ritme sinusal.

- En els pacients que debuten amb formes d'isquèmia més crítiques s'observen pitjors nivells de filtrat glomerular i un pitjor perfil glicèmic.

- En els graus III o IV de Fontaine, els pacients reben amb més freqüència tractament amb anticoagulants o insulina, i menys amb estatines. El tractament amb estatines s'observa més en fases inicials. Cal tenir en compte que, encara que són pacients en tractament amb insulina, tenen pitjors controls glicèmics (pacients amb diabetis més evolucionades). S'observa un lleu augment de l'ús de betabloquejants en el grup IIa, que podria correspondre al fet que en pacients amb isquèmies crítiques el tractament amb betabloquejants no és d'elecció. En els diürètics, destaca lleu augment de l'ús dels ARA-II en fases més precoces de l'arteriopatia.

Taula I: Característiques clíniques i tractament en 1205 pacients amb arteriopatía perifèrica simptomàtica segons la seva presentació inicial

	Grau IIa	Grau IIb	Grau III	Grau IV	Valor p
Pacients, N	604	336	121	144	
Característiques clíniques					
Edat mitja (anys +/- DE)	65±10	67±11	67±11	70±12	<0.001
Sexe (homes)	542 (90%)	279 (83%)	97 (80%)	102 (71%)	<0.001
Índex Massa Corporal(±DE)	28±4	28±4	27±5	27±5	0.070
Factors de Risc					
Càncer	54 (8.9%)	32 (9.5%)	12 (9.9%)	13 (9.0%)	0.982
Hipertensió	387 (36%)	261 (78%)	70 (58%)	106 (74%)	<0.001
Diabetis Mellitus	229 (38%)	168 (50%)	51 (42%)	100 (69%)	<0.001
Fumadors	198 (33%)	99 (30%)	32 (26%)	26 (18%)	<0.001
Arteriopaties prèvies					
Malaltia coronària prèvia	143 (24%)	86 (26%)	20 (17%)	37 (26%)	0.220
Malaltia CV prèvia	73 (12%)	46 (14%)	17 (14%)	21 (15%)	0.796
Exploració física					
Fibril·lació auricular	51 (8.4%)	36 (11%)	20 (17%)	34 (24%)	<0.001
PAS mitja (mm Hg)	142±16	142±16	137±17	137±16	<0.001
PAD mitja (mm Hg)	75±9	75±9	74±10	73±10	0.063
Nivells sèrics (mitja +/-DE)					
ClCr(mL/min)	74±28	70±30	70±33	63±27	0.001
Colesterol total	180±35	184±41	184±39	176±40	0.142
Colesterol LDL (mg/100 mL)	108±31	108±34	110±34	104±31	0.507
Triglicèrids (mg/100 mL)	140±97	146±106	151±77	141±81	0.975
Glucosa (mg/100 mL)	120±38	121±36	130±49	137±55	<0.001
Fàrmacs					
Diürètics	246 (41%)	171 (51%)	51 (43%)	60 (42%)	0.023
Beta-bloquejants	138 (23%)	64 (19%)	21 (18%)	25 (17%)	0.255
IECA	250 (42%)	141 (42%)	42 (35%)	61 (42%)	0.548
ARAI	191 (32%)	123 (37%)	27 (23%)	37 (26%)	0.012
Antagonistes del calci	154 (26%)	107 (32%)	28 (23%)	47 (33%)	0.067
Antiagregants	556 (92%)	300 (90%)	103 (86%)	123 (85%)	0.023
Anticoagulants	65 (11%)	41 (12%)	31 (26%)	29 (20%)	<0.001
Estatines	481 (80%)	262 (78%)	79 (66%)	86 (60%)	<0.001
Insulina	77 (13%)	75 (22%)	20 (17%)	58 (40%)	<0.001
Antidiabètics orals	190 (32%)	117 (35%)	39 (32%)	60 (42%)	0.132
Abreviacions: MC, malaltia coronària; MCV, malaltia cerebrovascular; MAP, malaltia arterial perifèrica; DE, desviació estàndard; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; IECA, inhibidors de l'enzima convertidora de l'angiotensina; ARAII, antagonistes del receptors de l'angiotensina II.					

ANÀLISI DE LA MOSTRA

El temps de seguiment ha variat segons el grup, amb una mitjana de 13 mesos (rang 3-46 mesos).

Durant aquest període, 172 pacients (14%) han desenvolupat episodis isquèmics (infart de miocardi 40, ictus 28, empitjorament de la claudicació/isquèmia crítica de les extremitats inferiors 115), i 83 pacients (6'9%) van morir (*Taula II*).

La incidència d'aparició de nous episodis isquèmics augmenta progressivament amb la gravetat de la malaltia, sent en el grau IIa de Fontaine de 6.40 (95% IC: 4.82-8.35) episodis per 100 pacients-any, fins a 25.0 (95% IC: 18.3-33.4) en el grau IV de Fontaine (*Taula II*).

En els pacients amb isquèmia grau IIa la incidència d'infart de miocardi (2.51 episodis; 95% IC: 1.58-3.81) ha sigut similar al risc de desenvolupar isquèmia crítica de les extremitats inferiors (2.89 episodis; 95% IC: 1.87-4.26).

En canvi, la incidència d'isquèmia crítica en pacients amb grau III de Fontaine (15.4 episodis; 95% IC: 9.89-22.9) o amb grau IV (19.2 episodis; 95% IC: 13.4-26.6), ha sigut molt més elevada que la incidència d'infart de miocardi o ictus. La proporció de pacients amb isquèmia crítica que van precisar amputació, s'incrementa segons la gravetat de la seva malaltia arterial perifèrica (*Taula II*).

La mortalitat s'incrementa progressivament segons la gravetat de la malaltia arterial perifèrica. En el grau IIa de Fontaine és de 2.89 (95% IC: 1.87-4.26) morts per 100 pacients-any i arriba fins a nivells de 15.7 (95% IC: 1.06-22.5) morts per 100 pacients-any en pacients amb grau IV de Fontaine.

*Taula II: Incidència (per 100 pacients-any) d'episodis isquèmics i mortalitat segons la seva presentació inicial **

	IIa	IIb	III	IV
Pacients, N	604	336	121	144
Seguiment (dies)	797	448	143	172
Infart de miocardi	2.51 (1.58-3.81)	1.56 (0.68-3.09)	2.80 (0.89-6.75)	5.23 (2.55-9.60)
Ictus isquèmic	1.26 (0.64-2.24)	1.34 (0.54-2.79)	3.50 (1.28-7.75)	4.07 (1.78-8.05)
Isquèmia crítica EEII	2.89 (1.87-4.26)	8.26 (5.90-11.3)	15.4 (9.89-22.9)	19.2 (13.4-26.6)
Angioplastia	0.38 (0.10-1.02)	2.45 (1.29-4.27)	3.50 (1.28-7.75)	2.91 (1.06-6.44)
Stent	1.26 (0.64-2.24)	1.79 (0.83-3.39)	0.70 (0.03-3.45)	1.74 (0.44-4.75)
By-pass	2.01 (1.19-3.19)	4.69 (2.98-7.04)	7.69 (4.05-13.4)	5.23 (2.55-9.60)
Amputació	0.63 (0.23-1.39)	2.01 (0.98-3.69)	7.69 (4.05-13.4)	15.1 (10.1-21.8)
Menor	0.52 (0.16-1.21)	0.89 (0.28-2.15)	0	5.81 (2.95-10.4)
Major (infracondíia)	0	0	1.40 (0.23-4.62)	5.23 (2.55-9.60)
Major (supracondíia)	0.13 (0.01-0.62)	1.12 (0.41-2.47)	6.29 (3.07-11.6)	4.07 (1.78-8.05)
Qualsevol event isquèmic	6.40 (4.82-8.35)	10.9 (8.18-14.3)	20.3 (13.8-28.7)	25.0 (18.3-33.4)
Mortalitat global	2.89 (1.87-4.26)	5.36 (3.51-7.85)	6.29 (3.07-11.6)	15.7 (1.06-22.5)

*Alguns pacients amb dos o més episodis (o procediments)

La proporció de pacients que moren per causes cardiovasculars també s'incrementa amb la gravetat de la MAP (Taula III).

Taula III: Causes de mort segons el grau d'arteriopatia

	Infart de Miocardi	Ictus Isquèmic	Isquemia Crítica EEII	Mort
Característiques clíniques				
Sexe (homes)	-	-	-	-
Factors de risc				
Càncer	2.12 (1.10-4.07)*	-	1.92 (1.13-3.28)*	3.23 (1.86-5.60)‡
Diabetis mellitus	-	-	-	2.39 (1.15-5.06)*
Fumadores	-	-	1.46 (0.98-2.18)	-
Altres arteriopaties				
Malaltia coronària	4.23 (1.84-9.73)†	-	-	2.24 (0.99-5.06)
Malaltia cerebrovascular	-	-	-	3.83 (1.16-12.7)*
Presentació clínica				
Grau Fontaine IIa	-	-	1 (Ref.)‡	1 (Ref.)†
Grau Fontaine IIb	-	-	2.78 (1.65-4.69)‡	1.64 (0.92-2.95)
Grau Fontaine III	-	-	5.25 (2.91-9.46)‡	1.37 (0.61-3.10)
Grau Fontaine IV	-	-	5.69 (3.26-9.94)‡	2.97 (1.61-5.47)‡
Exploració física				
PAS mitja <130 mm Hg	-	-	1.54 (1.04-2.27)*	2.94 (1.89-4.55)‡
Nivell sèrics (mitja +/-DE)				
CrCl <60 mL/min	-	-	-	2.79 (1.67-4.66)‡
Fàrmacs				
IECA	-	-	1.74 (1.20-2.53)†	-
Anticoagulants	2.72 (1.39-5.29)†	4.90 (2.30-10.4)*	-	1.99 (1.20-3.30)†
Estatines	-	-	-	0.44 (0.28-0.71)†
Insulina	2.22 (1.16-4.23)*	-	2.50 (1.69-3.72)‡	-

Hem sotmès la nostra mostra a un anàlisi univariant valorant el risc de desenvolupar un episodi isquèmic o de mort.

Com a resultat, hem observat que els pacients que desenvolupen episodis isquèmics són, amb més freqüència, dones, diabètics, pacients amb fibril·lació auricular, que es troben en graus de Fontaine més avançats (III o IV) i que la seva pressió arterial mitjana (mmHg) és més baixa. La majoria havien rebut tractament amb IECA, anticoagulants o insulina i, al contrari, rebien menys tractaments amb antiagregants (*Taula IV*).

En la mostra de pacients, la presència de mort s'ha correlacionat amb edats més avançades ($p < 0'001$), pacients amb menor IMC ($p < 0'001$), menys fumadors i amb major presència de co-morbiditat (càncer, fibril·lació auricular, insuficiència renal) que els pacients que van sobreviure. També s'ha observat que la majoria presentaven amb més freqüència estadis III o IV de Fontaine, tenien la mitjana de pressió arterial més baixa durant el seguiment, rebien tractament anticoagulant i, al contrari, rebien menys tractaments amb antagonistes de l'angiotensina, antiagregants o estatines (*Taula IV*).

Taula IV: Anàlisi univariant de risc d'aparició de nous episodis isquèmics o mort

	Nous Episodis	No episodis	Morts	Vius
Pacients, N	172	1033	83	1122
Característiques clíniques				
Edat >70 anys	74 (43%)	430 (42%)	54 (65%) [‡]	450 (40%)
Sexe (homes)	137 (80%)*	883 (86%)	67 (81%)	953 (85%)
Índex Massa Corporal >25	124 (73%)	717 (71%)	43 (52%) [‡]	798 (73%)
Factors de Risc				
Càncer	21 (12%)	90 (8.7%)	18 (22%) [‡]	93 (8.3%)
Hipertensió	117 (68%)	707 (68%)	58 (70%)	766 (68%)
Diabetis Mellitus	102 (59%)[‡]	446 (43%)	44 (53%)	504 (45%)
Fumadors	51 (30%)	304 (29%)	10 (12%)[†]	345 (31%)
Arteriopaties prèvies				
MC prèvia	9 (5.2%)	35 (3.4%)	7 (8.4%)*	37 (3.3%)
MCV prèvia	3 (1.7%)[‡]	19 (1.8%)	3 (3.6%)[‡]	19 (1.7%)
Presentació clínica				
Grau Fontaine IIa	51 (30%)	553 (54%)	23 (28%)	581 (52%)
Grau Fontaine IIb	49 (29%)	287 (28%)	24 (29%)	312 (28%)
Grau Fontaine III	29 (17%)	92 (8.9%)	9 (11%)	112 (10%)
Grau Fontaine IV	43 (25%)	101 (9.8%)	27 (33%)	117 (10%)
Exploració física				
Fibril·lació auricular	26 (15%)[†]	115 (11%)	22 (27%)[‡]	119 (11%)
PAS mitja <130 mm Hg	56 (33%)*	261 (25%)	42 (51%)[‡]	275 (25%)
PAD mitja <80 mm Hg	137 (80%)	755 (72%)	70 (84%)	822 (73%)
Nivells sèrics				
CrCl <60 mL/min	76 (45%)	386 (38%)	57 (71%)[‡]	405 (37%)
Colesterol total >200mg/100 mL	50 (30%)	279 (28%)	20 (25%)	309 (28%)
Colesterol LDL >100mg/100 mL	88 (68%)	574 (59%)	38 (58%)	624 (59%)
Triglicèrids >200 mg/ mL	26 (16%)	151 (15%)	9 (11%)	168 (16%)

	Nous Episodis	No episodis	Morts	Vius
Fàrmacs				
Diürètics	84 (49%)	444 (43%)	45 (54%)	483 (43%)
Beta-bloquejants	41 (24%)	207 (20%)	13 (16%)	235 (21%)
IECA	92 (54%) [†]	402 (39%)	32 (39%)	462 (41%)
ARAI	50 (29%)	328 (32%)	16 (19%)[*]	362 (32%)
Antagonistes del calci	53 (31%)	283 (28%)	19 (23%)	317 (28%)
Antiagregants	146 (85%)[†]	936 (91%)	69 (83%)[*]	1013 (91%)
Anticoagulants	42 (24%)[‡]	124 (12%)	24 (29%)[‡]	142 (13%)
Estatines	125 (73%)[*]	783 (76%)	45 (54%)[‡]	863 (77%)
Insulina	61 (36%)[‡]	169 (16%)	20 (24%)	210 (19%)
Antidiabètics orals	66 (38%)	340 (33%)	23 (28%)	383 (34%)
Abreviacions: MC, malaltia coronària; MCV, malaltia cerebrovascular; MAP, malaltia arterial perifèrica; DE, desviació estàndard; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; IECA, inhibidors de l'enzima convertidora de l'angiotensina; ARAI, antagonistes del receptors de l'angiotensina II.				

*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

A partir de l'anàlisi univariant, hem sotmès les variables amb significació estadística amb $p < 0.01$ a un anàlisi multivariant.

En aquest anàlisi multivariant, els pacients amb càncer, amb episodi previ de cardiopatia isquèmica o els que rebien tractament amb anticoagulants o insulina, tenen un risc elevat significatiu de patir infart agut de miocardi (*Taula V*). Per altra banda, els pacients de sexe femení i els pacients amb malaltia cerebrovascular prèvia tenen major risc de patir un accident vascular cerebral.

Els pacients amb diabetis, fumadors actius, amb graus de Fontaine III o IV o aquells amb nivells de pressió arterial sistòlica mitja < 130 mm Hg durant el seguiment, tenen major risc de desenvolupar isquèmia crítica de les extremitats inferiors així com aquells pacients que rebien tractament amb IECA o insulina.

En conjunt, els pacients amb càncer, diabetis, malaltia cardiovascular o cerebrovascular, graus III o IV de Fontaine, nivells de pressió arterial sistòlica mitja <130mm Hg, insuficiència renal i en tractament amb anticoagulants tenen major risc de mort. Destaca, com a factor protector, el tractament amb estatines, amb el qual els pacients tenen menor risc de mort.

Taula V: Anàlisi multivariant risc de desenvolupar episodis isquèmics o mort

	IAM	AVC	IC EEII	Mort
Característiques clíniques				
Sexe (homes)	-	-	-	-
Factors de risc				
Càncer	2.12 (1.10-4.07)*	-	1.92 (1.13-3.28)*	3.23 (1.86-5.60)‡
Diabetis	-	-	-	2.39 (1.15-5.06)*
Fumadors	-	-	1.46 (0.98-2.18)	-
Arteriopaties prèvies				
MC	4.23 (1.84-9.73)†	-	-	2.24 (0.99-5.06)
MCV	-	-	-	3.83 (1.16-12.7)*
Presentació clínica				
Grau Fontaine IIa	-	-	1 (Ref.)‡	1 (Ref.)†
Grau Fontaine IIb	-	-	2.78 (1.65-4.69)‡	1.64 (0.92-2.95)
Grau Fontaine III	-	-	5.25 (2.91-9.46)‡	1.37 (0.61-3.10)
Grau Fontaine IV	-	-	5.69 (3.26-9.94)‡	2.97 (1.61-5.47)‡
Exploració física				
PAS mitja <130 mm Hg	-	-	1.54 (1.04-2.27)*	2.94 (1.89-4.55)‡
Nivells sèrics (+/-DE)				
CrCl <60 mL/min	-	-	-	2.79 (1.67-4.66)‡
Fàrmacs				
IECA	-	-	1.74 (1.20-2.53)†	-
Anticoagulants	2.72 (1.39-5.29)†	4.90 (2.30-10.4)*	-	1.99 (1.20-3.30)†
Estatines	-	-	-	0.44 (0.28-0.71)†
Insulina	2.22 (1.16-4.23)*	-	2.50 (1.69-3.72)‡	-

*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

Abreviacions: MC, malaltia coronària; MCV, malaltia cerebrovascular; IAM, infart de miocardi; AVC, infart cerebrovascular; IC EEII, isquèmia crítica de EEII

L'associació entre la gravetat de la MAP i la incidència d'episodis isquèmics s'observa en forma de gràfic en la **figura 1**, a més gravetat de la malaltia arterial més incidència d'episodis isquèmics. En la **figura 2** s'expressa la relació entre mortalitat segons la gravetat de la MAP, a més gravetat de MAP major mortalitat.

Figura 1: Incidència acumulada d'episodis isquèmics segons la gravetat de MAP

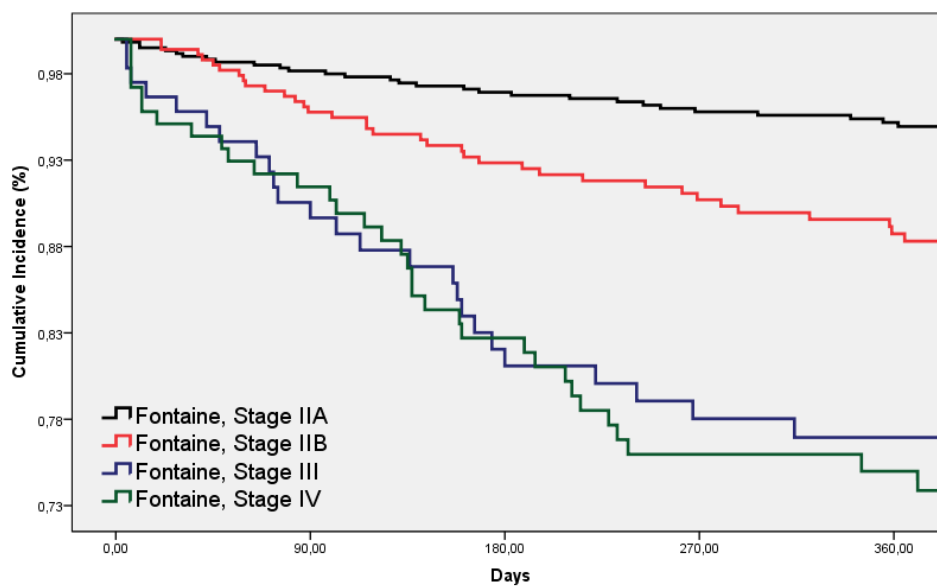
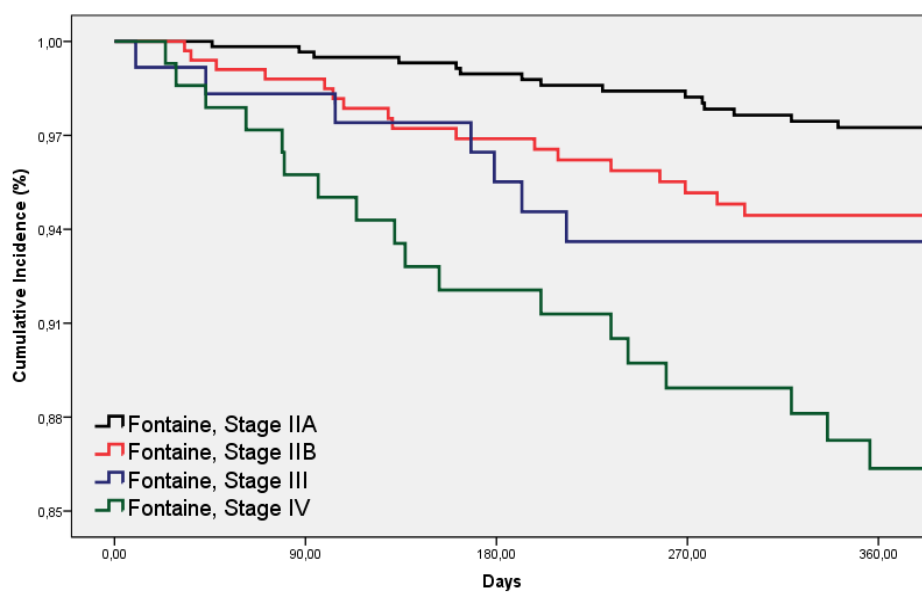


Figura II: Mortalitat acumulada segons la gravetat de MAP



DISCUSSIÓ

A la pràctica clínica acostumem a centrar-nos en resoldre o curar els símptomes de la claudicació intermitent mitjançant noves teràpies de revascularització cada vegada més agressives. A part d'això, hauríem de tenir més en compte i ser conscients de la importància de prevenir l'aparició de nous episodis isquèmics en altres territoris vasculars.^{8,14,15}

En aquest treball hem pogut observar que en els pacients amb claudicació grau IIa de Fontaine, la probabilitat que la seva claudicació empitjori i evolucioni fins a una isquèmia crítica de les EEII (2'89 episodis per 100 pacients-any) és semblant a la probabilitat que tenen de patir un infart de miocardi (2.51 episodis) i en menor grau a la de patir un ictus isquèmic (1.26 episodis).

Això permet confirmar que en aquests pacients s'hauria de vigilar més la possibilitat d'aparició d'episodis cardíacs o cerebrals. També cal destacar que el risc de patir infart de miocardi és més elevat en pacients amb cardiopatia prèvia i en els que reben tractament anticoagulant o insulinoteràpia.^{18,19,20}

A la nostra mostra hi ha pacients que reben tractament antiagregant, anticoagulant o ambdós. Cal remarcar que el major risc que s'observa en els pacients amb tractament anticoagulant podria ser degut al poc ús dels antiagregants en aquest grup de pacients.¹⁹

Els pacients amb graus de Fontaine III o IV tenen fins a 5 vegades més risc de desenvolupar isquèmia crítica de EEII que els pacients amb grau IIa de Fontaine.

Aquest risc augmenta si es tracta de fumadors actius, pacients amb pressions sistòliques mitjanes <130mmHg i els que segueixen tractament amb IECA o insulina.

En la majoria d'assaigs clínics que fan referència a la prevenció secundària de la malaltia perifèrica, la isquèmia crítica de les extremitats inferiors no és considerada un factor important, segurament per la seva baixa incidència en pacients amb cardiopatia i malaltia cerebrovascular. No obstant, és una complicació comú i greu en pacients amb MAP, sobre la qual encara avui tenim poca informació dels factors que provoquen el seu desenvolupament.^{19,20}

En la nostre sèrie, un de cada 11-12 pacients (10 de 115) amb isquèmia crítica de les extremitats inferiors que va precisar d'algun tipus d'intervenció quirúrgica va morir durant els primers 15 dies després de la cirurgia. Aquesta és una dada clínicament rellevant que cal tenir en compte.

S'identifiquen variables independents predictores de mort, essent aquestes dades més rellevants en els pacients amb estadi de Fontaine IV, ja que tenen més mortalitat (15.7 morts per 100 pacients-any). En el nostre estudi, pacients amb valors de PAS mitja <130mmHg durant el seguiment tenen 3 vegades més risc de mort que aquells amb valors >130mmHg. Durant el seguiment, la pressió arterial sistòlica en pacients amb grau IIa o IIb de Fontaine és significativament més elevada que en aquells pacients que es troben en estadi III o IV (142 +/- 16 vs 137 +/- 17 mmHg; p<0'001). Aquesta troballa, fins ara desconeguda, pot generar discussió. No podem descartar completament que aquesta pitjor evolució en aquest grup de pacients pugui ser atribuïda a alguna altra malaltia pre-existent o no reconeguda fins ara, malgrat haver realitzat un procés acurat d'exclusió. Per tant, tot i els nostres esforços per controlar factors modificants com malalties co-existents, és probable que no sigui possible eliminar aquesta predisposició completament.

Els pacients inclosos en el registre han estat tractats segons les guies de pràctica clínica habituals realitzant-se un seguiment prospectiu.

L'estudi realitzat té varis punts forts. Per tal de millorar el nostre coneixement, es van reunir dades importants sobre els factors de risc cardiovasculars (tabaquisme, pressió arterial, funció renal o nivells de colesterol) i l'ús de medicaments. S'ha de tenir en compte que no s'han exclòs els pacients amb malalties cròniques o càncer.

La principal limitació de l'estudi és la possible infraestimació de la incidència de nous episodis deguda a la pèrdua de pacients durant el seguiment. Malgrat que el seguiment ha estat elevat, s'han comptabilitzat un 6'9% de pèrdues de visites i aquest fet pot implicar un petit marge d'error en l'estimació d'episodis. No obstant, les característiques clíniques dels pacients amb o sense seguiment són similars i no suggereixen un biaix sistemàtic. Una altra limitació amb la que ens hem trobat consisteix en una pèrdua d'informació en pacients que inicialment es van incloure en el registre però que actualment estan exclosos.

Malgrat aquestes limitacions, considerem que aquest treball és útil com a recordatori per a la pràctica clínica diària de l'elevat risc cardiovascular que tenen els pacients amb malaltia arterial perifèrica i que s'ha de tenir en compte de cara a intensificar el tractament mèdic. Cal remarcar però, que per tal d'estudiar l'efectivitat i el tipus de tractaments en aquest grup de pacients, calen més assaigs clínics.

CONCLUSIONS

1. A mida que avança la gravetat de la MAP hi ha més episodis isquèmics i més mortalitat.
2. Els graus de Fontaine IIa tenen el mateix risc de patir un infart de miocardi com d'evolucionar a isquèmia crítica de les EEII.
3. Els graus de Fontaine III i IV tenen una mortalitat molt elevada, la majoria per causa cardiovascular.
4. Són predictors d'infart de miocardi: cardiopatia isquèmica prèvia, tractament amb anticoagulants o insulina i antecedents de càncer.
5. Els predictors d'accident cerebrovascular són: sexe femení i malaltia cerebrovascular prèvia.
6. Són predictors d'isquèmia crítica de les EEII: fumador actiu, diabètic, graus III o IV de Fontaine, pressió arterial sistòlica mitja <130mmHg i rebre tractament amb IECA o insulina.
7. Els predictors de mort són: pacients amb càncer, diabetis, la existència de malaltia cardiovascular o cerebrovascular prèvia, graus III o IV de Fontaine, nivells de PAS mitja <130mmHg, insuficiència renal i rebre tractament amb anticoagulants.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.

- 2.- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326-381-386.

- 3.- Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF III, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-233.

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

- 5.- Dormandy JA, Rutherford B. Management of peripheral arterial disease (PAD) TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1-S96.

- 6.- Fontaine R. Les artérites oblitérantes des membres inférieurs. *Stasburg Médical*, 1947;27:1-19

- 7.- Hooi JD, Stoffers HEJH, Knottnerus JA, Van Ree JW. The prognosis of non-critical limb ischaemia: a systematic review of population-based evidence. *Brit J Gen Pract* 1999; 49: 49-55.

- 8.- Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292: 1867-1874.

9.- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT; Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-189.

10.- Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163: 884-892.

11.- Steg G, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al, for the Reach Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.

12.- Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhubl SR, Lincoff AM, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomised percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1567-1572.

13.- Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: Observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 456-464.

14.- McDermott MM, Hahn EA, Greenland P, Cella D, Ockene JK, Brogan D, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease. Results of a national physician survey. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 895-904.

15.- McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2157-2162.

16.- Halperin JL, Fuster V. Meeting the challenge of peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 877-878.

17.- Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-756.

18.- Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, Whittle JC, Tierney JA, Webster MW, Makaroun MS. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):251-7.

19.- Sprengers RW, Janssen KJ, Moll FL, Verhaar MC, van der Graaf Y; SMART Study Group. Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: data from the prospective Second Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study. *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1369-76. Epub 2009 Oct 17.

20.- Taute BM, Thommes S, Taute R, Rapmund I, Lindner K, Podhaisky H. Long-term outcome of patients with mild intermittent claudication under secondary prevention. *Vasa.* 2009;38(4):346-55.