

Alberto Royo Villa

Detección precoz de  
aterosclerosis coronaria subclínica  
en una población trabajadora:  
medición del Índice Tobillo Brazo y  
nuevos factores de riesgo  
cardiovascular

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Magallón Botaya, Rosa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**DETECCIÓN PRECOZ DE  
ATEROSCLEROSIS CORONARIA  
SUBCLÍNICA EN UNA POBLACIÓN  
TRABAJADORA: MEDICIÓN DEL  
ÍNDICE TOBILLO BRAZO Y NUEVOS  
FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR**

Autor

Alberto Royo Villa

Director/es

Magallón Botaya, Rosa

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



**DETECCIÓN PRECOZ DE ATEROSCLEROSIS  
CORONARIA SUBCLÍNICA EN UNA POBLACIÓN  
TRABAJADORA: MEDICIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO  
BRAZO Y NUEVOS FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR**



**Universidad Zaragoza**

Alberto Royo Villa

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza



Dña. Rosa Magallón Botaya, Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de Zaragoza y Médico de Familia en el Centro de Salud Arrabal de Zaragoza, en calidad de directora de esta tesis.

HACE CONSTAR QUE:

La tesis titulada “Detección precoz de aterosclerosis coronaria subclínica en una población trabajadora: Medición del Índice Tobillo Brazo y nuevos factores de riesgo cardiovascular”, ha sido realizada por D. Alberto Royo Villa, bajo su dirección, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Dra. Rosa Magallón Botaya

D. Alberto Royo Villa



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**



**Universidad Zaragoza**

**DETECCIÓN PRECOZ DE ATROSCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA  
EN UNA POBLACIÓN TRABAJADORA: MEDICIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO  
BRAZO Y NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR  
ALBERTO ROYO VILLA**



## **CONFLICTO DE INTERESES**

**El autor declara no tener ningún interés comercial ni económico en la realización de esta tesis.**



- **A mis padres**, por todo su cariño y esfuerzo. Gracias a vosotros se cumplió un sueño.
- **A Alba**, por su amor, paciencia y comprensión. Por estar siempre a mi lado. Sin ti este trabajo no hubiera sido posible.
- **A mi primo Toño**, fuente de inspiración, al que admiro profundamente.
- **A Fernando Orozco, M<sup>a</sup> Carmen Raposo-Piedrafita y todo el personal del Centro de Salud Valdefierro**, por cuatro años maravillosos a vuestro lado.
- **A Rosa Magallón, José Antonio Casanovas y Montse León**. Impulsores de este proyecto. Gracias por vuestra ayuda, palabras de ánimo y el asesoramiento recibido hasta el final.
- **A Jesús Caballero**, amigo y compañero del metal. Siempre dispuesto a echar una mano a un colega en apuros.
- **A Ignacio Quintana, Ernest Spitzer y todo el Servicio de Radiología del Hospital Reina Sofía de Tudela**, por aportar un poquito de “luz” en un tema que era totalmente desconocido para mí.
- **A mis amigos y familia**, por ser mi mayor tesoro, os quiero.



*“No deben imponerse como verdades conceptos sobre los  
que existen dudas”*

Miguel Servet. Teólogo y científico español.



# **ABREVIATURAS**



## ABREVIATURAS

<b>ACC:</b>	American College of Cardiology
<b>ADA:</b>	American Diabetes Association
<b>AEC:</b>	Asociación Española de Cardiología
<b>AHA:</b>	American Heart Association
<b>AWHS:</b>	Aragon Workers' Health Study
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>EAP:</b>	Enfermedad arterial periférica
<b>ECV:</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>ECG:</b>	Electrocardiograma
<b>E:</b>	Especificidad
<b>FR:</b>	Factor de riesgo
<b>FRCV:</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>GIM:</b>	Grosor de íntima media
<b>HR:</b>	Hazard ratio
<b>Hb A1c:</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HDL-colesterol:</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>HTA:</b>	Hipertensión arterial
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>IDB:</b>	Índice dedo brazo
<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal
<b>IRC:</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>ITB:</b>	Índice tobillo brazo
<b>LDL-colesterol:</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>OR:</b>	Odds ratio

<b>PA:</b>	Perímetro abdominal
<b>PAD:</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS:</b>	Presión arterial sistólica
<b>PCR:</b>	Proteína C reactiva
<b>RCV:</b>	Riesgo cardiovascular
<b>RR:</b>	Riesgo relativo
<b>S:</b>	Sensibilidad
<b>SCC:</b>	Score de calcio coronario
<b>TCMD:</b>	Tomografía axial computerizada multidetector
<b>UA:</b>	Unidades Agatston
<b>VPP:</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN:</b>	Valor predictivo negativo

# ÍNDICE



1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	25
2. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	29
2.1. Definición.....	29
2.2. Epidemiología y significación clínica.....	29
2.3. Fisiopatología de la aterosclerosis.....	30
2.4. Factores de riesgo.....	32
2.5. Factores protectores.....	38
2.6. Factores genéticos.....	38
2.7. Clínica y exploración física.....	39
2.8. Pruebas complementarias.....	45
2.9. Asociación entre enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular.....	57
3. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	63
3.1. Nuevos factores de riesgo cardiovascular.....	63
3.2. Índice Tobillo Brazo.....	66
3.2.1 Definición.....	66
3.2.2 Estandarización.....	67
3.2.3 Aspectos técnicos de la medición: Recomendaciones.....	68
3.2.4 Interpretación de la prueba.....	76
3.2.5 Sensibilidad y especificidad.....	79
3.2.6 Variabilidad.....	81
3.3. Cálculo del riesgo cardiovascular.....	82
3.4. Índice Tobillo Brazo como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Asociación del Índice Tobillo Brazo con eventos cardiovasculares. Mortalidad asociada a eventos cardiovasculares.....	86

3.5. Índice Tobillo Brazo y estratificación del riesgo cardiovascular. Índice Tobillo Brazo como técnica de screening para la detección de aterosclerosis coronaria subclínica. ....	88
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	95
4.1. Hipótesis de trabajo.....	95
4.2. Objetivo principal.....	95
4.3 Objetivos secundarios.....	95
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
5.1. Diseño del estudio.....	99
5.2. Población a estudio.....	99
5.2.1. Criterios de inclusión.....	100
5.2.2. Criterios de exclusión.....	100
5.2.3. Tamaño muestral.....	100
5.3. Material utilizado.....	101
5.4. Variables a estudio.....	102
5.5. Desarrollo del estudio.....	106
5.6. Análisis estadístico.....	111
5.7. Aspectos éticos.....	112
6. RESULTADOS.....	117
6.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	117
6.1.1. Características sociodemográficas.....	117
6.1.2. Características laborales.....	120
6.1.3. Hábitos de vida.....	122
6.1.4. Antecedentes clínicos personales.....	126
6.1.5. Triple toma de tensión arterial.....	131

6.1.6. Variables analíticas .....	134
6.1.7. Riesgo cardiovascular: .....	138
6.2. Índice Tobillo Brazo.....	140
6.3. Estudio cardíaco por Tomografía Axial Computerizada Multi-Detector.....	149
6.3.1. Score de calcio coronario .....	149
6.3.2. Observaciones en la Tomografía Axial Computerizada.....	152
6.4. Estudio relacional.....	154
6.4.1. Relación entre Índice Tobillo Brazo y Tomografía Axial Computerizada Multidetector por grupos de riesgo cardiovascular.....	154
6.4.2. Relación entre Índice Tobillo Brazo y Score de Calcio Coronario por grupos de riesgo cardiovascular .....	161
6.5. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: variables analíticas.....	164
6.5.1. Variables analíticas y riesgo cardiovascular .....	165
6.5.2. Relación entre variables analíticas y Score de Calcio por grupos de riesgo cardiovascular: .....	168
7. DISCUSIÓN .....	177
7.1. Datos socio-demográficos.....	177
7.2. Hábitos de vida.....	178
7.2.1. Tabaco .....	178
7.2.2. Alcohol.....	179
7.3. Antecedentes clínicos personales .....	181
7.3.1. Hipertensión arterial.....	181
7.3.2. Diabetes Mellitus.....	182
7.3.3. Obesidad.....	183
7.3.4. Dislipemia .....	185

7.4. Riesgo cardiovascular .....	187
7.5. Índice Tobillo Brazo.....	189
7.6. Score de Calcio Coronario .....	193
7.7. Utilidad práctica del Índice Tobillo Brazo en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica.....	197
7.8. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: Variables analíticas.....	201
7.8.1. Hemoglobina glicosilada.....	201
7.8.2. Proteína C Reactiva.....	202
7.8.3. Microalbuminuria.....	205
7.9. Limitaciones del estudio y perspectivas futuras.....	207
7.9.1. Limitaciones del estudio.....	207
7.9.2. Perspectivas futuras.....	207
8. CONCLUSIONES. ....	211
9. BIBLIOGRAFÍA.....	215
ANEXO I. Niveles de evidencia y grados de recomendación.....	249
ANEXO II.. Tabla SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular. ....	251
ANEXO III. Consentimiento informado del proyecto AWHS .....	251
ANEXO IV. Documento de aprobación del proyecto AWHS por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón .....	259
ANEXO V. Documento de aprobación de la presente tesis por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. ....	261

# **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La patología coronaria es la primera causa de muerte en nuestro país y la detección precoz de los pacientes con alto riesgo cardiovascular el punto clave para una prevención primaria eficaz en esta enfermedad. El Índice Tobillo Brazo, técnica no invasiva empleada en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, se ha postulado como una herramienta eficaz para la detección de aterosclerosis en otros territorios del árbol vascular. Nuestro objetivo será valorar la capacidad de dicha prueba como técnica diagnóstica en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica en una población trabajadora de mediana edad.



**INTRODUCCIÓN:**  
**ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA**



## **2. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.**

### **2.1. DEFINICIÓN.**

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) es una entidad fisiopatológica compuesta por un variado número de síndromes arteriales no coronarios, que afectan a las arterias de la circulación cerebral, visceral (arteria aorta abdominal, arteria renal, arteria mesentérica, etc.) y las extremidades inferiores.

En ella se producen alteraciones a nivel estructural y funcional en la pared vascular, y están implicados múltiples procesos fisiopatológicos, de los cuales el más importante es la aterosclerosis (Hirsch, 2006).

La EAP en las extremidades inferiores se define como una enfermedad oclusiva aterosclerótica, progresiva, que disminuye el flujo sanguíneo en las extremidades hasta hacerlo insuficiente, provocando debilidad o dolor a la marcha.

### **2.2. EPIDEMIOLOGÍA Y SIGNIFICACIÓN CLÍNICA.**

La prevalencia de EAP es alta en la población general, aumenta con la edad y se asocia a factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se trata de una enfermedad en gran parte infradiagnosticada, debido a la ausencia de clínica. Más del 50% de los pacientes son asintomáticos, lo cual hace que la detección sea escasa y sea preciso una búsqueda más activa de la enfermedad (Ferreira, 2010).

En Estados Unidos, la prevalencia media de EAP en adultos ( $\geq 60$  años) es del 12.2%, con un 7.0% (60-69 años), un 12.5% (60-69 años) y un 23.2% ( $\geq 70$  años), respectivamente. Esto representa aproximadamente unos 8 millones de enfermos en este país (Ostchega, 2007). Algunos estudios han llegado a concluir que 1 de cada 16 personas ( $\geq 40$  años) en Estados Unidos presentarían EAP (Allison, 2007).

A pesar de su importancia sobre todo en países desarrollados, hay pocos estudios de prevalencia en población general. En España, el estudio transversal ESTIME mostró una prevalencia media de EAP del 8.03% en una población de 55-84 años (Blanes, 2009). Otros estudios, sin embargo, han mostrado prevalencias inferiores al incluir sujetos de menor edad (25-79 años), como en el trabajo realizado por Félix-Redondo y colaboradores, con una prevalencia del 3.7%. Aunque, al analizar sus prevalencias acumuladas a partir de los 50, 60 y 70 años (6.2%, 9.1% y 13.1%, respectivamente) observamos que las cifras son similares (Félix-Redondo, 2012).

El envejecimiento progresivo de la población aumentará las cifras de la enfermedad a largo plazo (Hirsch, 2001). Este hecho se observa en los estudios realizados en sujetos hospitalizados, donde la prevalencia ha llegado a alcanzar el 46.9% en algunos estudios. Este fenómeno se explica por la presencia de múltiples comorbilidades: patologías asociadas, mayor número de FRCV, antecedentes de enfermedad cardiovascular y edad más avanzada (Calduch, 2010).

### **2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROESCLEROSIS.**

La aterosclerosis se define como una enfermedad multifocal, con un mecanismo mixto, inmune e inflamatorio crónico, alimentado por los lípidos, que afecta a las arterias de mediano y gran calibre.

Este es un fenómeno en el que se ven involucrados múltiples procesos fisiopatológicos, a nivel celular y molecular, y cuyos principales actores son las células endoteliales, los leucocitos y las células del músculo liso de la íntima media arterial (Falk, 2006).

Todas estas células participarán en la formación del “trombo intraluminal”, fenómeno fisiopatológico básico en la patogénesis de la aterosclerosis.

Los FRCV clásicos (tabaco, hipertensión arterial, diabetes, etc.) y genéticos contribuirán también al proceso, sobre todo en su fase inicial.

La formación del “trombo intraluminal” implica una serie de pasos:

1. En primer lugar, el endotelio vascular se lesiona y pierde sus funciones habituales, las células endoteliales, por tanto, se vuelven disfuncionales y permiten el paso de LDL-colesterol a su través. El LDL-colesterol entra en la íntima media y sufre un proceso de oxidación.

2. Este proceso de oxidación desencadena un fenómeno inflamatorio local. Los monocitos detectan este fenómeno inflamatorio y migran a la pared arterial.

3. Los monocitos fagocitan las moléculas de LDL-colesterol oxidadas y se convierten en unas células que reciben el nombre de “células espumosas”. Histológicamente estas “células espumosas” dan lugar a la formación de la conocida “estría grasa”.

4. Al morir las “células espumosas”, liberan su contenido lipídico, y se produce la creación de un “núcleo lipídico”.

5. Las células musculares lisas proliferan y forman una capa fibrosa envolviendo al “núcleo lipídico”.

6. Se produce un acúmulo de LDL-colesterol y la membrana elástica externa intenta expandirse hacia afuera, para mantener el flujo sanguíneo arterial, lo que se conoce como “remodelación hacia afuera”.

7. Finalmente, el vaso no puede compensar este fenómeno, y la placa resalta hacia el lumen del vaso, aumentando la rigidez arterial y la resistencia al flujo sanguíneo.

Con el paso del tiempo, se produce la ruptura “subclínica” de la placa de ateroma, seguida de un proceso de resolución del cuadro, por medio del cual el trombo aumenta de tamaño, el lumen del vaso disminuye, y la perfusión a nivel distal en las extremidades se reduce de forma progresiva.

#### **2.4. FACTORES DE RIESGO.**

- *Raza.*

Existen pocos estudios comparativos entre etnias, dentro de este grupo destacamos al estudio GENOA (*Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy*).

Dicho estudio comparó población afroamericana con población blanca no hispana. Tras un análisis de regresión múltiple, ajustando los grupos por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, se llegó a la conclusión de que la prevalencia era mayor en la población afroamericana, en mujeres 34% vs 22% y en hombres 33% vs 11% (Kullo, 2003).

A su vez también se ha observado que la prevalencia en población hispana y asiática es inferior a población blanca no hispana, tomada habitualmente como referencia, aunque las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas (Criqui, 2005).

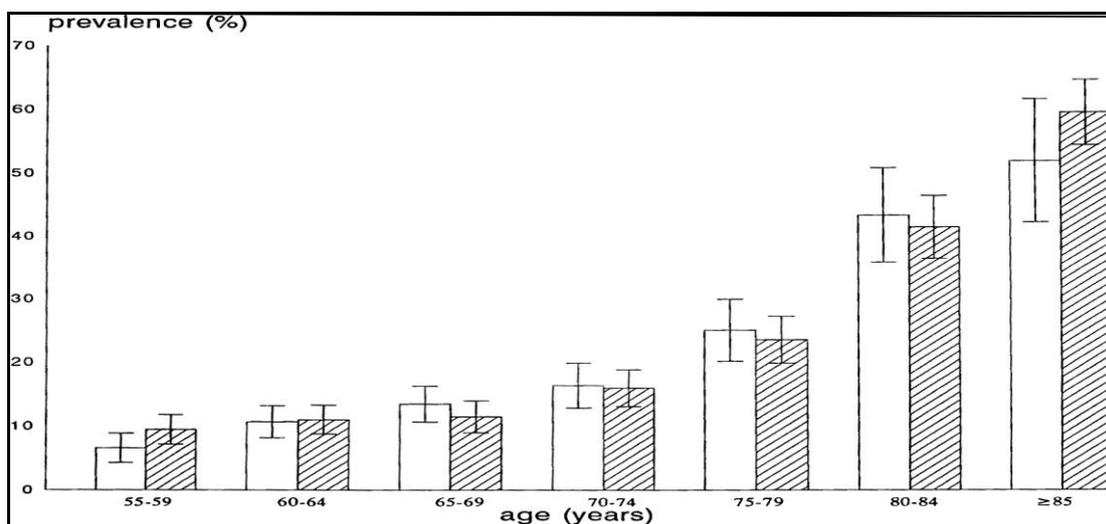
- *Sexo.*

La prevalencia es mayor en el varón, sobre todo en población joven, cuando el grado de afectación es más severo o el paciente presenta una isquemia crítica de la extremidad.

Si la población es de edad avanzada prácticamente no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos [ver tabla 1] (Serrano, 2007).

- *Edad.*

Existe un notable aumento de la prevalencia asociado a la edad, con un incremento exponencial a partir de los 60 años, que se hace más evidente a partir de los 70-75 años (ver tabla 1).



Gráfica 1. Prevalencia de EAP según edad y sexo (Intervalo de Confianza [IC] 95%). Hombres (barras blancas), mujeres (barras sombreadas). Tomado de Meijer, 1998.

- *Tabaco.*

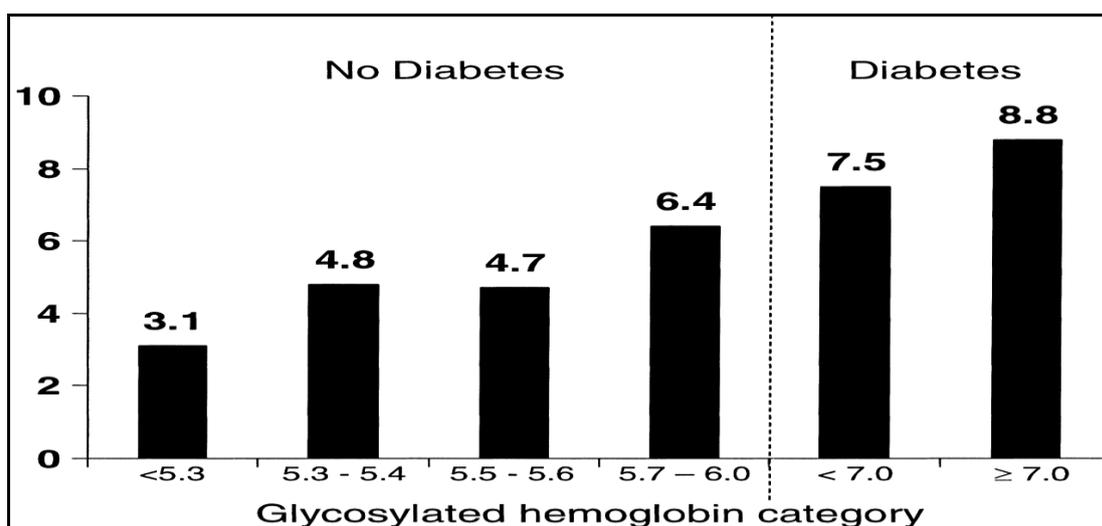
El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo (FR) con una estrecha relación con la EAP (Criqui, 1997). Más del 80% de los pacientes con EAP son o han sido fumadores (Meijer, 1998). Se trata de un fenómeno dosis-dependiente, a mayor número de cigarrillos y años fumados, mayor riesgo (Price, 1999). Los grandes estudios epidemiológicos asocian el tabaco con un riesgo 2-6 veces superior de EAP y 3-10 veces superior de claudicación intermitente. También se sabe que el diagnóstico es más precoz en fumadores, adelantándose aproximadamente una década a los no fumadores, y que el abandono del tabaco modifica el curso de la enfermedad (Kannel, 1985).

- *Diabetes Mellitus.*

La diabetes mellitus (DM) multiplica de 2-4 veces el riesgo de padecer EAP (Newman, 1993) y está presente en el 12-20% de los pacientes (Meijer, 1998). El estudio Framingham demostró que multiplicaba el riesgo de claudicación intermitente hasta 3-4 veces en el hombre y 8-9 veces en el caso de la mujer (Kannel, 1985).

También se sabe que el riesgo de EAP es proporcional a la gravedad y duración de la DM (Katsilambros, 1996). Un manejo incorrecto de la DM genera una EAP más severa, con afectación más temprana de los grandes vasos y un desarrollo precoz de neuropatía distal. El riesgo de amputación será 7-15 veces superior, debido a la pérdida de sensibilidad y disminución de la resistencia a la infección (McDaniel, 1989).

La hemoglobina A1c (Hb A1c), parámetro empleado en el control trimestral de la glucosa basal en sangre, así lo demuestra también. Un mal control glucémico incrementa drásticamente el riesgo. Una Hb A1c un 1% por encima del nivel recomendado aumenta el riesgo hasta un 26% (Selvin, 2004).



Gráfica 2. Prevalencia de la EAP estandarizada por edad según los niveles de Hb A1c en sujetos con y sin diabetes. Tomado de Muntner, 2005.

La Odds Ratio (OR) varía si hay un buen (Hb A1c <7) o mal control diabético ( Hb A1c  $\geq 7\%$ ), pasando del 2.33 al 2.74, y es siempre superior al paciente no diabético, con OR en torno al 1.41-1.57 (Muntner, 2005).

- *Hipertensión arterial.*

La hipertensión arterial (HTA) se asocia con todo tipo de enfermedad cardiovascular, aunque en el caso de la EAP su asociación es más débil que en la cardiopatía isquémica o la patología cerebrovascular. La OR es 1.75 y el Riesgo Relativo (RR) es menor si se compara con otros FR, como diabetes o tabaquismo (Criqui, 1997). El estudio Framingham demostró que la HTA aumentaba el riesgo de claudicación intermitente de 2.5 veces en el hombre a 4 veces en el caso de la mujer). El riesgo será proporcional a la severidad de la HTA (Kannel, 1985).

- *Dislipemia.*

Los niveles altos de LDL-colesterol actúan como estimulante aterogénico. Este factor puede ser probablemente el único que impulse por sí mismo el desarrollo de aterosclerosis, incluso en ausencia de otros FR (Glass, 2001).

El mecanismo empleado no es del todo conocido, pero existe un aumento de la aterogenicidad en las moléculas de LDL-colesterol (cambio de tamaño de la partícula, número, composición, etc.) y de la susceptibilidad en la pared arterial (permeabilidad, glicación, inflamación, etc.).

El resto de factores (HTA, DM, tabaquismo, etc.) y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, citosinas, etc.) parecen solo acelerar la enfermedad impulsada por estos niveles altos de LDL-colesterol. Sin embargo, no son meros colaboradores, su importancia está claramente documentada, y como se ve en la práctica clínica, personas

con el mismo nivel de colesterol muestran una gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad.

El aumento de las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, así como el descenso de HDL-colesterol se asocian con EAP (Fowkes, 1992). Este mismo fenómeno se observa en los pacientes con claudicación intermitente (Murabito, 2002).

Si se superan los niveles recomendados de colesterol en sangre, el riesgo de sufrir EAP aumenta un 5-10% por cada 10 mg/dl. Por el contrario, un buen control lo disminuirá.

La asociación con niveles altos de triglicéridos es más controvertida, ya que existen estudios que muestran asociación y otros que no (Mowat, 1997; Greenhalgh, 1971). En general parece que existe asociación, al realizar ajuste multivariante, pero con cierta variabilidad en la bibliografía (Criqui, 1997).

- *Marcadores inflamatorios.*

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación sistémica que podría estar implicado en el desarrollo de EAP. Así parece reflejarlo algún estudio, como el publicado por Ridker y colaboradores, en el que los sujetos con niveles más altos de PCR presentaron el doble de riesgo de padecer EAP. Dentro de ellos, los pacientes que precisaron revascularización fueron los sujetos con niveles más altos (Ridker, 1998).

Otro marcador inflamatorio que parece estar implicado en el desarrollo de EAP es una citoquina, la Interleucina-6 (IL-6) que está presente en los leucocitos. Se considera un FR independiente y podría ser un nuevo predictor de eventos cardiovasculares y EAP (Pradhan, 2002).

- *Estados de hiperviscosidad e hipercoagulabilidad.*

Los niveles de hematocrito elevados o hiperviscosidad sanguínea en sujetos con EAP se han asociado al consumo de tabaco. Los niveles altos de fibrinógeno, implicados en los estados de hipercoagulabilidad, también se han asociado a EAP en varios estudios. Tanto la hiperviscosidad como la hipercoagulabilidad han demostrado ser marcadores de mal pronóstico en la EAP (Perk, 2012).

- *Hiperhomocisteinemia.*

La presencia de niveles altos de homocisteína en pacientes con patología vascular ha sido referenciado en múltiples estudios, tanto en sujetos de edad avanzada como en pacientes jóvenes (Aronow, 1998; Currie, 1996). Su prevalencia en EAP es del 30-40% comparado con el 1% en la población general (Taylor, 1991) y del 25% en los pacientes con claudicación intermitente (Molgaard, 1992).

Se estima que los pacientes con una concentración de homocisteína en ayunas por encima del percentil 80 (>12.1 micromoles/L) presentan el doble de riesgo de padecer EAP, cardiopatía isquémica o accidentes cerebrovasculares, independientemente de los FR tradicionales (Robinson, 1998).

La OR aumenta un 1.5 por cada 5 micromoles/L de homocisteína. Es decir, por cada 5 micromoles/L de homocisteína en sangre el riesgo de padecer EAP se incrementa un 50% (Hoogeveen, 1998). La hiperhomocisteinemia aumentará también la progresión de la enfermedad (Taylor, 1991).

- *Insuficiencia Renal Crónica.*

Podría tratarse de otro FR independiente para esta enfermedad, aunque todavía no existen mucha evidencia al respecto. O'Hare y colaboradores demostró esta asociación

en un subgrupo de mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria (O'Hare, 2004).

Otros autores como Gary y colaboradores objetivaron un empeoramiento en la EAP al comparar pacientes con un buen y mal control de su enfermedad renal, observando que los pacientes con un nitrógeno uréico en sangre (BUN) >17.7 mg/dl presentaban mayor riesgo de EAP, con una OR: 1.6 (Gary, 2015).

Posiblemente se necesiten más estudios al respecto para valorar correctamente esta asociación y sus posibles mecanismos de actuación.

## **2.5. FACTORES PROTECTORES.**

Alcohol, ejercicio físico, HDL-colesterol y apolipoproteína A-I (apoA-I) son considerados factores protectores de la aterosclerosis e influyen en la variabilidad clínica y susceptibilidad individual de los sujetos frente a la enfermedad.

El HDL-colesterol y la apoA-I previenen las modificaciones aterogénicas del LDL-colesterol y promueven el transporte inverso de colesterol, lo que ralentiza la progresión de la placa de ateroma e incluso puede inducir una regresión rápida de la misma (Lewis, 2005). Este último hallazgo ha sido documentado en estudios experimentales. En humanos también se ha observado, pero solo se ha recogido en una pequeña serie de pacientes con síndrome coronario agudo, precisando estudios de mayor envergadura para su confirmación (Nissen, 2003).

## **2.6. FACTORES GENÉTICOS.**

Los factores genéticos también parecen estar implicados en la variabilidad clínica y susceptibilidad individual de los sujetos a los estímulos aterogénicos. Existen estudios

experimentales que hablan de la inactivación de una serie de genes que codifican la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y su receptor en los monocitos-macrófagos (CCR2). El factor estimulante de colonias de los macrófagos (CSF-MF) también parece estar implicado en el desarrollo de aterosclerosis, al menos en estudios realizados con ratones (Glass, 2001), pero estos factores no se han identificado claramente en humanos.

También es conocido que la afectación arterial no es igual en todos los segmentos arteriales. El endotelio vascular es sensible a los cambios en la velocidad del flujo arterial y por ello la aterosclerosis es más frecuente en zonas próximas a una ramificación arterial. Existe, por tanto, una cierta susceptibilidad arterial, aunque los mecanismos fisiopatológicos implicados deben ser estudiados en mayor profundidad (Cunningham, 2005).

## **2.7. CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA.**

La presencia de clínica depende en muchas ocasiones de la actividad física de los sujetos, siendo más frecuente en el varón (56%) que en la mujer (18%), como refiere el estudio *Framingham Offspring Study* (Murabito, 2002). En general, la prevalencia es baja, inferior al 15-20%, como muestran la mayor parte de los estudios realizados en nuestro país (Blanes, 2009; Ramos, 2009), llegando en el mejor de los casos a un 32% (Alzamora, 2010).

La forma de presentación clínica más frecuente es la claudicación intermitente.

- *Claudicación intermitente.*

Se describe como un calambre en un grupo muscular que causa alteración en la marcha o cojera. Es una alteración persistente y reproducible que aparece al recorrer una cierta distancia sobre una superficie plana (variable en cada paciente dependiendo de la gravedad de la lesión) y que alivia rápidamente con el reposo. A este fenómeno se le conoce clásicamente como “Síndrome del escapatero”.

La clínica es distal y se localiza clásicamente en la pantorrilla, aunque también se ha descrito clínica proximal, a nivel de muslo o glúteo. En general, la ubicación de los síntomas está relacionada con una articulación, justo por debajo de la estenosis que limita el flujo arterial.

<b>Clínica según afectación arterial:</b>	
<b>Lesión arterial:</b>	
<b>Aorto-ilíaca</b>	Claudicación glúteo-muslo-gemelar Impotencia en el varón (afectación bilateral): Síndrome de Leriche
<b>Femoro-poplítea</b>	Claudicación gemelar +/- Claudicación plantar
<b>Infrapoplítea</b>	Claudicación plantar

Tabla 1. Clínica según la zona de afectación arterial. Tomado de Serrano, 2007.

Es importante hacer un buen diagnóstico diferencial, ya que existen otras patologías que cursan con dolor a la marcha (enfermedades osteo-articulares, musculares, neurológicas, etc.) que en ocasiones coexisten con una obstrucción arterial, lo cual dificulta el diagnóstico.

Cuando la causa es osteo-articular, el dolor se localiza a nivel articular y se relaciona con la flexo-extensión. Cuando el origen es muscular, el dolor no suele coincidir de

forma reiterada con el mismo grupo muscular, y a veces, no está relacionado con la marcha, la distancia recorrida es más variable, y el dolor no cede con el reposo o precisa más tiempo para recuperarse.

Parar de pie sin necesidad de sentarse, doblar la extremidad o apoyarse podría ser clínica compatible con claudicación intermitente. Sin embargo, la necesidad de sentarse o apoyarse para flexionar la columna vertebral, sugiere otra causa, posiblemente de origen neurológico, como una estenosis del canal espinal (Wennberg, 2013).

- *Clasificación de Leriche-Fontaine (Serrano, 2007).*

La claudicación intermitente no es el único síntoma clínico o dato exploratorio que vamos a encontrar en los pacientes con insuficiencia arterial de las extremidades inferiores, la clínica variará dependiendo de su estadio de gravedad.

La clasificación de Leriche-Fontaine agrupa a los pacientes en 4 estadios y tiene valor pronóstico.

- **Estadio I:** Paciente asintomático. Sujetos con enfermedad arterial sin repercusión clínica. No debe asociarse con una evolución benigna de la enfermedad. Ejemplo: paciente con lesión arterial oclusiva extensa sedentario o incapacitado por otra enfermedad, que no presenta clínica por su escasa movilidad y puede sufrir una isquemia crítica en un estadio asintomático.
- **Estadio II:** Claudicación intermitente. Existen 2 grupos: IIa (claudicación no invalidante o claudicación con distancias largas) y IIb (claudicación invalidante para actividades de la vida diaria o claudicación con distancias cortas)
- **Estadio III:** Sintomatología en reposo. El dolor suele mejorar en declive, el paciente saca la pierna de la cama o duerme en el sillón para encontrar alivio, aunque debido

al declive se asociará un edema distal en la extremidad. Suelen presentar frialdad y palidez distal. Y en caso de isquemia más intensa, una eritrosis del pie declive, por vasodilatación cutánea, que recibe el nombre de “*lobster foot*”. Otros síntomas clínicos son las parestesias-hipostesias en antepie y dedos del pie. Son síntomas inespecíficos, indistinguibles de otras patologías como por ejemplo, la neuropatía diabética, aunque en la neuropatía diabética es típico que sean bilaterales, simétricas y con una distribución metamérica “en calcetín”.

- Estadío IV: Lesiones tróficas distales (dedos, maléolo, talón). Hay una presión de perfusión distal muy baja que impide mantener el trofismo de los tejidos. Suelen ser muy dolorosas, excepto en los pacientes diabéticos con neuropatía asociada. El riesgo de infección es alto.

<b>Clasificación clínica de la Fontaine:</b>	
<b>Grado I</b> (Grado 0, Categoría 0)	Asintomático. Detectable por Índice Tobillo-Brazo (ITB) $\leq 0.9$
<b>Grado IIa</b> (Grado I, Categoría 1)	Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente.
<b>Grado IIb</b> (Grado I, Categoría 2; Grado I, Categoría 3)	Claudicación intermitente limitante para el paciente
<b>Grado III</b> (Grado II, Categoría 4)	Dolor o parestesias en reposo
<b>Grado IV</b> (Grado III, Categoría 5; Grado III, Categoría 6)	Gangrena establecida
<b>Grado III y/o IV</b>	Isquemia crítica. Amenaza de pérdida de extremidad

Tabla 2. Clasificación de la Fontaine: Tomado de Serrano, 2007.

Nota. Entre paréntesis se hace referencia a la clasificación de Ruherford.

Grado	Categoría	Clínica
<b>0</b>	0	Asintomático
<b>I</b>	1	Claudicación leve
<b>I</b>	2	Claudicación moderada
<b>I</b>	3	Claudicación severa
<b>II</b>	4	Dolor isquémico en reposo
<b>III</b>	5	Perdida de tejido mínima
<b>IV</b>	6	Perdida de tejido importante

Tabla 3. Clasificación de Rutherford: Tomado de Norgren, 2007.

- *Exploración física.*

Es importante la inspección de la piel en busca de úlceras o heridas, en dedos del pie o a nivel de metatarsianos, que son las lesiones más frecuentes. Hay que vigilar puntos de presión y aquellas heridas que tardan en cicatrizar. La xerosis de la piel es un hallazgo frecuente y se pueden encontrar grietas o fisuras en el talón.

La eritrosis o rubor en declive y la palidez con la elevación de la extremidad se ven a menudo en los estadios III y IV.

En el contexto de un trombo-embolismo se puede observar una lédedo en la superficie plantar de los pies, semanas o meses después del evento.

La presencia o ausencia de pelo no es un indicador sensible ni específico de EAP, pero si es asimétrica y se asocia a otros hallazgos puede ser muy sugestiva.



Imagen 3. EAP estadios III-IV: A) Palidez a la elevación de la extremidad B) Eritrosis o rubor en declive  
C) Trombo-embolismo. Tomado de Wennberg, 2013.

Se deben palpar los pulsos arteriales en las 4 extremidades (braquial, radial, cubital, femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior) así como en carótida y abdomen para localizar la arteria aorta, es importante estimar su tamaño.

El pulso arterial se puntuará siguiendo una escala del 0-3: 0) ausente, 1) disminuido, 2) normal, 3) saltón (Hirsch, 2006). Aunque actualmente se recomienda una escala más simple: 0) ausente, 1) disminuido, 2) normal (Norgren, 2007).

En caso de enfermedad oclusiva aorto-ilíaca, será evidente una disminución de todos los pulsos en la extremidad o una ausencia completa de éstos.

La arteria ilíaca no se debe palpar en ningún caso, si se palpa habría que valorar la presencia de un aneurisma a nivel de aorta abdominal (Chervu, 1995).

En caso de enfermedad oclusiva femoro-poplíteo, el pulso femoral estará presente pero no habrá pulso en las arterias poplíteas y distales. La ausencia de pulsos en el tobillo y la existencia de un soplo femoral es un hallazgo sugerente de EAP (Armstrong, 2010).

Además, es importante explorar la temperatura de la extremidad. Se realiza por confrontación con la extremidad contraria. Una disminución de la temperatura en una

extremidad o a partir de un determinado nivel es típica en la isquemia crítica. Asimismo, la atrofia de la pantorrilla o de la almohadilla grasa en el talón también es sugerente de isquemia, sobre todo cuando es unilateral, ya que puede ser un signo previo de una herida en la piel.

La auscultación arterial será el cuarto dato exploratorio y se realiza de forma simultánea a la palpación de la arteria radial para evitar confusiones con otros ruidos (ambiental, intestinal, etc.). Los soplos pueden ser sistólicos o diastólicos. Un soplo diastólico sugiere habitualmente un mayor grado de estenosis.

Si se diagnostica un soplo a nivel de la arteria femoral, se debe hacer un rastreo proximal de dicho soplo hacia la pelvis (arterias ilíacas) y el abdomen (arteria aorta).

La presencia de un soplo aórtico implica la ampliación del estudio. Un soplo abdominal que lateralice hacia izquierda o derecha sugiere una estenosis de la arteria renal (Albers, 1994).

La auscultación de la arteria carótida será obligatoria en todos los pacientes. La presencia de un soplo a este nivel también implicará una ampliación del estudio.

## **2.8. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.**

- *Índice Tobillo Brazo.*

La medición del Índice Tobillo Brazo (ITB) es útil en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EAP. La prueba será descrita con mayor detalle en el apartado 3.2.

- *Medición segmentaria de la presión arterial.*

Técnica no invasiva que proporciona información de la presión intra-arterial en la extremidad inferior. La técnica consiste en colocar una serie de manguitos a lo largo de la extremidad y medir la presión arterial en dichos puntos: 1) parte superior del muslo, 2) parte inferior del muslo, 3) por encima de la pantorrilla, 4) por debajo de la pantorrilla.

Las presiones obtenidas en la extremidad inferior se pueden relacionar con la Presión Arterial Sistólica (PAS) de la extremidad superior (arteria braquial), de forma similar al ITB.

La ventaja de esta prueba es que nos permite localizar una posible estenosis arterial, siempre y cuando esta sea significativa ( $\geq 50\%$ ). Un gradiente de presión importante ( $>20$  mm Hg) entre dos segmentos adyacentes nos marcaría su localización:

- PAS braquial-parte superior del muslo: estenosis aorto-ilíaca.
- PAS parte superior-inferior del muslo: estenosis de la arteria femoral superficial.
- PAS parte inferior del muslo-pantorrilla: estenosis de la arteria femoral superficial distal o poplítea.
- PAS pantorrilla-tobillo: estenosis infrapoplítea.

Limitaciones: Al igual que ocurre en el ITB nos podemos encontrar con PAS muy elevadas, secundarias a calcificación arterial, que no son valorables (Aboyans, 2012).

- *Índice Dedo Brazo.*

Los pacientes que sufren una calcificación difusa de la íntima media arterial (ancianos, pacientes en diálisis, diabéticos de larga evolución, etc.) pueden dar problemas a la hora

de interpretar resultados en pruebas como el ITB o la medición segmentaria de la presión arterial.

Un ITB  $>1.3$  o una diferencia de presión arterial segmentaria-presión braquial  $>20$  mm Hg ( $>20\%$ ) indican que la arteria no es compresible, y la prueba no valorable (Brooks, 2001). El diagnóstico en estos casos se puede realizar a través de la medición de la PAS en el dedo del pie (1° o 2° dedo) y el cálculo del Índice Dedo-Brazo (IDB). Las arterias digitales no sufren calcificación arterial y su pared es totalmente compresible. La medición se realiza con un pequeño manguito neumático colocado en la porción proximal del dedo y la detección del pulso con un dispositivo Doppler o pletismógrafo. La fórmula es similar al ITB (PAS dedo del pie / PAS braquial). Un IDB  $<0.7$  será diagnóstico de EAP (Brooks, 2001).

- *Registro del volumen de pulso (Pletismografía).*

El flujo arterial en la extremidad inferior es pulsátil y el volumen arterial variable a lo largo de cada ciclo cardiaco. El pletismógrafo puede medir estas variaciones cíclicas de volumen y valorar si existe una correcta perfusión en la extremidad. La medición se realiza por medio de un neumopletismografo y varios manguitos colocados a lo largo de la extremidad inferior. Así al estudiar la onda de presión arterial de forma segmentaria (muslo-pantorrilla-tobillo) podemos evaluar el volumen sistólico/diastólico en cada uno de esos segmentos y obtener un registro gráfico de sus volúmenes. La magnitud de estos volúmenes nos proporciona información de la permeabilidad y el flujo sanguíneo que reciben estos vasos. De este modo, una disminución de la pulsatilidad (altura/anchura de la onda de pulso) marcará la presencia de una estenosis significativa a nivel proximal (Rutherford, 1979).

La pletismografía puede ser útil en el diagnóstico de EAP, en la localización y valoración de la gravedad de una lesión, en el seguimiento de pacientes sometidos a revascularización y en aquellos sujetos con un ITB elevado, como ocurre en el IDB.

Si se compara con angiografía (“gold estándar”) su precisión es del 90-95%. Es capaz de valorar con exactitud la gravedad de una obstrucción en la arteria ilíaca o femoral superficial, y discriminar cuál de las dos es la arteria afectada. Es menos precisa si evalúa arterias distales, como la arteria tibial (Jorgensen, 1988).

Actualmente se considera una prueba en desuso, ya que existen otras técnicas no invasivas que proporcionan una información más fiable tanto en la localización de la lesión como en la valoración del flujo arterial.

- *Monitorización continua de la onda de pulso (ecografía-Doppler).*

Por medio de la Ecografía-Doppler obtenemos 2 mediciones: la velocidad de onda de pulso y la PAS en extremidades.

Una medición cuantitativa indirecta que se utiliza en el diagnóstico de EAP es el Índice de Pulsatilidad.

Índice de Pulsatilidad =  $\text{Velocidad Máxima} - \text{Velocidad Mínima} / \text{Velocidad Media}$ .

- Velocidad Máxima = Velocidad Máxima en el pico Sistólico.
- Velocidad Mínima = Velocidad Mínima en el pico Diastólico.
- Velocidad Media = Velocidad Media del flujo sanguíneo.

Es útil para evaluar de forma precisa la localización y gravedad de la EAP, progresión de la enfermedad, y en el seguimiento de pacientes post-revascularización.

El índice de pulsatilidad será mayor en el segmento proximal de la extremidad (Gosling, 1971). Tiene sus limitaciones diagnósticas, como el “fenomeno de normalización del pulso” que es la regularización de la velocidad de onda de pulso a escasa distancia de la estenosis arterial (Bascom, 1996), pero también tiene sus ventajas, como el análisis de la morfología de la onda de pulso, que aporta información extra a las mediciones segmentarias de presión arterial, y puede ser útil en pacientes con arterias poco compresibles o ITB normal, si se quiere localizar una estenosis arterial.

- *Prueba de esfuerzo con tapiz rodante.*

El ejercicio físico provoca un aumento de la PAS central, por aumento de la presión sistólica en el ventrículo izquierdo. Las extremidades superiores aumentan su PAS por vasoconstricción periférica, para aumentar el volumen sanguíneo central. Y las extremidades inferiores disminuyen su presión por vasodilatación, para mejorar la perfusión tisular durante el ejercicio.

Todos estos cambios provocan una disminución leve del ITB en los sujetos sanos (5%, 1-2 minutos post-ejercicio) con una recuperación rápida en reposo (90%, a los 3 minutos post-ejercicio).

En los sujetos enfermos la disminución del ITB será mayor (20%) y la recuperación post-ejercicio más lenta, proporcional a la gravedad de la EAP y duración del ejercicio (Ouriel, 1982). Un descenso del ITB post-ejercicio del 15%-20% será diagnóstico de EAP (Norgren, 2007). Un ITB post-ejercicio  $<0.9$  y/o un descenso de la PAS en el tobillo  $>30$  mm Hg poseen una sensibilidad (S) del 33% y una especificidad (E) del 85%, y serán criterios diagnósticos también (Hoogeveen, 2008).

El aumento del gradiente de presión tobillo-brazo post-ejercicio aumenta la S de la prueba, sobre todo en valores límite (ITB: 0.91-1.00). Por esta razón, la prueba de esfuerzo mejorará ligeramente la detección de la EAP en la población general (2%) (Hoogeveen, 2008). El ITB en reposo y post-ejercicio presenta unas curvas ROC similares a la angiografía en la detección de EAP (Ouriel, 1982).

Es útil en pacientes con alta sospecha clínica e ITB no patológico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síntomas de claudicación intermitente presentan un ITB normal en reposo, sin embargo cuando se les somete a una prueba de esfuerzo esta dará positivo (Stein, 2006).

La medición del ITB pre y post-ejercicio puede proporcionar información útil en el diagnóstico diferencial entre claudicación vascular y no vascular (pseudo-claudicación).

Los diferentes aspectos técnicos de la prueba (tiempo de reposo, velocidad de la cinta, grado de la pendiente, etc.) no están completamente estandarizados, lo cual supone un problema al comparar estudios.

Según criterios internacionales sería recomendable seguir los siguientes pasos (Perk, 2012):

- 1) Medir el ITB en reposo.
- 2) Poner al paciente a caminar en una cinta a una velocidad de 2 mph (3.2 km/h), con una pendiente del 10-12%, hasta que el paciente note dolor de claudicación o un tiempo máximo de 5 minutos.
- 3) Colocar al paciente en decúbito supino y volver a medir el ITB (con intervalos de 1 minuto hasta alcanzar los niveles de presión arterial previos al ejercicio).

De esta forma obtenemos el ITB post-ejercicio en el primer minuto y la disminución del ITB con la actividad física, tanto absoluta como relativa (%).

La estandarización nos aseguraría su reproductibilidad, valorar de forma más precisa la distancia libre de dolor y la distancia máxima tolerable.

La carga de trabajo es menor que la empleada en individuos sanos o pacientes con enfermedad coronaria. La monitorización continua con electrocardiograma (ECG) no es precisa en la evaluación de la EAP, pero sí recomendable. Existen diferentes protocolos: Gardner-Skinner, Hiatt o Naughton (Gardner, 1991; Hiatt, 1988; Nagle, 1965)

En la prueba se deben registrar los siguientes parámetros: tiempo de aparición de los síntomas, clínica limitante al ejercicio, extremidad y grupos musculares afectados, clínica coronaria o síntomas cardiovasculares, distancia máxima recorrida, etc.

La prueba se detendrá si los síntomas son intolerables o se objetivan signos de isquemia miocárdica (presión sanguínea anormal secundaria al ejercicio, descenso del segmento ST >2mm o arritmias graves en el ECG). Si el paciente no desarrolla clínica la prueba se detendrá al alcanzar la carga máxima de trabajo o el 85% de su frecuencia cardíaca máxima en relación con su edad.

- *Test de la marcha de los 6 minutos.*

Puede ser útil para evaluar de forma objetiva la limitación funcional por claudicación intermitente en personas de edad avanzada, sujetos con limitaciones físicas y en pacientes que rechazan la prueba de esfuerzo (Simonsick, 2000). El test ha sido evaluado y validado para estas situaciones, y se considera objetivo, sensible y fiable. Para algunos autores ofrece una medida más representativa de la capacidad y distancia que un paciente puede recorrer en la vida diaria (Greig, 1993).

- *Prueba de estrés.*

Puede ser una alternativa en pacientes con limitaciones físicas (estenosis aórtica severa, HTA no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), que no pueden realizar una prueba de esfuerzo (Gibbons, 2002).

Existen 2 métodos:

Una técnica es la “flexión plantar activa”: elevación-descenso del talón con el paciente de pie y los pies juntos. Se realizan un total de 50 repeticiones o el número máximo que el paciente pueda tolerar. Tiene una excelente correlación con la ergometría y se puede considerar una buena alternativa en la consulta (McPhail, 2001).

Otra técnica es el inflado de un manguito a nivel del muslo. El manguito se infla por encima de la PAS durante 3-5 minutos, provocando una hiperemia similar al ejercicio. La disminución de la PAS en el tobillo a los 30 segundos del desinflado equivaldrá a la PAS 1 minuto después de caminar en la cinta. Desafortunadamente, se trata de una técnica molesta y mal tolerada, por lo que no se emplea con frecuencia en la práctica clínica. (Aboyans, 2012).

- *Técnicas de imagen.*

Son una parte importante en la evaluación de la EAP, sobre todo en pacientes candidatos a cirugía.

#### I. Angiografía.

Existen dos técnicas: angiografía con contraste y angiografía por sustracción digital.

La angiografía con contraste proporciona información detallada de la anatomía arterial y es recomendable en la evaluación de pacientes candidatos a revascularización.

Se trata de una técnica invasiva que conlleva ciertos riesgos “menores” como los relacionados con el punto de acceso (sangrado, infección local, rotura del vaso, etc.) y “mayores” (reacción grave al contraste: 0.1%, complicaciones graves: 0.7% y muerte: 0.16%). También existen efectos adversos retardados (ateroembolismo, deterioro de la función renal, pseudoaneurisma, fístula arterio-venosa, etc.) que aparecen en los primeros 15 días tras realizar la prueba.

Si existen antecedentes de reacción adversa al contraste se debe documentar y administrar tratamiento profiláctico. En caso de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) (Creatinina >2 mg/dl) se recomienda hidratar al paciente, posiblemente la medida más eficaz, y administrar N-acetilcisteína antes de la prueba. El contraste se asocia a nefrotoxicidad y es un fenómeno dosis-dependiente. Los sujetos más susceptibles son los pacientes con insuficiencia cardíaca, IRC severa, DM y deshidratación. En caso de nefrotoxicidad la hemofiltración ha demostrado ser una técnica eficaz (Marenzi, 2003).

El paso de los contrastes convencionales a contrastes de baja osmolaridad o no iónicos (dióxido de carbono, gadolinio, etc.) y los estudios parciales (angiografía selectiva) han disminuido la carga de contraste, la duración del estudio y el riesgo de IRC.

Si el sujeto presenta más de un FRCV también debe ser reflejado en la historia clínica, ya que aumenta el riesgo de complicaciones.

La Angiografía por Sustracción Digital (ASD) es una técnica más moderna. Aporta mayor calidad de imagen que la angiografía convencional y en la actualidad se considera nuestro “gold estándar”. Es la técnica de elección en la mayoría de los casos y la prueba con la que se comparan el resto de técnicas de imagen (Aboyans, 2012).

## II. Angiografía por Resonancia Magnética (ARM) o angiorresonancia.

La ARM es una técnica útil para diagnosticar la localización y el grado de estenosis arterial en la EAP, elegir los pacientes candidatos a cirugía, seleccionar los puntos de anastomosis quirúrgica y evaluar a los pacientes post-revascularización.

Puede ser una herramienta válida para planificar la cirugía y en muchos casos se ha convertido en la prueba de imagen favorita, evitando el estudio angiográfico (Nelemans, 2000).

Al comparar ARM con angiografía convencional se ha observado que la S y E de la prueba es el 90-100%, con una concordancia del 91-97% (Khilnani, 2002). Es más precisa con gadolinio (Nelemans, 2000) y en la actualidad se recomienda su uso. No suele asociarse a nefrotoxicidad (Sam, 2003) y evita la exposición a radiación ionizante. La presencia de calcio no genera artefactos y esto supone otra ventaja a la hora de evaluar pacientes con calcificación difusa, como por ejemplo, pacientes diabéticos y enfermos renales.

La afirmación de que la ARM es más sensible que la angiografía convencional en la detección de vasos distales es controvertida, ya que la calidad de los estudios al respecto es bastante discutible (Hartenll, 2000).

No aporta mayor beneficio en los pacientes con isquemia crítica, pero puede tenerse en cuenta si la calidad de la arteriografía no ha sido buena o existe riesgo de complicaciones secundarias al contraste (Leyendecker, 1998).

Las limitaciones y puntos en contra son varios. Por un lado tiende a sobreestimar el grado de estenosis, debido a interpretaciones erróneas, asociadas a turbulencias y flujos colaterales retrógrados. Asimismo, los clips y stents metálicos originan artefactos y

disminuyen la calidad de la imagen, aunque las nuevas aleaciones como el nitinol generan un artefacto mínimo. Existen problemas de seguridad en pacientes portadores de clips, marcapasos y otros dispositivos como por ejemplo neuroestimuladores, derivaciones intracerebrales, implantes cocleares, etc. Por último la claustrofobia también puede ser otro problema, aunque su incidencia es menor.

### III. Angiografía por Tomografía Computerizada (ATC), angiotomografía o angiograma.

La ATC es una técnica de imagen válida para diagnosticar la presencia de una estenosis arterial significativa y su localización, también es una buena alternativa a la ARM en caso de contraindicación a esta prueba.

La aparición del sistema multicorte o ATC Multi-Detector (ATCMD) ha supuesto una mejora técnica considerable. Permite obtener un mayor número de imágenes, 64 o más, de forma simultánea, más rápida, con mayor resolución y menor carga de contraste. Tiene una S del 89-100% y una E del 92-100% en estenosis arteriales mayores al 50% si se compara con angiografía convencional. Existen múltiples estudios sobre esta técnica y los resultados parecen prometedores (Willmann, 2003) pero no existen datos concluyentes por el momento (tamaños muestrales pequeños, estudios sin doble ciego, etc.).

La técnica tiene puntos en contra como el uso de contraste, la exposición a radiación, aproximadamente un 25% de la radiación administrada por angiografía convencional, la presencia de artefactos si existe calcio en la pared arterial o en la evaluación de pacientes con stents coronarios, y una menor resolución que la ASD (Jakobs, 2004).

Si se compara con ARM existen pros y contras:

- Ventajas: No existen problemas en pacientes portadores de marcapasos, tiene mayor grado de resolución, la aparición de artefactos (calcio, clips metálicos, stents, prótesis, etc.) es menor con las mejoras técnicas incorporadas, proporciona imágenes de la calcificación en la pared arterial, el tiempo de exploración es menor y existen menos problemas de claustrofobia.
- Desventajas: El uso de contraste yodado y la radiación ionizante.

Pese a las múltiples ventajas, su recomendación como técnica de rutina no tiene datos tan concluyentes como la ARM o la angiografía convencional. Existe menor confianza en la prueba a la hora de tomar decisiones terapéuticas si se compara con angiografía, y esto se traduce normalmente en un mayor número de pruebas solicitadas para confirmar el diagnóstico (Adriaensen, 2004).

#### *IV. Ecografía.*

Es útil para diagnosticar la localización y el grado de estenosis arterial. Proporciona imágenes con peor definición, pero tiene la ventaja de ser una prueba barata, segura y accesible en la consulta. Puede aportar información funcional, como por ejemplo, gradientes de velocidad o flujo arterial a través de una estenosis, es útil en la evaluación de los pacientes candidatos a cirugía y en la selección de los puntos para la anastomosis quirúrgica.

Tiene una S del 90% y una E del 95% al explorar el territorio comprendido entre la arteria iliaca y poplítea. La precisión de la prueba depende de la capacidad para poder visualizar correctamente el vaso y la experiencia del profesional. Además existen algunos factores que disminuyen la visibilidad (gas abdominal, calcio en la pared

arterial, tortuosidad arterial, etc.) y la falta de experiencia puede aumentar la duración de la prueba. (Aboyans, 2012).

Existen 2 tipos de técnicas, ecografía en blanco-negro y ecografía en color. Si se compara la precisión de ambas pruebas se observa que para una E del 95% la S es del 83% y 95%, respectivamente (de Vries, 1996). Si hay múltiples estenosis, la S de la prueba disminuye hasta el 60-65%, debido al enlentecimiento del flujo sanguíneo y la presencia de arterias colaterales (Allard, 1994).

En general, las técnicas de imagen no invasivas (ARM, ATC y ecografía) se pueden solicitar en primer lugar, para realizar un plan estratégico con el paciente: diagnosticar las lesiones significativas, seleccionar los puntos de acceso y valorar la necesidad de una técnica de invasiva.

Aunque ninguna técnica de imagen ha conseguido el grado de resolución de la arteriografía, tienen otras ventajas, como la capacidad de visualizar estructuras circundantes, incluyendo la pared vascular así como la ventaja de obtener imágenes rápidas, con buena definición y en tres dimensiones (sobre todo la ARM y la ATC).

## **2.9. ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

Los pacientes con EAP presentan múltiples FRCV que favorecen la aparición de aterosclerosis. La aterosclerosis no es un fenómeno aislado, localizado exclusivamente en las extremidades inferiores. Forma parte de un proceso global, que afecta a otros territorios del organismo (renal, cerebral, cardíaco, etc.). La afectación a nivel coronario aumentará el riesgo de patología cardiovascular y muerte en este tipo de pacientes.

La prevalencia de enfermedad coronaria depende de los criterios empleados para su diagnóstico. Si se basa en datos clínicos y electrocardiográficos, el 30-50% de los pacientes presentarán evidencias de enfermedad coronaria. Si el método empleado es la ergometría, dos tercios tendrán una prueba positiva. Y si el método empleado es la arteriografía, el 60-80% de los pacientes presentarán una lesión significativa (Valentine, 1994).

Si vemos este fenómeno desde el punto de vista contrario, y estudiamos a los sujetos con historia clínica de enfermedad coronaria, aproximadamente un tercio de los hombres y una cuarta parte de las mujeres presentarán EAP (Criqui, 1997).

El RR de muerte si se comparan sujetos con EAP y población sana es del 3.1 cualquiera que sea la causa del fallecimiento, del 5.9 cuando la causa de la muerte es la patología cardiovascular y del 6.6 cuando la causa es la enfermedad coronaria. El RR continuaría siendo alto aunque se excluyeran los pacientes con antecedentes de patología cardiovascular previa, sabemos por análisis posteriores que la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular y coronaria es 15 veces superior, si ambas son severas y sintomáticas (Criqui, 1992).

Un ITB  $\leq 0.9$  muestra una fuerte correlación con mortalidad independientemente de la puntuación obtenida en las escalas de riesgo cardiovascular (Fowkes, 2005).

Es por esto que los sujetos con EAP deberían ser clasificados como pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV), y así queda recogido en las recomendaciones de numerosos documentos de consenso, como los de la *American College of Cardiology* o la *American Heart Association* [ACC/AHA] (Gibbons, 2003; Hirsch, 2006).

La búsqueda de nuevos métodos diagnósticos para la detección precoz de esta patología sería muy importante ya que nos permitiría clasificar correctamente a este grupo de pacientes y poder actuar en consecuencia. Dentro de estas pruebas de *screening* se encontraría el ITB.



# **INTRODUCCIÓN:**

## **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**



### 3. INTRODUCCIÓN: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

#### 3.1. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La mejora en la detección de pacientes con alto RCV ha estimulado la búsqueda de nuevos factores de riesgo. La inclusión de estos FR podría ser especialmente útil en los sujetos estratificados como pacientes de “riesgo intermedio”, donde encontramos muchas veces individuos mal clasificados con un riesgo superior al estimado.

Tanto en Europa como Estados Unidos se recomienda mejorar la estimación del riesgo cardiovascular mediante la utilización de otros parámetros.

<b>Parámetros clínicos</b>	<b>Diretrizes ACC/AHA</b>	<b>Diretrizes europeas</b>
<b>Historia familiar:</b>	I, B	-
<b>Factores psicosociales:</b>	-	IIa, B
<b>Pruebas de imagen</b>	<b>Diretrizes ACC/AHA</b>	<b>Diretrizes europeas</b>
<b>ECG en reposo:</b>	IIa, C (DM o HTA) IIb, C	-
<b>Ecocardiograma basal:</b>	IIb, B (HTA) III, C	-
<b>Ecografía carotídea:</b>	IIa, B <sup>(1)</sup>	IIa, B <sup>(1)</sup>
<b>Índice Tobillo Brazo:</b>	IIa, B <sup>(1)</sup>	IIa, B <sup>(1)</sup>
<b>Calcio coronario:</b>	IIa, B <sup>(1)</sup> IIb, B o III, B <sup>(2)</sup>	IIa, B <sup>(1)</sup>
<b>Prueba de esfuerzo:</b>	ECG IIb, B <sup>(1)</sup>	IIb, B <sup>(1)</sup>

Tabla 4 (I). Grados de indicación de los nuevos parámetros en la estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente asintomático.

<b>Parámetros analíticos</b>	<b>Directrices ACC/AHA</b>	<b>Directrices europeas</b>
<b>Genética:</b>	III, B	III, B
<b>Otras fracciones lipídicas:</b>	III, C	IIa, B (no-HDL, apoB) III, C (cHDL, cocientes)
<b>PCR:</b>	IIa, B (casos) IIb, B <sup>(1)</sup> ; III, B <sup>(2)</sup>	IIb, B <sup>(1)</sup> ; III, B <sup>(2)</sup>
<b>Fibrinógeno:</b>	-	IIb, B <sup>(1)</sup> ; III, B <sup>(2)</sup>
<b>Homocisteína:</b>	-	IIb, B <sup>(1)</sup> ; III, B <sup>(3)</sup>
<b>Hb A1c:</b>	IIb, B	-
<b>Péptidos natriuréticos:</b>	III, B	-
<b>Oligoalbuminuria:</b>	IIa, B (DM o HTA) IIb, B <sup>(1)</sup>	-

Tabla 4 (II). Grados de indicación de los nuevos parámetros en la estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente asintomático. Indicaciones: (1) Riesgo intermedio o inhabitual (2) Riesgo alto o bajo (3) Evaluación periódica. Abreviaturas: colesterol de baja densidad (cLDL), colesterol de alta densidad (cHDL), triglicéridos (TG), apolipoproteína B (apo B), tríada lipídica aterógena (TG elevados, cLDL elevado, cHDL disminuido=no-HDL) Extraído de Perk, 2012; Greenland, 2010.

Nota. Ver niveles de evidencia y grados de recomendación en Anexo I.

Sin embargo, solo unos pocos parecen mejorar realmente la predicción de riesgo de los factores clásicos (Greenland, 2010). Dentro de estos nuevos FR podemos nombrar a:

- Hemoglobina A1c
- Microalbuminuria
- PCR
- Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas

- Calcio coronario
- Espesor de la íntima media carotídea (GIM)
- ITB

Para mejorar la eficiencia de estos nuevos biomarcadores se podría seleccionar la población ideal a estudio:

- El estudio de la Hemoglobina A1c sería interesante en toda la población y la microalbuminuria en el paciente hipertenso y diabético.
- El resto de biomarcadores en pacientes con un riesgo intermedio según las escalas de riesgo cardiovascular.

Dentro de los marcadores analíticos uno de los más estudiados es la PCR. Es un reactante de fase aguda que se produce principalmente en el hígado en respuesta a la interleuquina 6 (IL-6). Varios mecanismos parecen estar implicados en su formación (oxidación del LDL-colesterol, disminución de la producción de óxido nítrico [NO], activación del complemento, etc.), por lo que podría estar asociado a la fisiopatología de la pared vascular y no ser un simple marcador inflamatorio (Libby, 2002). Varios estudios consideran a la PCR un buen predictor de eventos coronarios, ictus y mortalidad cardiovascular en prevención primaria (Bassuk, 2004) así como de nuevos eventos en prevención secundaria, tanto en la enfermedad coronaria estable como en el síndrome coronario agudo (Bassuk, 2004). También es considerado un buen marcador de aterosclerosis subclínica, ya que sus niveles se han conseguido relacionar con el grosor de la íntima media (Wang, 2002) y la calcificación de las arterias coronarias (Wang, 2002).

Otros marcadores ampliamente estudiados son el GIM en la prevención del ictus y el ITB en la patología cardiovascular.

### **3.2. ÍNDICE TOBILLO BRAZO.**

#### **3.2.1 Definición.**

El Índice Tobillo Brazo (ITB) se define como la relación entre la PAS medida en el tobillo y la arteria braquial (Aboyans, 2012). Es conocido también como Índice de presión arterial Tobillo-Brazo, Relación Tobillo-Brazo o Índice de Winsor, aunque el primer término es sin duda el más empleado (Hiatt, 2008).

Originalmente descrito por Winsor en 1950 (Winsor, 1950), se ideó para el diagnóstico no invasivo de la EAP en las extremidades inferiores (Yao, 1969).

Para su cálculo es preciso seguir una serie de pasos:

- Medir la PAS en ambas extremidades superiores: Se elegirá la PAS braquial más elevada.
- Medir la PAS en la extremidad inferior, explorando arteria pedia y tibial posterior en ambas extremidades. El valor elegido será el más alto en las dos extremidades.

Posteriormente se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{Índice Tobillo Brazo} = \frac{\text{Presión sistólica de la arteria pedia o tibial posterior}}{\text{Presión sistólica de la arteria braquial}}$$

De esta forma se obtienen dos valores de ITB, uno para cada extremidad inferior.

El ITB definitivo será el valor más bajo de las dos extremidades [Clase I; nivel de evidencia A de la AHA] (Schroder, 2006). Un ITB  $\leq 0.9$  será diagnóstico de EAP, a pesar de que más del 80% de los pacientes no presente ningún tipo de manifestación clínica (Lahoz, 2006).

### **3.2.2 Estandarización.**

La literatura ha recopilado una gran variedad de métodos tanto para el cálculo como para la medición del ITB desde que Winsor realizara su primera publicación en 1950.

La ausencia de un método estandarizado dificulta en muchas ocasiones la comparación de resultados entre diferentes estudios, aumenta la variabilidad al estimar la prevalencia de EAP y modifica la correlación existente entre los FRCV y la enfermedad cardiovascular (Allison, 2010).

Existe un gran número de aspectos técnicos que no se encuentran estandarizados:

- Posición del paciente durante la medición.
- Periodo de reposo previo a la realización de la prueba.
- Efecto “bata blanca”.
- Tamaño y posición del manguito en la extremidad.
- Velocidad de inflado y desinflado del manguito.
- Método de detección del pulso: Korotkoff, Dinamap o sonda Doppler.
- Selección de la sonda Doppler.
- Medición bilateral: emplear o no ambas presiones braquiales.

- Elección de la arteria en la extremidad inferior: emplear la presión más alta (Ouriel, 1982), la más baja (Fowkes, 1991) o el valor medio de la arteria pedia y tibial posterior (Hiatt, 1995).
- Medición única o múltiple.

Otro punto controvertido es el umbral diagnóstico de EAP. Un ITB  $\leq 0.9$  es el umbral comúnmente aceptado en la literatura. Múltiples estudios sostienen que dicho límite presenta una buena sensibilidad y especificidad ( $>90\%$ ) en la detección de EAP (estenosis  $\geq 50\%$ ) si se compara con angiografía que es el “gold estándar” (Yao, 1969).

Aunque estos resultados están muy influenciados por la metodología empleada en la selección de los pacientes ya que en la mayoría de los estudios se incluyen hombres blancos, de edad avanzada, con EAP establecida o alto riesgo de padecerla, y se comparan con un grupo sano más joven.

En un reciente estudio publicado por Dachun y colaboradores, llegaron a la conclusión de que poblaciones más heterogéneas hacen que la sensibilidad sea mucho más variable (15-79%), especialmente si se incluyen personas asintomáticas o pacientes diabéticos. Un ITB  $\leq 0.90$  podría ser un umbral que permitiera identificar EAP en pacientes con una estenosis grave ( $\geq 50$ ), pero no serviría como técnica de *screening* en la práctica clínica, aunque su especificidad continuara siendo alta [83.3-99.0%] (Dachun, 2010).

### **3.2.3 Aspectos técnicos de la medición: Recomendaciones.**

- *Material y dispositivos empleados.*

El equipo básico se compone de un esfigmomanómetro convencional, un dispositivo portátil de Doppler continuo con una sonda de 8-9 Megahertzios y gel transductor.

El método Doppler es la técnica de elección para medir la PAS en las extremidades superiores e inferiores y determinar el ITB [Clase I; Nivel de evidencia A de la AHA] (Parameswaran, 2005; Clairotte, 2009; Aboyans, 2008; Holland-Letz, 2007).

No se recomienda la utilización de otro tipo de dispositivo, por ejemplo, el uso de estetoscopio solo aparece descrito en unos pocos artículos, con series de pacientes muy pequeñas (Carmo, 2009; Chesbro, 2011). Se considera menos exacto que el Doppler, sobre todo en pacientes con una enfermedad oclusiva arterial significativa, ya que los ruidos de Korotkoff no son audibles en el 40% de los casos y las diferencias de presión objetivadas en comparación con el Doppler son muy grandes (-15.2 mm Hg). En la práctica habitual no se suele manejar (Aboyans, 2012).

La pletismografía no es un método disponible muchas veces fuera de un laboratorio, además la fotopletismografía es sensible a los cambios de temperatura de la piel, su reproductibilidad no está bien definida, y la palpación del pulso subestima el ITB (-0.14 mm Hg) en comparación con el Doppler (Aboyans, 2008).

El uso de dispositivos de tipo oscilométrico eliminaría la necesidad de Doppler y personal entrenado para su manejo. Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios de validación de estos dispositivos han sido inconsistentes. Probablemente la explicación este en su diseño, ya que estos dispositivos fueron ideados para medir la presión arterial en brazos sin obstrucción arterial y no en extremidades inferiores con enfermedad arterial (Jönsson, 2001; Aboyans, 2008). En general, son incapaces de detectar bajas presiones [ $<80$  mm Hg] (Aboyans, 2003) y tienden a sobreestimar la presión arterial en el tobillo, dando falsos negativos en pacientes con EAP moderada-severa (Jönsson, 2001). Además su utilidad en la detección de enfermedad arterial no ha sido evaluada en grandes estudios poblacionales.

- *Tiempo empleado en la medición.*

El tiempo necesario para realizar la prueba dependerá de la pericia del personal sanitario y suele oscilar entre los 10-20 minutos (Bendermacher, 2007).

- *Posición del paciente.*

La posición del cuerpo y la flexión de rodillas o caderas influyen en la medición del ITB. Existen variaciones según el paciente se encuentre sentado o en decúbito supino. La PAS del brazo es similar si se mantiene a la altura del corazón, pero en la extremidad inferior la PAS será siempre superior si esta se encuentra más baja que el corazón. Por tanto, el ITB será mayor si la medición se realiza en sedestación (+ 0.35, de promedio).

Se recomienda que el paciente se encuentre en decúbito supino, con cabeza y talones completamente apoyados, sin sobresalir de los extremos de la camilla, y las cuatro extremidades a la misma altura.

Gornik y colaboradores crearon una fórmula para corregir la variabilidad asociada a la posición del paciente, útil por ejemplo, en aquellos pacientes que no toleran el decúbito, aunque no existe una validación externa para esta fórmula (Gornik, 2008).

- *Periodo de reposo.*

Se recomienda que el paciente permanezca en reposo durante 5-10 minutos antes de iniciar la prueba. Este periodo de descanso es el que se adopta habitualmente en muchos estudios, ya que demoras más largas suelen ser poco prácticas en la consulta. Se desconoce el efecto de la duración del periodo de descanso sobre la fiabilidad de la prueba, es decir, si un mayor o menor periodo de descanso afecta a la medición (Klein, 2006). Lo que sí se ha objetivado es que incluso tras de un periodo de reposo más o

menos prolongado la PAS en la primera extremidad siempre es mayor que en el resto de las extremidades.

- *Temperatura ambiental.*

La temperatura de la sala deberá ser confortable, 19-22 °C (Aboyans, 2012).

- *Hábitos del paciente.*

Se recomienda no fumar al menos 2 horas antes de la prueba, ya que el tabaco influye en la medición (Aboyans, 2012).

Fumar 10 minutos antes de la prueba provoca una disminución significativa del ITB (-0.09, de promedio), si se compara con una medición tras un periodo de 12 horas de abstinencia (Yataco, 1999).

El efecto del tabaco sobre el ITB se relaciona de forma específica con una disminución de la PAS en las extremidades inferiores (Yataco, 1999).

- *Tamaño del manguito.*

El tamaño del manguito del esfigmomanómetro debe ser el adecuado para cada paciente si queremos obtener la medición más precisa posible (Pickering, 2005).

La longitud del manguito “ideal” debe ser al menos el 80% de la circunferencia del brazo y la anchura al menos el 40%, con una relación longitud-anchura 2:1 [Clase I; nivel de evidencia B de la AHA] (Pickering, 2005).

Si se compara presión intraarterial con presión arterial usando un método auscultatorio se observa que el error se minimiza cuando el ancho del manguito es aproximadamente el 46 % de la circunferencia del brazo (Marks, 2000).

Si se emplea el mismo modelo para la medición de la PAS en el brazo y la extremidad inferior, que es lo que ocurre habitualmente, la anchura de dicho manguito debería ser al menos el 40 % de la circunferencia de la extremidad, manteniendo la proporción 2:1 (Pickering, 2005).

Siguiendo estos criterios el tamaño del manguito recomendado será:

<b>Circunferencia del brazo (cm)</b>	<b>Modelo</b>	<b>Dimensiones: ancho x largo (cm)</b>
<b>22-26</b>	Adulto pequeño	12 x 22
<b>27-34</b>	Adulto estándar	16 x 30
<b>35-44</b>	Adulto grande	16 x 36
<b>45-52</b>	Adulto con sobrepeso	16 x 42

Tabla 5. Tamaños del manguito para la toma de tensión arterial. Extraído de Aboyans, 2012.

- *Sistemática empleada en la medición.*

La PAS debe medirse en reposo en ambos brazos (arteria braquial) y tobillos (arteria pedia y tibial posterior), siguiendo la siguiente sistemática: 1) arteria braquial derecha, 2) arteria tibial posterior derecha, 3) arteria pedia derecha, 4) arteria tibial posterior izquierda, 5) arteria pedia izquierda, 6) arteria braquial izquierda (Clase I; nivel de evidencia C de la AHA).

Al finalizar la secuencia se volverá a medir la presión en el brazo derecho y el resultado de la segunda toma se promediará con el primero, para moderar el posible efecto “bata blanca” de la primera medición, excepto si la diferencia de presión entre ambas tomas

es  $\geq 10$  mm Hg, en cuyo caso se tendrá en cuenta la segunda medición (Clase I; nivel de evidencia C de la AHA)

Si fuera necesario repetir la medición en las cuatro extremidades, se empleará la misma sistemática explicada anteriormente pero en sentido inverso (Aboyans, 2012).

- *Técnica de enrollamiento del manguito.*

Existen básicamente 2 métodos para enrollar el manguito alrededor de la extremidad: en espiral o en paralelo. El método empleado es importante, porque puede alterar el resultado de la PAS. El método en espiral está actualmente en desuso, ya que suele dar valores más bajos de PAS (Mundt, 1992).

- *Posición del manguito en la extremidad.*

En el brazo el manguito se enrollará 2-3 cm por encima de la fosa antecubital para detectar la presión de la arteria braquial, y en la extremidad inferior 5 cm por encima del maléolo medial del tobillo para detectar la presión de la arteria peroneal y tibial posterior [Clase I; nivel de evidencia B de la AHA] (Takahashi, 2006).

- *Técnica de medición.*

Antes de inflar el manguito del esfigmomanómetro se debe escuchar una señal clara de pulso arterial con la sonda Doppler.

El manguito se inflará 20 mm Hg por encima del punto en el que el pulso arterial desaparece y ya no es detectado por la sonda. A continuación se desinflará lentamente, hasta que la señal de pulso vuelva a ser detectada.

El punto de presión sanguínea en el que la sonda Doppler vuelve a detectar la señal de pulso arterial será la PAS que anotaremos en ese punto de medición.

Si la señal de pulso no se detecta habrá que pensar en una oclusión arterial o en dificultades de tipo técnico. La agenesia arterial suele ser una etiología muy poco frecuente.

Cuando la señal arterial está ausente y el ITB de la extremidad contraria se encuentra dentro del rango normal es razonable utilizar otras técnicas diagnósticas, por ejemplo un Eco-Doppler, para descartar EAP en dicha extremidad (Aboyans, 2012).



Imagen 4. Medición de la PAS con una sonda Doppler: arteria tibial posterior (A), arteria pedia (B).

Obsérvese como se aplica la sonda con una inclinación de 45°-60° sobre la superficie de la piel. La sonda se desplazará lentamente sobre el punto de medición hasta que la señal de pulso se escuche con claridad.

Extraído de Aboyans, 2012.

- *Precauciones.*

Aunque la medición del ITB se considera una técnica no invasiva, segura y en general bien tolerada, una presión ejercida por el manguito que resulte dolorosa para el paciente debería interrumpir la prueba.

La presión máxima de inflado será 300 mm Hg, si la señal de pulso es detectada a una presión tan elevada, se debe desinflar rápidamente el manguito para evitar dolor.

Se debe tener precaución si el paciente presenta una lesión en la piel, colocando un apósito para evitar cualquier riesgo de contaminación. El manguito debe estar siempre limpio y seco (Clase I; nivel de evidencia C de la AHA).

También se debe tener precaución en los pacientes con un bypass en alguna de las extremidades. Se debe evitar inflar el manguito en dicha extremidad por el riesgo de trombosis que conlleva [Clase III; nivel de evidencia C de la AHA] (Aboyans, 2012).

- *Diferencias en el cálculo del ITB según el objetivo del estudio.*

Cuando se utiliza como herramienta diagnóstica en el paciente con clínica de EAP, el ITB debe anotarse por separado, uno para cada extremidad inferior, ya que la EAP suele ser unilateral o más severa en una de las dos extremidades (Clase I; nivel de evidencia C de la AHA). Se elegirá el valor más alto de las dos extremidades para aumentar la E de la prueba: 0.93 Vs. 0.83 (Schroder, 2006). Al elegir el valor más alto se minimiza también el sobrediagnóstico y la utilización de recursos o tratamientos innecesarios.

Si se utiliza como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares, se anotará el valor más bajo de las dos extremidades, de esta forma aumenta la S de la prueba: 0.83 Vs. 0.79 (Schroder, 2006) y se podrán detectar más pacientes con riesgo. La única excepción son las extremidades con arterias no compresibles, que son patológicas y darán valores de ITB elevados,  $\geq 1.40$  (Clase I; nivel de evidencia C de la AHA).

La elección del valor más bajo aumenta por otro lado la prevalencia de la enfermedad, 4 veces en la mujer (14.6% Vs. 3.7%) y casi tres veces en el varón (9.3% Vs. 3.4%), disminuyendo el nivel de riesgo total de estos sujetos, al ser una prueba menos E que incluye pacientes con una EAP más temprana (Allison, 2010).

Para un umbral de corte de 0.90, con un IC del 95%, el límite del ITB para diagnosticar EAP sería (0.90±0.10), por lo que un valor <0.80 tendrá un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 95% y un valor >1,00 un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 99%. Si nuestro ITB se encontrará entre (0.80-1.00) sería razonable repetir la medición de la prueba para confirmar el diagnóstico (Clase IIa; Nivel de evidencia B de la AHA) (Stoffers, 1996).

### 3.2.4 Interpretación de la prueba.

El ITB es una prueba no invasiva para el diagnóstico de EAP en las extremidades inferiores, y en caso de sospecha clínica, debería ser la técnica de primera elección para su diagnóstico (Clase I; nivel de evidencia A de la AHA) (Dachun, 2010; Ouriel, 1982).

La *American Diabetes Association* (ADA) establece el rango de normalidad entre 0.91-1.3 (American Diabetes Association, 2003), aunque el rango más comúnmente aceptado es el de las guías americanas, situado entre 0.91-1.40 (Aboyans, 2008).

Un ITB  $\leq 0.90$  se considera patológico y nos permite confirmar el diagnóstico [Clase I; nivel de evidencia A de la AHA] (Dachun, 2010; Parameswaran, 2005; Schroder, 2006; Williams, 2005).

El ITB patológico se divide a su vez en 3 grados (American Diabetes Association, 2003):

<b>Leve</b>	<b>0,7-0,9</b>
<b>Moderado</b>	<b>0,41-0,69</b>
<b>Grave</b>	<b><math>\leq 0,4</math></b>

Tabla 6. Clasificación de la gravedad del ITB.

En caso de presentar un ITB  $>0.90$  (no patológico) y sospecha clínica de EAP, debería ampliarse el estudio con un ITB post-ejercicio u otra prueba no invasiva, incluyendo técnicas de imagen, para poder descartar la enfermedad [Clase I; nivel de evidencia A de la AHA] (Ouriel, 1982; Fowler, 2002).

Una disminución de la presión sanguínea en el tobillo  $>30$  mm Hg o una disminución del ITB  $>20\%$  post-ejercicio son también criterios diagnósticos [Clase IIa; nivel de evidencia A de la AHA] (Ouriel, 1982; Hoogeveen, 2008).

Si el ITB es  $>1.40$ , y existe sospecha clínica de EAP, también es necesario ampliar el estudio, en este caso con un IDB o una técnica de imagen [Clase I; nivel de evidencia A de la AHA] (Aboyans, 2008).

Un ITB  $>1.40$  se considera patológico y se relaciona con calcificación vascular. En un 60-80% se encontrará asociado también a EAP, por lo que es frecuente la coexistencia de ambas patologías (Aboyans, 2008). La presencia de calcificación vascular nos impedirá una correcta valoración del ITB.

- *Críticas al umbral de normalidad del ITB.*

Aunque las guías clínicas internacionales nos marcan claramente los umbrales de normalidad, existen publicaciones que discrepan a cerca de este intervalo, sobre todo cuando el paciente se encuentra en valores comprendidos entre 0.9-1.10 (Gornik, 2009).

Un ITB entre 0.90-1.09 se asocia con una mayor incidencia de estenosis carotídea y coronaria que los sujetos con un ITB entre 1.10-1.30 (McDermott, 2005).

También se ha descrito una mayor incidencia de claudicación intermitente en el rango normal inferior, 0.90-0.99, que en el rango normal superior, 1.10-1.40 (Wang, 2005).

Y en el paciente diabético algunos autores sugieren que se debería modificar el valor de corte para mejorar la S y E de la prueba. Según estos estudios el valor de corte debería encontrarse entre 1.00-1.10 (Clairotte, 2009).

Todos estos estudios tratan de demostrar que un valor actualmente etiquetado como normal, 0.9-1.10, podría estar asociado a una mayor incidencia de patología cardiovascular y ser en algunos casos signo de un proceso aterosclerótico leve o moderado en las extremidades inferiores.

- *Nuevas aplicaciones e interpretaciones de la prueba.*

El ITB se podría utilizar en el seguimiento de pacientes con EAP. Actualmente solo se realiza seguimiento a los pacientes revascularizados, pero en un futuro se podría incluir todo tipo de pacientes y valorar la progresión de la enfermedad (Clase III ningún beneficio; nivel de evidencia C de la AHA).

Algunos trabajos han estudiado la tasa de progresión del ITB en población sintomática (Aboyans, 2006) y población general (Smith, 2003), pero se desconoce con que frecuencia se debería realizar la prueba.

Un descenso del ITB  $>0.15$  se considerará significativo e indicaría progresión de la enfermedad [Clase IIa; Nivel de evidencia B de la AHA] (Cronenwett, 1984).

Por otro lado, desde el punto de vista cardiovascular, se precisan herramientas más eficaces en la detección de la patología arterial subclínica y la evaluación de los pacientes asintomáticos.

Las tablas de riesgo cardiovascular tratan de estimar el riesgo global del paciente de forma individualizada, pero su valor predictivo no es del todo fiable. La estratificación de estos pacientes no es correcta en todos los casos. Muchos sujetos desarrollan eventos

cardiovasculares o cerebrovasculares sin encontrarse tipificados como sujetos de alto riesgo cardiovascular.

El ITB podría aportar información adicional, más allá de la proporcionada por las tablas de riesgo cardiovascular, y predecir con mayor precisión futuros eventos cardiovasculares [Clase IIA; nivel de evidencia A de la AHA] (Murray, 2008)

Según la AHA los individuos con un ITB  $\leq 0.90$  o  $\geq 1.40$  deberían considerarse sujetos de alto riesgo cardiovascular. Estos pacientes presentan mayor mortalidad, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o síntomas de EAP [Clase I; nivel de evidencia A de la AHA] (Murray, 2008).

Los sujetos con un ITB entre 0.91-1.00 se consideran "límite" en términos de riesgo cardiovascular y sería recomendable realizarles un estudio más exhaustivo [Clase IIA; nivel de evidencia A de la AHA] (Murray, 2008).

La presencia por tanto de un ITB patológico o "límite" modificaría nuestra actuación, independientemente de la clasificación obtenida con las tablas de riesgo cardiovascular actuales.

### **3.2.5 Sensibilidad y especificidad:**

El rendimiento diagnóstico del ITB varía en función de múltiples factores como la población a estudio, el umbral de corte o la técnica empleada.

En general, la E de la prueba es alta, 80%-100%, pero la S es mucho más variable, 17%-100%, sobre todo cuando el paciente es diabético pudiendo encontrarse valores del 53%-70% (Alnaeb, 2007; Clairotte, 2009).

La diabetes es el factor que más afecta a la validez de la prueba, con una OR = 4.36 (Nam, 2010). La eficiencia diagnóstica disminuye especialmente cuando el paciente presenta neuropatía diabética (Janssen, 2005). En estos casos la S cae hasta el 53%, aunque la E sigue siendo alta, del 95% (Williams, 2005). La patología arterial avanzada también disminuye la S de la prueba, pasando del 72.6% en el paciente no diabético al 54.4% en el paciente diabético con enfermedad arterial avanzada (McDermott, 2005).

	Número de pacientes/ Extremidades inferiores	Características de los pacientes	ITB medio	Método de referencia	S (%)	E (%)
<b>Parameswaran, 2005</b>	57 pacientes/ 114 miembros	RCV medio	N.A	Doppler	63	97
<b>Williams, 2005</b>	25 miembros	RCV medio (no neuropatía, no EAP)	1,06	Doppler	100	88
<b>Alnaeb, 2007</b>	47 miembros	RCV medio	0,84	Doppler	80	93

Tabla 7. S y E del ITB en población diabética usando un umbral de corte de 0,9. Abreviaturas: N.A: no analizado; CV: cardiovascular. Tomada de Potier, 2011.

La rigidez arterial secundaria a calcificación de la íntima media arterial es otro factor que afecta a la S del ITB. Los vasos son muy poco compresibles y el ITB será alto, >1.3-1.4 (Suzuki, 2001). La prevalencia de EAP es alta cuando los valores son elevados, 58-84% (Aboyans, 2008). Se asocia a edad y diabetes (Resnick, 2004), sobre todo en estadios avanzados, cuando existe afectación renal, neuropatía periférica o pie diabético (Young, 1993).

La rigidez arterial puede subestimar la prevalencia de EAP, y los valores situados entre 0.9 y 1.3 podrían ser considerados normales, cuando no lo son. Al estudiar pacientes diabéticos con neuropatía periférica e ITB no patológico se ha observado que un 57% de ellos presentan signos de EAP en la ecografía (Potier, 2009).

Por tanto, la eficacia diagnóstica del ITB puede estar limitada en los pacientes diabéticos, y sus resultados deben ser interpretados con cuidado. Los valores normales del ITB no serían suficientes para descartar EAP, por su baja S y el alto índice de falsos negativos.

Las situaciones clínicas con alto riesgo de calcificación de la íntima media son la neuropatía periférica clínica, la nefropatía y la diabetes de larga duración.

Para intentar solventar este problema se han propuesto varias soluciones como aumentar el umbral de normalidad hasta 1.0-1.1 ó usar el valor más bajo de PAS en el tobillo para el cálculo del ITB (Clairotte, 2009). Sin embargo, la mejor solución sería medir el IDB que tiene una S del 100% si se compara con el 53% del ITB (Williams, 2005), ya que la calcificación a nivel distal es menor que en las arterias del tobillo (Brooks, 2001).

### **3.2.6 Variabilidad:**

El ITB es una prueba sencilla, no invasiva y reproducible (Ray, 1994), con una buena fiabilidad interobservador ( $\kappa$ : 0.77-1.0) si es realizada por personal experto (Farkouh, 1996).

La variabilidad intraobservador es similar en las mediciones hechas en Atención Primaria (Stoffers, 1991) y Atención Especializada (Kaiser, 1999), 7.3% en personal experimentado y 12% en el personal no experimentado. Esta variabilidad se considera significativa y se puede reducir aumentando la experiencia de los profesionales (Clase I;

nivel de evidencia C de la AHA) o el número de repeticiones de una misma medición. Actualmente se considera razonable medir la presión arterial dos veces en cada extremidad y promediar el resultado, para intentar mejorar la precisión de la prueba (Clase IIa; nivel de evidencia C de la AHA). No se han encontrado grandes diferencias entre los profesionales de la salud, al comparar médicos de Atención Primaria y Especializada y personal de enfermería entrenado en ecografía Doppler. La estimación del error intra e interobservador es del 8% y 9% respectivamente, sin encontrarse diferencias significativas en los dos grupos (Holland-Letz, 2007).

### **3.3. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Las recomendaciones sobre prevención cardiovascular insisten en la valoración del riesgo global del paciente y no de los FR de forma individual (Pearson, 2002), ya que la mayor parte de los individuos que desarrollan aterosclerosis y enfermedades cardíacas presentan más de un FR cardiovascular. Estos FR interactúan entre sí y generan un riesgo cardiovascular mayor que cualquiera de ellos por separado.

Para la valoración del riesgo global de un paciente se han elaborado diversas tablas de riesgo cardiovascular (Framingham, NCEP-ATP III, SCORE, ASSIGN, Reynolds, QRISK, PROCAM) basadas en estudios de cohorte de diferentes poblaciones, en las que se introducen diversos parámetros (edad, sexo, FR) y se obtiene una estimación del riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos años (Alegría, 2012).

Las tablas más utilizadas en nuestro país son la *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* [NCEP-ATP III] (Expert, 2001) basada en la ecuación de Framingham modificada por Wilson y las tablas europeas del proyecto SCORE [*Systematic COronary Risk Evaluation*] (Conroy, 2003).

Las principales sociedades médicas europeas expertas en prevención cardiovascular (*European Society of Cardiology*, *European Atherosclerosis Society* y *European Society of Hypertension*) recomendaron en sus primeros consensos (Pyörälä, 1994) el uso de las tablas basadas en la cohorte original de Framingham (Anderson, 1991), pero estas tablas sobreestiman el riesgo en la población europea (Empana, 2003), por lo que en su tercer consenso se cambió dicha recomendación (DeBacker, 2003).

Actualmente las más utilizadas son las tablas SCORE, concretamente, las tablas que incluyen el colesterol unido a HDL-colesterol, cuya utilidad pronóstica ya ha sido validada (Cooney, 2009).

Este modelo estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según una serie de parámetros (edad, sexo, PAS, HDL-colesterol y tabaquismo) basándose en 12 cohortes europeas con individuos de una edad comprendida entre los 24-75 años.

Las tablas SCORE a su vez se han subdividido en 2 grupos, según el riesgo cardiovascular del país, ya que existe una gran variabilidad geográfica de riesgo cardiovascular en Europa, con países de alto y bajo riesgo (Kesteloot, 2006). España pertenece al segundo grupo, los países con bajo RCV.

La novedad más importante que aporta este modelo es la estimación del riesgo de muerte por todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares, cardíacas y no cardíacas (ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia arterial periférica, aneurismas) y no sólo por enfermedad coronaria como ocurría en la escala Framingham.

En este proceso continuo de adaptación de las tablas de RCV, se ha recomendado calibrar el SCORE según el riesgo y las tasas de mortalidad de cada país (Brotons, 2004).

España posee su *propia tabla SCORE calibrada*. Para su realización se utilizó la población del estudio MONICA-Catalunya (*MO-Nitoring Trends and Determinans in Cardiovascular Disease*) del tercer estudio MONICA (Sans, 2001) con datos extraídos de una población catalana, representativa de la población española, y con una tasa de mortalidad similar a la española.

Lejos de ser una tabla perfecta, ya que muchos países sobre todo del sur de Europa no tienen cohortes poblacionales lo suficientemente grandes para proporcionar estimadores de riesgo por edad y sexo de la precisión adecuada, ha supuesto una mejora con respecto a las anteriores. De hecho, reconoce algunas situaciones de riesgo no identificadas por la tabla SCORE original y estima riesgos superiores en aproximadamente un 13% de la población (Sans, 2007). Aun así, no está claro que el tratamiento intensivo de estos pacientes con estatinas mejore su supervivencia.

Todas las tablas del proyecto SCORE (Conroy, 2003) tienden a sobreestimar el riesgo, aunque con distinto porcentaje según la tabla elegida (1.24% con la tabla SCORE-HDL colesterol, 4.73% con la tabla SCORE para países de bajo riesgo y 15.44% con la tabla SCORE calibrada para España). Las guías europeas de prevención cardiovascular en su versión de 2012 (Perk, 2012) y la adaptación española del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) en su versión de 2008 (Lobos, 2008) recomiendan de momento el uso de la tabla SCORE para países de bajo RCV en nuestro país, utilizando el cociente colesterol total/colesterol HDL (ver Anexo II).

Categorías de riesgo cardiovascular (Reiner, 2011):

- **Riesgo muy alto:**
  - Enfermedad cardiovascular documentada (clínica o imagen) <sup>(1)</sup>
  - DM tipo 2 <sup>(1)</sup>
  - DM tipo 1 con lesión orgánica <sup>(1)</sup>
  - Disfunción renal (filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) <sup>(1)</sup>
  - Riesgo calculado SCORE >10%
  
- **Riesgo alto:**
  - Un FR francamente patológico (dislipemia familiar, HTA arterial grave) <sup>(2)</sup>
  - Riesgo calculado SCORE 5-10%
  
- **Riesgo moderado:** Riesgo calculado SCORE 1-5%
  
- **Riesgo bajo:** Riesgo calculado SCORE <1%

Según los antecedentes y FR que presente el sujeto la clasificación de RCV puede cambiar. Los sujetos pueden ser clasificados como individuos de riesgo muy alto <sup>(1)</sup> sin necesidad de emplear la tabla SCORE. Para el resto de los casos se recomienda la aplicación del baremo SCORE.

En el caso de un sujeto con un FR francamente patológico <sup>(2)</sup> como se trata de una categoría en la que se incluirían una gran cantidad de pacientes por el momento se recomienda aplicar el baremo SCORE, pero posiblemente en un futuro se debería refinar su predicción con otros datos personales o FR: antecedentes familiares, obesidad abdominal, sedentarismo, precariedad social y parámetros bioquímicos (HDL-

colesterol, triglicéridos, lipoproteína(a), homocisteína, PCR, fibrinógeno, apolipoproteína B, etc.).

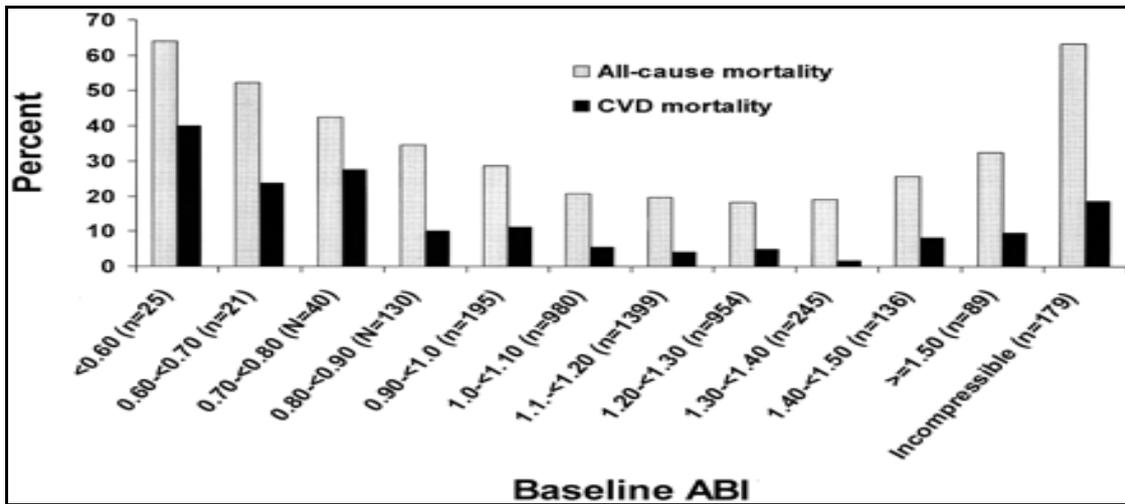
### **3.4. ÍNDICE TOBILLO BRAZO COMO NUEVO BIOMARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR: ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO CON EVENTOS CARDIOVASCULARES. MORTALIDAD ASOCIADA A EVENTOS CARDIOVASCULARES.**

Un ITB patológico se asocia con una mayor incidencia de complicaciones a nivel coronario y cerebrovascular (Mostaza, 2003), y con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (Vicente, 2005). También se asocia a diabetes (Vicente, 2006), síndrome metabólico (Lahoz, 2006) y otros FR, por lo que en muchos estudios se plantea como un nuevo FRCV.

La prevalencia de enfermedad coronaria es mayor en pacientes con ITB patológico, 10.5%-71%, que en sujetos con un ITB normal, 5.3%-45.4% (Aboyans, 2012).

La OR es alta y varía de 1.4 a 3.0 según el riesgo basal de la población a estudio. En algunos trabajos donde se incluyen pacientes DM tipo 1 se ha llegado a obtener una OR de 9.3 (Selvin, 2004; Murabito, 2002). El RR de enfermedad coronaria es de 1.45 y en el caso del ictus de 1.35 tras realizar ajustes por edad, sexo, FR convencionales y eliminar aquellos sujetos con enfermedad cardiovascular previa (Heald, 2006).

También es mayor el riesgo de mortalidad, a expensas de la mortalidad cardiovascular (Newman, 1999; Criqui, 1992), tanto en sujetos en prevención primaria como en prevención secundaria. El RR de mortalidad global por cualquier causa es de 1.60 y de mortalidad cardiovascular de 1.96 tras realizar el mismo ajuste (Heald, 2006).

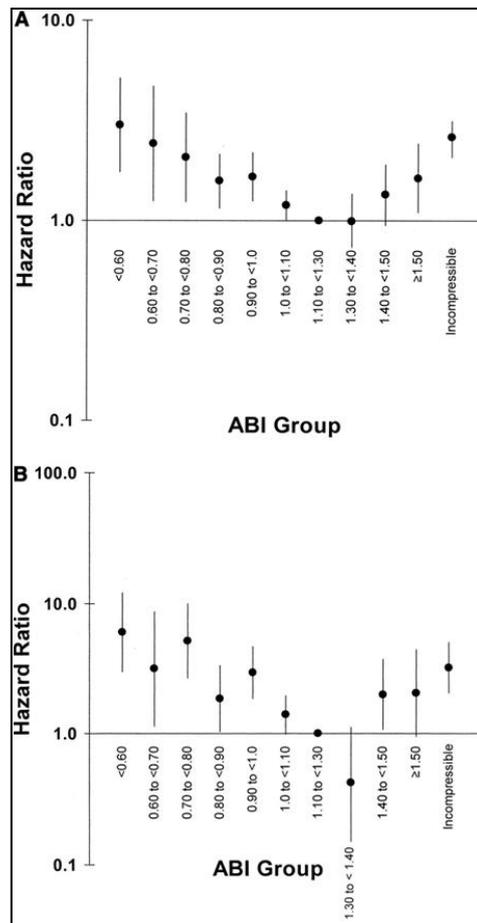


Gráfica 3. Mortalidad total por cualquier causa (gris) y mortalidad cardiovascular (negro) según cifras obtenidas en el ITB. Extraído de Resnick, 2004.

Por otro lado, la prevalencia de ITB patológico aumenta con el RCV y su presencia aumentará la mortalidad de los individuos dentro de una misma categoría. Se asocia aproximadamente con el doble de mortalidad global y cardiovascular a 10 años que los individuos con ITB normal en cada categoría de la escala Framingham (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008).

La mortalidad cardiovascular a 10 años en hombres con un ITB patológico es del 18.7% y del 4.4% cuando el ITB es normal. Es decir, presentan 4 veces más riesgo de muerte al año (Hazard Ratio [HR]: 4.2; [IC 95%]: 3.3-5.4).

En las mujeres el riesgo es del 12.6% y 4.1%, respectivamente, 3-4 veces más riesgo de muerte al año ([HR]: 3.5; [IC 95%]: 2.4-5.1). Las HR se mantienen elevadas incluso después de realizar el ajuste con la escala Framingham, 2.9 en los hombres y 3.0 en las mujeres (Resnick, 2004).



Gráfica 4. Hazard Ratios ajustados por cualquier causa de muerte según cifras iniciales del ITB (A). Hazard Ratios ajustados por mortalidad cardiovascular según cifras iniciales del ITB (B). Extraído de Resnick, 2004.

### 3.5. ÍNDICE TOBILLO BRAZO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: ÍNDICE TOBILLO BRAZO COMO TÉCNICA DE SCREENING PARA LA DETECCIÓN DE ATEROESCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA.

Aunque las tablas Framingham y SCORE han supuesto un gran avance en el cálculo del RCV y permiten un tratamiento más eficiente de los pacientes, también tienen sus limitaciones.

Entre ellas su baja *S*, ya que no debemos olvidar que una tabla no es una prueba diagnóstica. Son herramientas que permiten obtener una estimación del riesgo en un intervalo más o menos amplio de tiempo, habitualmente 10 años, con lo que solo obtenemos una aproximación indirecta de la carga aterosclerótica del sujeto.

No tener en cuenta la variabilidad de los FR en un mismo sujeto con el paso del tiempo y estimar el riesgo absoluto a largo plazo, minimiza el riesgo en los jóvenes y lo magnifica en las personas mayores (Mostaza, 2006)

Por otro lado, la estratificación tampoco es del todo correcta, ya que muchos sujetos desarrollan eventos cardiovasculares y no están etiquetados como pacientes de alto riesgo (Rodríguez-Artalejo, 2003). Por ejemplo, para un punto de corte del 20% la *S* de la ecuación de Framingham es del 42.03%, por lo que quedan sin diagnosticar más de la mitad de los sujetos que desarrollarán un evento cardiovascular en los próximos 10 años (Brotons, 2003).

Su bajo valor predictivo se asocia al escaso número de variables que se emplean para su cálculo, la introducción de otros FR podría aumentar ese valor.

Se ha intentado mejorar la estimación por medio de pruebas de imagen, que realizan una detección directa de la aterosclerosis subclínica en el mismo lecho vascular (RMN, TAC, eco-Doppler de troncos supraaórticos, etc.), pero poseen muchísimas limitaciones (radiación, coste elevado, escasa accesibilidad, necesidad de personal experimentado, etc.) y no se consideran viables en la práctica clínica (Bisoendial, 2002).

La medición del ITB podría ser una prueba accesible, útil para el diagnóstico de EAP, la detección de sujetos con alto RCV (Mostaza, 2003) y una herramienta más en la

estratificación del riesgo cardiovascular si fuera capaz de detectar sujetos con aterosclerosis subclínica a nivel coronario.

Muchas sociedades científicas recomiendan seleccionar a los candidatos ideales, para que la prueba sea lo más eficiente posible, dada su alta E y S variable:

- American Heart Association (Hirsch, 2006):
  - $\geq 70$  años.
  - 50-69 años diabéticos o fumadores.
  - $< 50$  años diabéticos con algún otro FR.
  - Signos y síntomas sugestivos de edema agudo de pulmón.
- American Diabetes Association (ADA, 2003):
  - $> 50$  años diabéticos.
  - $< 50$  años con varios FR o diabetes de  $> 10$  años de evolución.
- Asociación Española de Cardiología (Lahoz, 2006):
  - $> 70$  años con riesgo cardiovascular intermedio (10-20% según Framingham; 3-4% según SCORE).
  - $> 60$  años con glucemia anormal en ayunas o fumadores.

Los individuos que más beneficio podrían sacar de la medición del ITB son los sujetos con un RCV intermedio (10-20% según Framingham, 3-4% según SCORE), ya que un resultado patológico modificaría su clasificación, obligando a intensificar el tratamiento y antiagregar a todos los pacientes (Lahoz, 2006).

En nuestro país, en la población >60 años, 1 de cada 11 pacientes con riesgo intermedio según SCORE presentaría un ITB patológico, y deberían ser reclasificados como pacientes de alto riesgo (Lahoz, 2006).

Otro grupo que podría beneficiarse es el de los pacientes diabéticos, sobre todo a partir de los 50 años, por su alto RCV y alta prevalencia de EAP.

En este caso no se modificaría la actitud terapéutica pero sí la diagnóstica, con una búsqueda más activa de aterosclerosis a nivel coronario y cerebrovascular. El paciente asintomático podría ser candidato a una prueba de esfuerzo o un eco-Doppler de troncos supraaórticos (Mostaza, 2003).

En general se estima que la introducción del ITB en la estratificación del RCV reclasificaría y modificaría las pautas de seguimiento y tratamiento en aproximadamente el 19% de los hombres y el 36% de las mujeres (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008).



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



#### **4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

##### **4.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

- Hipótesis nula ( $H_0$ ): El Índice Tobillo Brazo es una técnica eficaz en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica.
- Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): El Índice Tobillo Brazo no es una técnica eficaz en la detección de aterosclerosis subclínica.

##### **4.2. OBJETIVO PRINCIPAL.**

- Valorar la capacidad del Índice Tobillo Brazo como herramienta diagnóstica en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica.

##### **4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Describir la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la muestra.
- Estudiar la muestra en función del riesgo cardiovascular de los sujetos.
- Analizar los resultados obtenidos en la técnica del Score de Calcio Coronario.
- Analizar la correlación existente entre el Score de Calcio Coronario y alguno de los nuevos factores de riesgo cardiovascular (hemoglobina glicosilada, PCR y microalbuminuria).



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio descriptivo transversal de una cohorte de sujetos pertenecientes al proyecto Aragon Workers' Health Study (AWHS), asintomáticos, sin antecedentes personales de tipo cardiovascular o cerebrovascular, con una edad comprendida entre los 40-65 años, y captados en la revisión médica anual de 2009.

### **5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

Los sujetos a estudio forman parte del proyecto general AWHS. Se trata de una cohorte con más de 5000 pacientes, extraída de un conjunto de trabajadores de la empresa General Motors España, situada en Figueruelas (Zaragoza, España).

El estudio está diseñado para evaluar las trayectorias de los FRCV, tradicionales y emergentes, y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en una población de hombres y mujeres de mediana edad en España.

Los datos del estudio AWHS fueron integrados en una base de datos relacional que proporciona soporte al biobanco de muestras biológicas y al estudio de procesos de investigación y difusión. La gestión de la base de datos y los procesos relacionados, así como la seguridad, la documentación, y el control de los datos y las correcciones, están documentados al detalle. El estudio AWHS participa también en dos programas de control de calidad externa: el programa nacional de control de calidad de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) para glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, apolipoproteína A1 y B, e insulina y un programa de control de calidad internacional de BIORAD para glucosa, colesterol total y colesterol HDL.

Los sujetos objeto de nuestro estudio fueron los individuos captados durante la revisión médica anual que se realizó en la empresa en el año 2009.

### **5.2.1. Criterios de inclusión.**

- Tener una edad comprendida entre 40-65 años.
- Correcta comprensión del idioma español.
- Estar asintomático desde un punto de vista cardiovascular-cerebrovascular.
- No tener antecedentes personales de tipo cardiovascular-cerebrovascular.
- Firmar el consentimiento informado (ver Anexo III).

### **5.2.2. Criterios de exclusión.**

- No cumplir los criterios anteriores.
- Ser portador de alguna prótesis metálica, stent coronario o marcapasos.
- Haber sido sometido a cirugía de bypass en alguna de las 4 extremidades.
- Ser paciente en diálisis, portador de fístula arterio-venosa (FAVI).
- Presentar en extremidad inferior alguna de las siguientes lesiones crónicas en piel: úlcera diabética o úlcera arterial.
- Ser mujer embarazada o estar en periodo de lactancia.
- Presentar funciones cognitivas disminuidas o alteradas que impidan la correcta comprensión del consentimiento informado.
- Manifestar la negativa a participar en el estudio.

### **5.2.3. Tamaño muestral.**

De una población de 947 sujetos que cumplían los criterios de inclusión se seleccionaron un total de 748 sujetos, aquellos que poseían la información necesaria para la realización del estudio.

### 5.3. MATERIAL UTILIZADO.

El material y aparataje fueron proporcionados por la empresa General Motors España, en nuestro estudio se utilizaron los siguientes elementos:

- Esfigmomanómetro anerode (ESF-HUMS-01) con manguitos de 3 tamaños diferentes según el grosor de brazos y piernas del voluntario, empleados para la medición de la PAS en las cuatro extremidades:
  - Adulto pequeño: Manguito Small Adult (10) = 20-26 cm.
  - Adulto estándar: Manguito Adult (11) = 25-34 cm.
  - Adulto grande: Manguito Large Adult (12) = 32-43 cm.
- Dispositivo portátil de Doppler continuo (DPL-HUMS-01) con sonda intercambiable de 8-10 Megahertzios. Modelo: Doppler Biflow 4 Bi-Direccional.
- Gel conductor.
- Tensiómetro oscilométrico automático OMRON M10 IT (OMRON Healthcare Ltd, Japan)
- Cinta métrica.
- Bascula electrónica de precisión.
- Tallímetro para adultos.

El procesado de las muestras de sangre y orina se realizó en el laboratorio de los servicios médicos de General Motors España.

La determinación del Score de Calcio Coronario (SCC) se realizó en colaboración con el servicio de radiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España). Para ello se empleó un scanner de 16 multidetectores (Philips) con un software

integrado (Workspace CT viewer, Philips Medical Systems, The Netherlands) que cuantificaba el calcio coronario siguiendo el método Agatston.

Para la extracción de los datos restantes se emplearon distintos cuestionarios, que fueron rellenados por los sujetos del estudio. Se recogieron datos socio-laborales y clínicos (antecedentes personales, hábitos y tratamiento médico) que posteriormente fueron informatizados.

La realización de las distintas mediciones y pruebas complementarias, así como la extracción de información de tipo socio-laboral y clínico se hizo en 2 años, período comprendido entre 2010-2012. Cada variable fue recogida solo en una ocasión, sin seguimiento de los pacientes durante estos 2 años.

#### **5.4. VARIABLES A ESTUDIO.**

##### Antecedentes personales:

- Edad: edad (en años) del participante en el momento de la entrevista, calculada como la diferencia entre la fecha de realización del ITB y la fecha de nacimiento. Variable cuantitativa continua.
- Género: variable cualitativa nominal dicotómica (hombre; mujer).
- Estado civil: variable cualitativa nominal policotómica (casado; soltero; divorciado; viudo).
- Número de hijos: variable cuantitativa discreta.
- Número de personas a su cargo: variable cuantitativa discreta.

##### Antecedentes laborales:

- Estudios: variable cualitativa nominal policotómica (básicos; primarios; formación profesional; titulación universitaria).

- Situación laboral: variable cualitativa nominal dicotómica (activo; baja laboral).
- Tipo de trabajo que desempeña: variable cualitativa nominal dicotómica (activo; sedentario o muy sedentario).
- Turno de trabajo: variable cualitativa nominal policotómica (rotatorio mañana-tarde; rotatorio mañana-tarde-noche; central; noche).

#### Hábitos de vida:

- Estatus de fumador: variable cualitativa nominal policotómica (no fumador; exfumador; fumador).
- Edad en que abandono el hábito: variable cuantitativa discreta medida en años.
- Número de cigarrillos/día: variable cuantitativa discreta.
- Alcohol: variable cuantitativa continua medida en gramos/día (gr/día).

#### Antecedentes clínicos personales:

- Antecedentes personales de hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí). La HTA se define como, PAS  $\geq$ 140 mm Hg o PAD  $\geq$ 90 mm Hg ( $\geq$ 130/80 mm Hg en participantes diabéticos) o estar en tratamiento antihipertensivo una vez que el paciente ha sido diagnosticado de HTA.
- Antecedentes personales de diabetes mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí). La diabetes se define como: un diagnóstico en la historia clínica, el uso actual de medicamentos antidiabéticos, una glucosa en suero en ayunas  $\geq$ 126 mg/dl ( $\geq$ 7.0 mmol/L) o una hemoglobina glicosilada (HbA1c  $\geq$ 6.5%). La hiperglucemia o glucosa basal alterada se define como un nivel de glucosa  $\geq$ 100 mg/dl ( $\geq$ 5,6 mmol/L).

- Antecedentes personales de dislipemia: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí). La dislipemia se define como la presencia de concentraciones anormales de colesterol (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol o triglicéridos).

#### Tratamiento médico:

- Medicación para el tratamiento de la hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí).
- Medicación para el tratamiento de la diabetes mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí).
- Medicación para el tratamiento de la dislipemia: variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí).

#### Datos antropométricos:

- Perímetro abdominal: variable cuantitativa continua medida en cm. La obesidad central se define como una circunferencia de cintura abdominal  $\geq 102$  centímetros (cm) para los hombres y  $\geq 88$  cm en el caso de las mujeres.
- Peso: variable cuantitativa continua medida en kilogramos (Kg).
- Talla: variable cuantitativa continua medida en cm.
- Índice de Masa Corporal: el Índice de Masa Corporal (IMC) se define como el peso en Kg dividido por la altura en metros al cuadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ). El sobrepeso se define como un IMC  $\geq 25$ . La obesidad se define como un IMC  $\geq 30$  y se divide en: tipo I: 30-34.99; tipo II: 35-39.99; tipo III:  $\geq 40$ .

### Constantes vitales:

- Media de tres tomas de Presión Arterial Sistólica: variable cuantitativa continua medida en milímetros de mercurio (mm Hg).
- Media de tres tomas de Presión Arterial Diastólica: variable cuantitativa continua medida en mm Hg.

### Tomografía Axial Computerizada Multidetector:

- Score de Calcio Coronario: variable cuantitativa continua medida en Unidades Agatston (UA).
- Existencia de observaciones en la Tomografía Axial Computerizada Multidetector (TCMD): variable cualitativa nominal dicotómica (no; sí).

### Índice Tobillo Brazo:

- ITB de extremidad inferior derecha: Variable cuantitativa continua ( $\leq 0.90$  ó  $> 1.40$ : patológico; 0.91-1.00: límite; 1.01-1.40: normal). No tiene unidad de medida.
- ITB de extremidad inferior izquierda: Variable cuantitativa continua.
- ITB final: Variable cuantitativa continua.

### Datos analíticos:

#### *Análisis de sangre:*

- Hemoglobina glicosilada: variable cuantitativa continua medida en tanto por ciento (%).
- Glucosa: variable cuantitativa continua medida en miligramos/decilitro (mg/dl).
- Colesterol total: variable cuantitativa continua medida en mg/dl. La hipercolesterolemia se define como un nivel de colesterol total  $\geq 190$  mg/dl ( $\geq 4.9$  mmol/L) o el uso actual de medicación hipolipemiente.

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol): variable cuantitativa continua medida en mg/dl. Se consideran niveles bajos de HDL-colesterol <40 mg/dl (<1.03 mmol/L) en el hombre y <50 mg/dl (<1.29 mmol/L) en la mujer.
- Triglicéridos: variable cuantitativa continua medida en mg/dl. La hipertrigliceridemia se define como un nivel de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1.7$  mmol/L) o el uso de tratamiento farmacológico para disminuir sus niveles en sangre.
- Urea: variable cuantitativa continua medida en mg/dl.
- Creatinina: variable cuantitativa continua medida en mg/dl.
- Proteína C Reactiva: variable cuantitativa continua medida en mg/dl.

*Análisis de orina:*

- Microalbuminuria en orina: variable cuantitativa continua medida en mg/dl.

## **5.5. DESARROLLO DEL ESTUDIO.**

Tras informar detalladamente al paciente, solicitar su permiso y firmar el consentimiento informado, se citó en la misma revisión médica a todos los participantes para la extracción de una analítica de sangre y orina. La muestra de orina fue recogida el mismo día de la extracción sanguínea. Los tubos de extracción sanguínea y el bote de orina fueron codificados para asegurar la confidencialidad del paciente. La extracción de sangre se realizó en ayunas (mínimo 8 horas).

El almacenaje en los biobancos de las muestras biológicas para nuestro estudio se realizó en condiciones basales.

Se guardaron 15 ml de sangre con anticoagulante EDTA y 5 ml de sangre sin anticoagulante para la preparación de suero. Las muestras se fraccionaron en sangre entera, suero y plasma, y fueron almacenados en criotubos de 1ml a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Las muestras de orina de Spot (ocasional) también fueron recogidas y almacenadas en viales de 5 ml a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Los triglicéridos, el colesterol total y el HDL-colesterol fueron medidos por espectrofotometría y enzimáticamente en suero con un analizador químico ILAB 650 (laboratorio de instrumentación Bedford, MA, USA).

La HbA1c en sangre fue medida por cromatografía de intercambio catiónico de fase inversa, y la cantidad mediante cuantificación de colorimetría de doble longitud de onda (analizador ADAMS A1c HA-810, Arkray fábrica).

Tras finalizar la extracción se citó a los pacientes para la medición del ITB.

El día de la medición del ITB se aconsejó a los pacientes fumadores evitar el consumo de tabaco, al menos 2 horas antes de la prueba. También se recomendó a todos los participantes evitar el consumo de café, excitantes y/o cualquier otro tipo de droga que pudiera afectar a la medición.

Los pacientes permanecieron en la sala de espera durante un tiempo aproximado de diez minutos antes de la realización de la prueba. La temperatura de la sala fue controlada con termostato ( $19-22^{\circ}\text{C}$ ), para que el ambiente fuese confortable.

Durante la realización del ITB se siguieron los siguientes pasos:

- Se colocó al sujeto en decúbito supino sobre la camilla, con cabeza y talones completamente apoyados, evitando que sobresalieran. Las cuatro extremidades se colocaron a la misma altura.
- Sistemática durante la medición: La PAS se midió en ambos brazos (colocando el manguito 2-3 cm por encima de la fosa antecubital y la sonda Doppler en dicha fosa, para detectar el flujo arterial de la arteria braquial) y tobillos (colocando el manguito 5 cm por encima del maléolo interno del tobillo y la sonda Doppler a nivel de la parte posterior del maléolo interno del tobillo y el 1° espacio intermetatarsiano del

antepie, para detectar el flujo arterial de la arteria tibial posterior y pedia respectivamente). Se planteó el siguiente orden de medida: 1) arteria braquial derecha, 2) arteria tibial posterior derecha, 3) arteria pedia derecha, 4) arteria tibial posterior izquierda, 5) arteria pedia izquierda, 6) arteria braquial izquierda.

- Al finalizar la secuencia se volvió a medir la presión en el brazo derecho y el resultado de la segunda toma se promedió con el primero, para moderar el posible efecto “bata blanca” de la primera medición, excepto si la diferencia de presión entre ambas tomas fue  $\geq 10$  mm Hg, en ese caso solo se tuvo en cuenta la segunda medición
- El flujo arterial tuvo que ser detectado con la sonda Doppler antes del inflado del manguito que fue de 20 mm Hg por encima del punto en el que el pulso arterial desapareció. A continuación fue desinflado lentamente hasta que la señal volvió a aparecer. El punto de PAS en el que el pulso arterial volvió a ser detectado fue la PAS anotada para ese punto de medición. En caso de no agotarse la señal de flujo arterial, fue anotada la mayor PAS tolerada por el paciente.
- La presión máxima de inflado en cualquier caso no excedió los 300 mm Hg y en caso de presentar dolor intenso (no tolerable) durante el inflado, el manguito fue desinflado inmediatamente.
- En caso de no detectar flujo arterial se tomaron las siguientes medidas para solventar el problema: 1) variar la inclinación de la sonda ( $45^{\circ}$ - $65^{\circ}$ ), 2) aumentar el área explorada, 3) aumentar el tiempo de exploración, 4) solicitar al servicio de radiología la realización de una prueba de imagen complementaria (Eco-Doppler) para descartar la presencia de EAP o agenesia arterial.
- El manguito empleado en la medición fue diferente según las características del paciente para conseguir la mayor precisión en el cálculo de la PAS: adulto pequeño

(10): 20-26 cm, adulto estándar (11): 25-34 cm y adulto grande (12): 32-43 cm.

Estos manguitos fueron empleados indistintamente para las cuatro extremidades. En caso de presentar algún tipo de herida o lesión en piel de tipo agudo, esta fue cubierta con un apósito para evitar la contaminación del manguito. En caso de contaminación, el manguito fue desinfectado.

- Cálculo del ITB: tras obtener la PAS de las cuatro extremidades, se siguieron estos pasos: 1) elegir la PAS más elevada en las extremidades superiores, 2) elegir la PAS más elevada entre la arteria tibial posterior y la pedia en cada extremidad, 3) aplicar la fórmula del Índice Tobillo Brazo: presión sistólica de la arteria pedia o tibial posterior/presión sistólica de la arteria braquial.
- De esta forma se obtuvieron dos valores de ITB. Uno para cada extremidad inferior, ITB en extremidad inferior derecha e ITB en extremidad inferior izquierda. El ITB definitivo fue el valor más bajo de las dos extremidades.

Para la realización de la técnica de imagen (TCMD con medición de SCC) los pacientes fueron citados por carta, especificando día y hora a la que tenían que acudir al servicio de radiología. Se advirtió a los pacientes que debían acudir a la prueba sin ningún tipo de objeto metálico (reloj, gafas, anillos, pendientes, etc.). No fue necesario acudir en ayunas. En caso de sospecha de embarazo, se aconsejó a las participantes la realización de una prueba de embarazo antes de la técnica de imagen.

Durante la realización del SCC se siguieron los siguientes pasos:

- Se colocó al sujeto en decúbito supino sobre la camilla y fue monitorizado (ECG). Se administró oxígeno endonasal y se obtuvo un acceso venoso periférico.
- Se colocó una faja ortopédica para facilitar la apnea necesaria para la obtención de las imágenes.

- En caso de frecuencia cardíaca superior a 70 latidos/minuto se administró 50-100 mg de atenolol vía oral 1 hora antes de la prueba ó 5 mg de metoprolol vía intravenosa 1 minuto antes de la prueba.

Se recopilaron los datos antropométricos recogidos en la revisión médica de empresa. En dicha revisión se realizaron las siguientes pruebas: 1) pesado en bascula electrónica de precisión con el paciente en ropa interior; 2) tallaje del paciente descalzo, con la cabeza recta y de espaldas al tallímetro; 3) medición del PA con cinta métrica tomando como referencia un plano situado entre el punto medio del hueso ilíaco y el borde costal; 4) medición de PAS y PAD con un tensiómetro oscilométrico automático OMRON M10 IT (OMROM Healthcare Ltd, Japan) en extremidad superior izquierda, con el paciente en sedestación. Se realizaron 3 mediciones, con un descanso de 5 minutos entre cada toma, de la cual se extrajo una PAS y PAD media; 5) medición del pulso arterial en muñeca izquierda (arteria radial izquierda), con el paciente en sedestación, realizando tres mediciones, con un descanso de 5 minutos entre cada toma, y una medición de pulso medio tomando el pulso arterial durante 60 segundos.

La medición de los distintos parámetros antropométricos se realizó siguiendo protocolos estandarizados, usando instrumentos y procedimientos validados, en colaboración con el personal sanitario del servicio médico de General Motors España, el cual fue sometido a programas de capacitación y estandarización organizados por el propio equipo investigador del estudio AWHS.

La extracción de los datos socio-laborales y clínicos (antecedentes personales, hábitos, y tratamiento médico) se realizó en la revisión médica anual, a través de una serie de cuestionarios que fueron rellenados por los pacientes, cuyos datos fueron posteriormente informatizados.

Todos los procedimientos realizados en nuestro estudio se describen en los procedimientos operativos estándar del estudio general AWHS, y su cumplimiento fue controlado rutinariamente para corregir posibles desviaciones. La extracción de sangre y orina, las mediciones antropométricas, el ITB, así como la pruebas de imagen se ajustaron a las normas de calidad ISO9001-2008.

## **5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para conocer las características de la muestra así como la prevalencia de los diferentes factores de riesgo, se realizó un análisis descriptivo inicial de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE), además de mínimo, primer cuartil (q1), mediana, tercer cuartil (q3), máximo y rango intercuartílico (RIQ).

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivalente, correlación de Pearson para evaluar relación línea entre dos variables cuantitativas continuas. El coeficiente de correlación puede tomar valores entre -1 y 1, indicando el 0 nula correlación entre las variables. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los criterios de aplicación.

Para comparar medias entre grupos independientes se utilizó el test T de Student o Test de U de Mann-Whitney (según criterios de normalidad) para dos grupos. Para analizar normalidad de las variables, se utilizó el Test de Shapiro-Wilk.

Se estudió la concordancia entre pruebas diagnósticas a través de los siguientes índices epidemiológicos: Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, Prevalencia, Tasa de detección y tasa de detección de la prevalencia.

Se estableció el nivel de significación estadística para un p-valor menor a 0.05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico R versión 3.1.2 (2014-10-31).

## **5.7. ASPECTOS ÉTICOS.**

Durante la realización de este estudio se han seguido las directrices de la Comunidad Europea así como de la Declaración de Helsinki para la realización de un proyecto de investigación en humanos.

El consentimiento informado firmado por los pacientes fue el realizado para el estudio general AWHs (ver Anexo IV). Se niega la realización de otras pruebas o mediciones adicionales fuera del estudio general, por lo que no ha sido preciso un consentimiento informado propio para nuestro estudio.

Los trabajadores fueron correctamente informados de los objetivos del estudio, el manejo que se daría a los datos, los pasos a seguir durante el trabajo, así como de las distintas pruebas complementarias a las que serían sometidos, explicando detalladamente las incidencias, complicaciones y los efectos secundarios más frecuentes de dichas pruebas.

La identidad de los pacientes fue codificada en la base de datos, cada trabajador posee un código anónimo único (SEQN), que permite preservar la confidencialidad de sus datos. Los datos personales, socio-laborales, hábitos, antecedentes médicos personales, datos clínico-exploratorios, analíticos, y el resultado de las diferentes pruebas complementarias (ITB, SCC) formaron parte de la base de datos anónima y se han aplicado sistemas ciegos en el manejo de la información de los mismos, con el fin de preservar al máximo la confidencialidad.

Los datos personales del paciente han sido manejados exclusivamente por personas autorizadas en el proceso de verificación de datos. Aquellos detalles que pudieran identificar a un paciente han sido tratados con la más absoluta confidencialidad.

Las variables a estudio en la base de datos han sido manejadas exclusivamente por los miembros del equipo investigador.

Se niega cualquier conflicto de interés. El estudio general AWHs del que parte el nuestro ha sido financiado a través de un convenio de colaboración entre el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (i+CS), el gobierno de Aragón, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) del Instituto de Salud Carlos III y General Motors España. El estudio fue aprobado por los consejos rectores y científicos del i+CS y CNIC, la gestión y representantes de los trabajadores de General Motors España, y el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón [CEICA] (ver Anexo IV y V). Nuestro estudio también fue aprobado por el Comité Ético de Aragón (CEICA) con fecha 29 de julio de 2015 (ver Anexo V).



# **RESULTADOS**



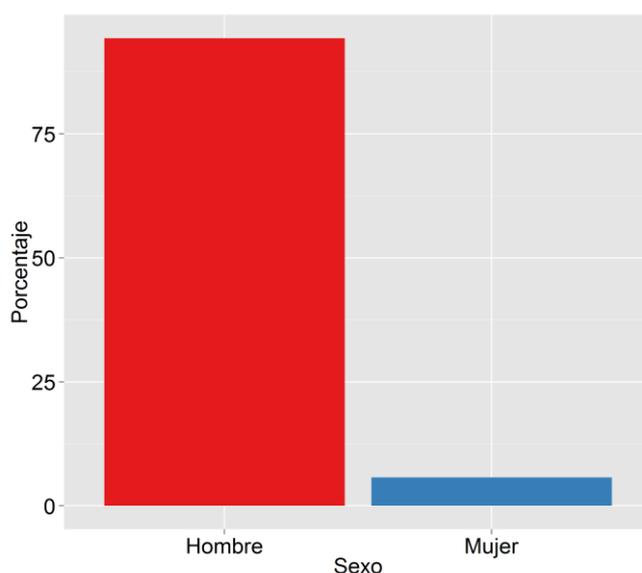
## 6. RESULTADOS.

### 6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

De una población de 947 sujetos que cumplían los criterios de inclusión se seleccionó un total de 748 sujetos, aquellos que disponían de la información necesaria para nuestro estudio.

#### 6.1.1. Características sociodemográficas.

Se analizaron 748 sujetos de los cuales 705 eran hombres (94.3%) y 43 mujeres (5.7%).



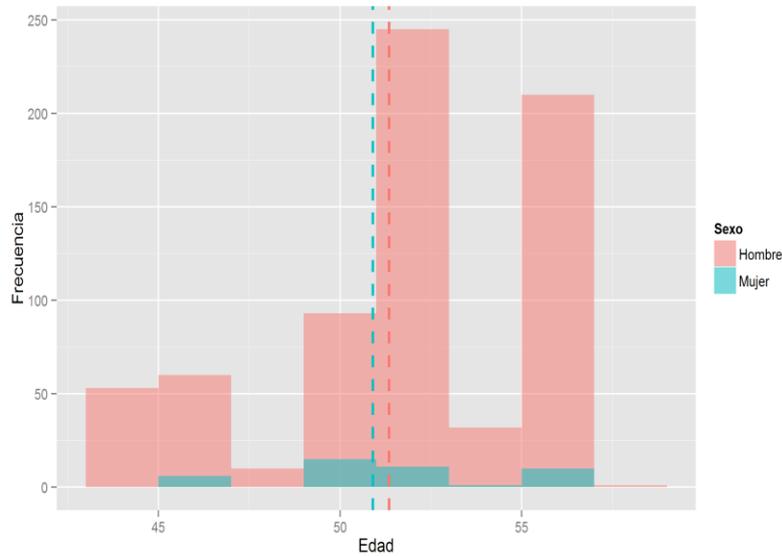
Gráfica 5. Distribución de la muestra por sexo.

La muestra tenía una edad comprendida entre los 43 y 60 años, con una media de 51.3 años, una mediana de 52 años y una desviación típica de 3.6 años

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
Edad	748	43	49	52	51.3	55	60	3.6	6

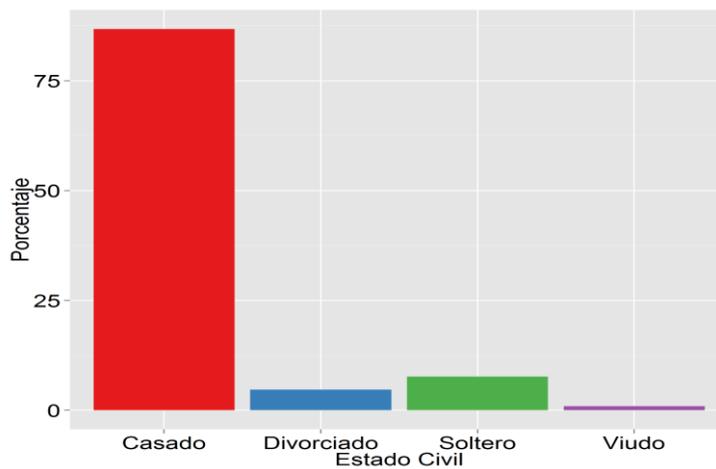
Tabla 8. Descriptivo de la edad de la muestra.

Al analizar edad y sexo obtuvimos la siguiente distribución en la muestra:



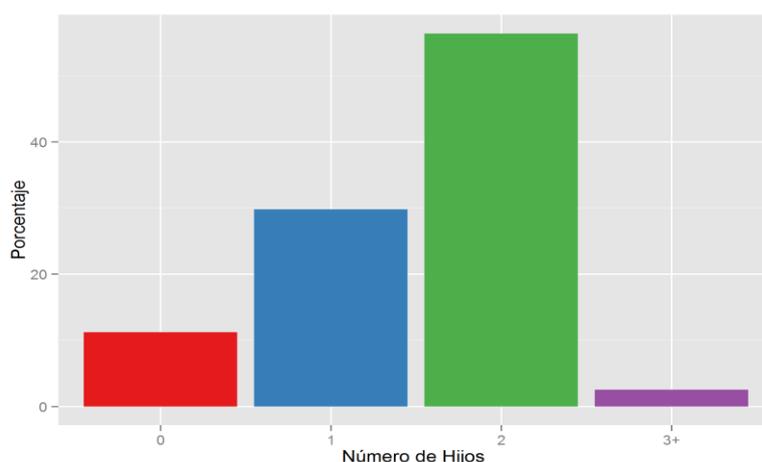
**Gráfico 6.** Distribución de la muestra por edad y sexo.  
Las líneas discontinuas representan las medias de edad.

Respecto al estado civil, la mayor parte de los sujetos estaban casados, 648 sujetos (86.75%). El resto de la muestra se distribuía de la siguiente manera: 57 sujetos (7.63%) estaban solteros, 35 sujetos (4.69%) estaban divorciados y 7 sujetos (0.94%) eran viudos.



**Gráfico 7.** Distribución de la muestra por estado civil.

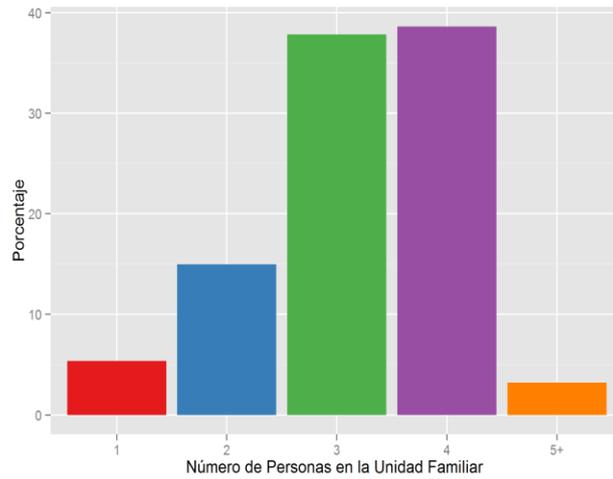
Se estudió la carga familiar de los sujetos, analizando el número de hijos y el número de personas integrantes de la unidad familiar: Se observó que la mayor parte de los sujetos tenían uno o dos hijos: 223 sujetos (29.81%) tenían un hijo y 422 sujetos (56.42%) tenían dos hijos. El resto de la muestra seguía la siguiente distribución: 84 sujetos (11.23%) no tenían hijos y 19 sujetos (2.54%) eran familia numerosa, es decir, tenían tres o más hijos.



**Gráfica 8.** Distribución de la muestra por número de hijos.

Respecto al número de personas que integraban la unidad familiar, las dos opciones mayoritarias fueron aquellas que tenían tres y cuatro personas en la unidad familiar: 283 sujetos (37.83%) tenían tres personas y 289 sujetos (38.64%) tenían cuatro personas.

El resto se dividían de la siguiente manera: 40 sujetos (5.35%) vivían solos, 112 sujetos (14.97%) tenían dos personas en la unidad familiar, y 24 sujetos (3.21%) tenían cinco o más personas.

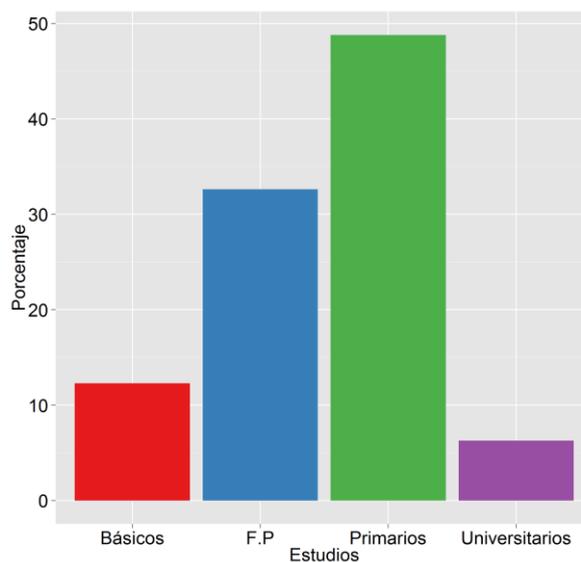


**Gráfica 9.** Distribución de la muestra por número de personas en la unidad familiar

### 6.1.2. Características laborales.

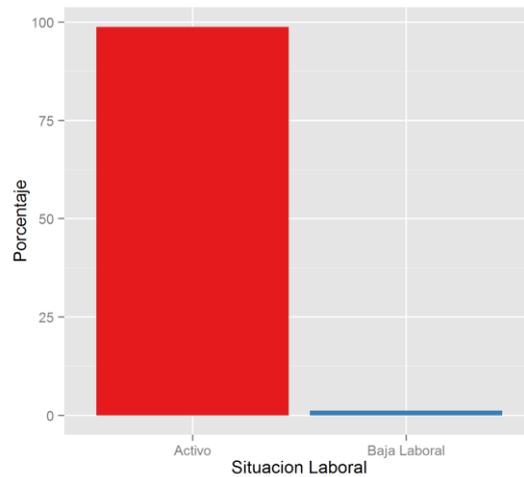
Se analizaron las siguientes variables en los trabajadores de la empresa: estudios cursados, situación laboral, tipo de trabajo y turno de trabajo.

La mitad de los trabajadores habían cursado estudios primarios, 365 sujetos (48.81%) y un tercio formación profesional, 244 sujetos (32.62%). 92 sujetos (12.29%) habían cursado estudios básicos y 47 sujetos (6.28%) tenían un título universitario.



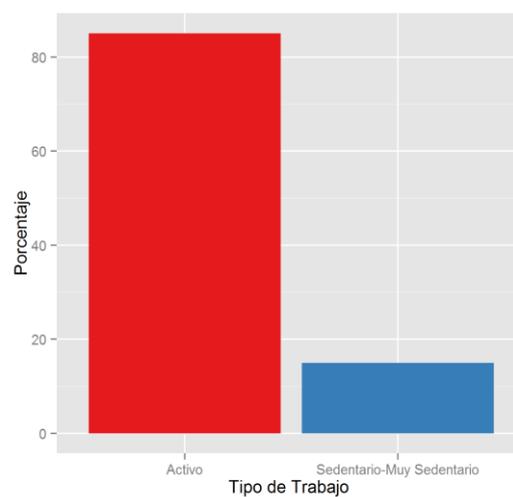
**Gráfica 10.** Distribución de la muestra según los estudios cursados.

Al hablar de la situación laboral, 739 sujetos (98.80%) se encontraban en situación laboral activa, solo 9 sujetos (1.20%) estaban en situación de baja laboral cuando se realizó el estudio.



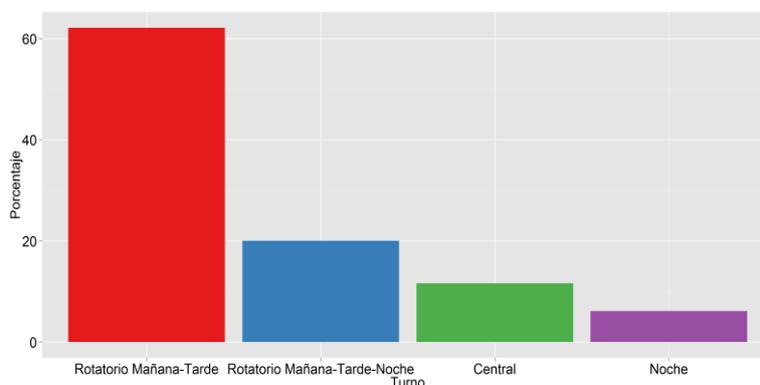
**Gráfica 11.** Distribución de la muestra según su situación laboral.

El tipo de trabajo se clasificó en 2 categorías: activo (trabajo de los peones de cadena) y sedentario o muy sedentario (trabajo manual sedentario, trabajo de oficina y trabajo de los grandes ejecutivos). El primer grupo fue el mayoritario con 636 sujetos (85.03%), el segundo grupo tenía 112 sujetos (14.97%).



**Gráfica 12.** Distribución de la muestra según el tipo de trabajo.

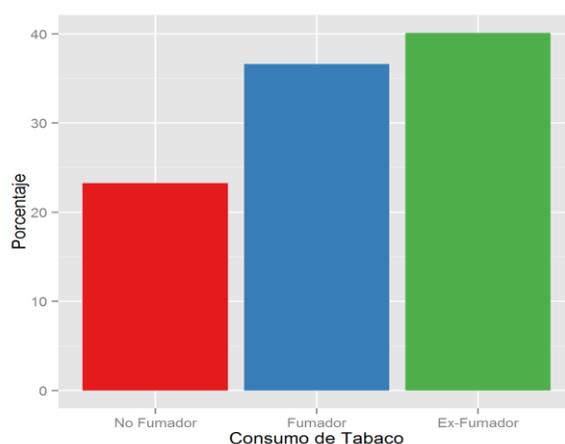
Los turnos de trabajo se distribuían de la siguiente manera: 465 sujetos (62.17%) tenían un turno rotatorio de mañana-tarde, 150 sujetos (20.05%) tenían un turno rotatorio de mañana-tarde-noche, 87 sujetos (11.63%) tenían un turno central y 46 sujetos (6.15%) tenían un turno fijo de noches.



**Gráfica 13.** Distribución de la muestra según el turno de trabajo.

### 6.1.3. Hábitos de vida.

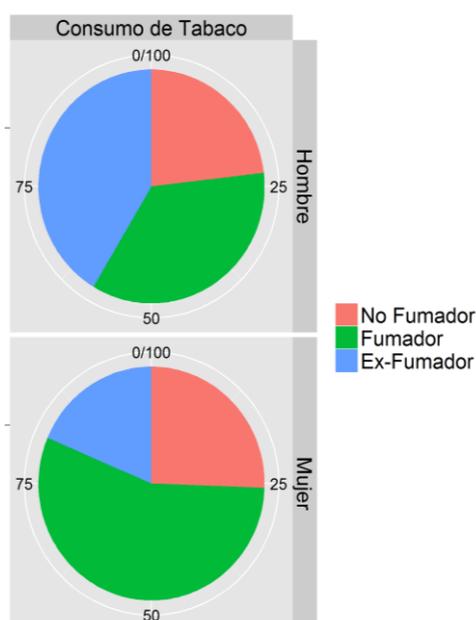
En este apartado se registraron el consumo de tabaco y alcohol en la muestra. Se observaron más sujetos fumadores, 274 (36.63%), que no fumadores, 174 (23.26%). Sin embargo, el grupo mayoritario fue el de los exfumadores (sujetos que llevaban más de un año sin fumar), con un total de 300 sujetos (40.11%).



**Gráfica 14.** Distribución de la muestra por consumo de tabaco.

Al analizar la muestra por sexos se observó que la proporción de fumadores fue menor en el grupo de los hombres, con 250 sujetos (35.46%) frente al de las mujeres con 24 sujetos (55.81%). La proporción de exfumadores en hombres fue mayor, con 292 sujetos (41.41%) frente a 8 sujetos (18.60%) en el caso de las mujeres.

La proporción de no fumadores fue similar en ambos sexos, 163 sujetos (23.12%) frente a 11 sujetos (25.58%). Existe una relación de dependencia estadística entre ambas variables, sexo y consumo de tabaco (p-valor: 0,006).



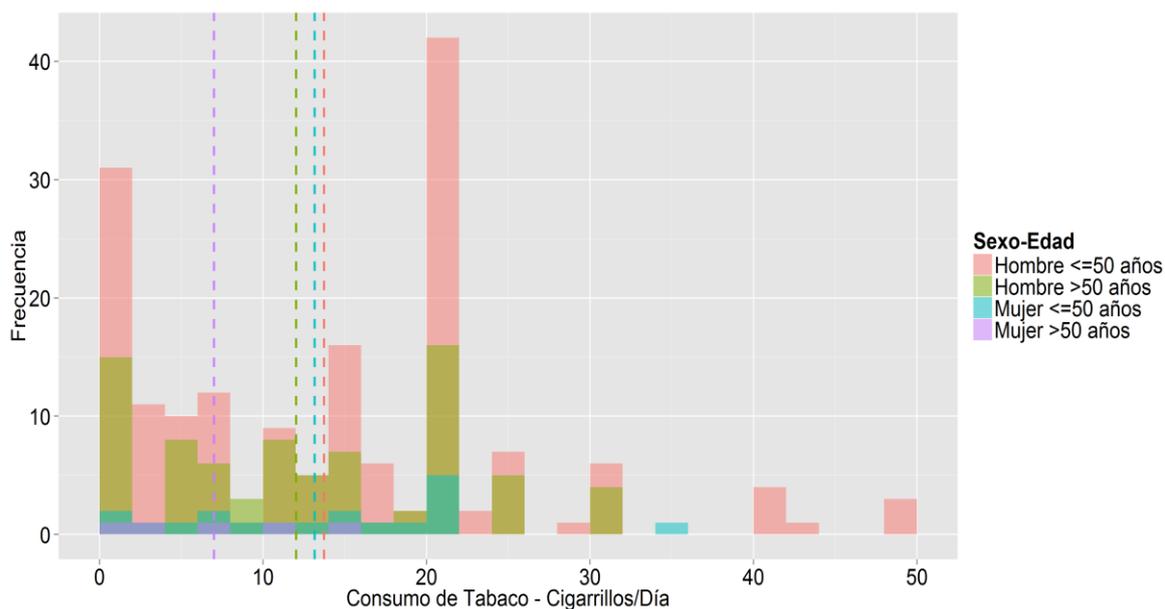
**Gráfica 15.** Distribución del consumo de tabaco por sexos.

El consumo máximo de tabaco fue de 50 cigarrillos/día, con una media de 31.1 cigarrillos/día y una mediana de 12.0 cigarrillos/día. La desviación típica fue de 10.2 cigarrillos/día.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
<b>Consumo de tabaco</b>	274	1	4.0	12.0	31.1	50.0	10.2	16.0	

**Tabla 9.** Descriptivo del consumo de cigarrillos/día en el grupo de los fumadores.

Al analizar consumo de cigarrillos, edad y sexo obtuvimos la siguiente distribución en la muestra:



**Gráfica 16.** Distribución de la muestra por consumo de cigarrillos, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias del consumo de cigarrillos/día.

Aquellos sujetos que abandonaron el hábito tabáquico lo hicieron a una edad máxima de 55 años y una mínima de 15 años. La edad media para el abandono del tabaco fue 37.4 años y la mediana 38.0 años con una desviación típica fue de 8,2 años.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
Edad de finalización del tabaquismo	300	15	32.0	38.0	37.4	44.0	55.0	8.2	12.0

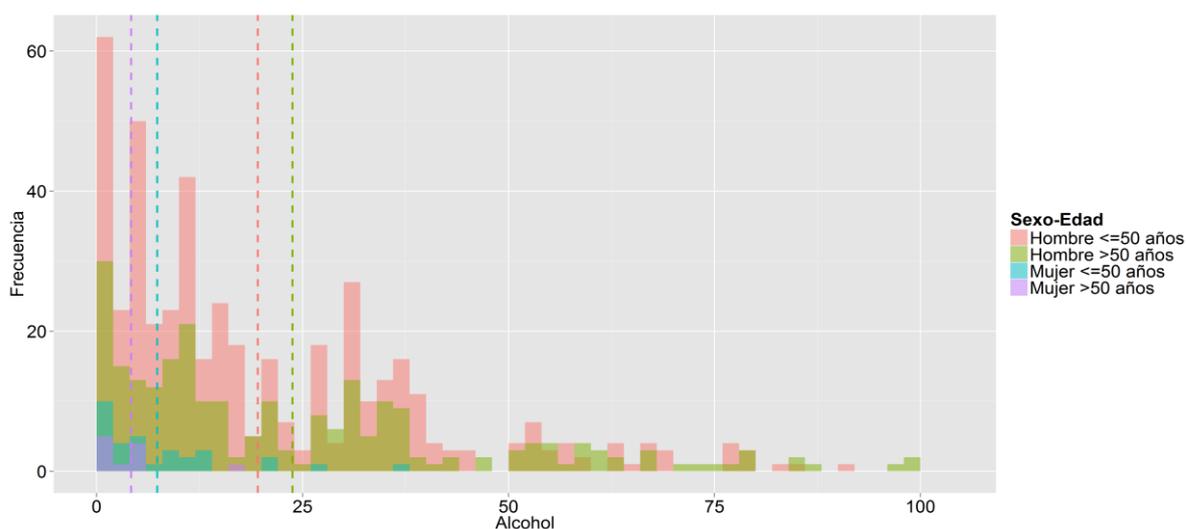
**Tabla 10.** Descriptivo de la edad de finalización del tabaquismo en el grupo de los exfumadores.

El consumo máximo de alcohol fue 104.2 gramos/día, con una media de 20.2 gramos/día y una mediana de 12.6 gramos/día. La desviación típica fue de 20.1 gramos/día.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
Alcohol	748	0	5.1	12.6	20.2	31.4	104.2	20.1	26.3

**Tabla 11.** Descriptivo del consumo de alcohol (gramos/día) en el total de la muestra.

Al analizar el consumo de alcohol por sexos se observó que había diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de alcohol en hombres y mujeres (p-valor: <0.0001). Los hombres consumían una media 21 gramos/día, con una mediana de 13.7 gramos/día y una desviación típica de 20.4 gramos/día, mientras que las mujeres consumían una media de 6.5 gramos/día, con una mediana de 4.4 gramos/día y una desviación típica de 7.8 gramos día. Al menos un 75% de los hombres y un 95% de las mujeres tenían un consumo moderado de alcohol.



**Gráfica 17.** Distribución de la muestra por consumo de alcohol, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan la media del consumo de alcohol/día.

#### 6.1.4. Antecedentes clínicos personales.

Tras analizar el consumo de tabaco se estudiaron el resto de FRCV clásicos, obteniendo los siguientes resultados: 276 sujetos (36.89%) eran hipertensos, 38 sujetos (5.08%) eran diabéticos y 651 sujetos (87.03 %) eran dislipémicos.

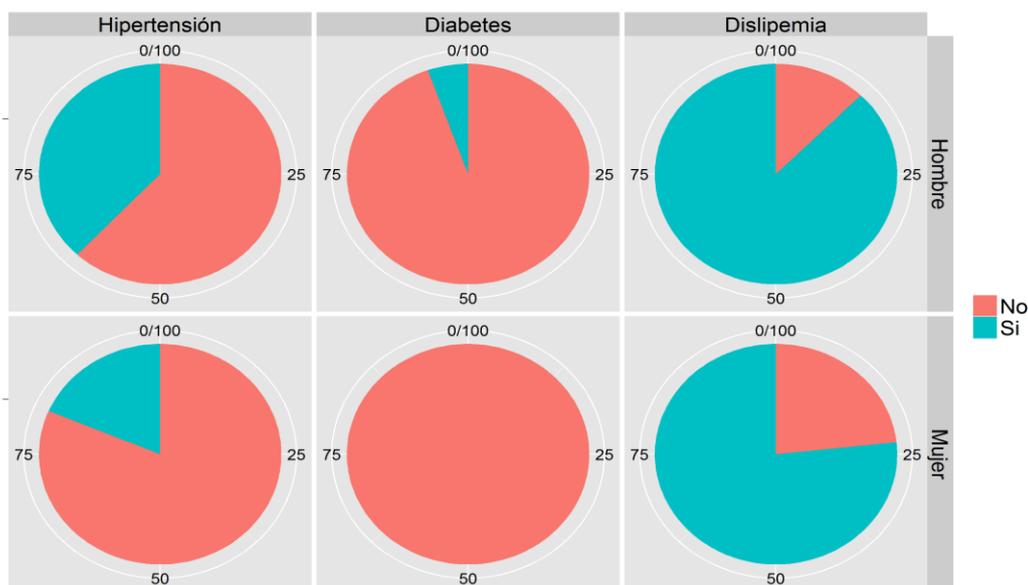
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Hipertensión</b>		
No	472	63.11%
Sí	276	36.89%
<b>Diabetes</b>		
No	710	94.92%
Sí	38	5.08%
<b>Dislipemia</b>		
No	97	12.97%
Sí	651	87.03%

**Tabla 12.** Distribución de la muestra por FRCV.

Al analizar la muestra por sexos se observó una mayor proporción de pacientes hipertensos en el grupo de los hombres, 268 sujetos (38.01%) frente a 8 sujetos (18.60%) en el caso de las mujeres. Existiendo una relación de dependencia estadística entre ambas variables, sexo y HTA (p-valor: 0.016).

Se detectó una proporción baja de pacientes diabéticos, 38 sujetos (5.08%), siendo todos ellos varones, por lo que no se pudo encontrar relación de dependencia estadística (p-valor: 0.159).

La proporción de pacientes dislipémicos fue bastante similar, con 618 sujetos (87.65%) en el grupo de los hombres frente a 33 sujetos (76.74%) en el grupo de las mujeres. Sin embargo, marginalmente se detectó una relación estadísticamente significativa entre ambas variables, y por tanto diferencias (p-valor: 0.066).



**Gráfica 18.** Distribución de los FRCV por sexos.

Se calculó el IMC para valorar la obesidad en la muestra, obteniendo los siguientes resultados: el IMC máximo fue 42.6 y el mínimo 19.5, la media 27.8 y la mediana 27.4. La desviación típica fue de 3.5.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de RIQ
IMC	744	19.5	25.5	27.4	27.8	30.0	42.6	3.5 4.5

**Tabla 13.** Descriptivo del IMC en la muestra.

Aproximadamente la mitad de los sujetos sufrían sobrepeso, 400 sujetos (53.76%), el resto se repartía a partes iguales en 2 grupos: 158 sujetos (21.24%) con normopeso y 186 sujetos (25%) que padecían obesidad. Los pacientes obesos se dividían a su vez en 3 categorías: 159 sujetos (21.37%) con obesidad tipo I, 25 sujetos (3.36%) con obesidad tipo II y 2 sujetos (0.27%) con obesidad tipo III.

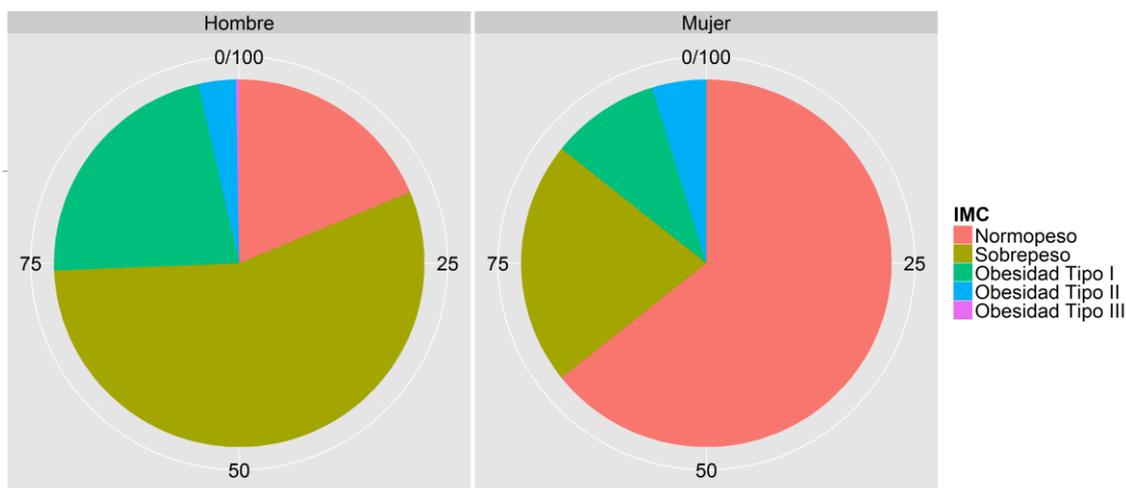
Al analizar esta variable por sexos se observó una mayor proporción de mujeres con normopeso, 27 sujetos (64.3%) frente a 131 (18.7%).

En el hombre hubo mayor proporción de sobrepeso y obesidad, 391 sujetos (55.7%) frente a 9 sujetos (21.4%) y 180 sujetos (25.6%) frente a 6 sujetos (14.3%), respectivamente.

La obesidad tipo I fue la mayoritaria en el varón con 155 sujetos (22.1%), mientras que la obesidad tipo II y III tuvo una representación mínima, 23 sujetos (3.3%) y 2 sujetos (0.3%), respectivamente.

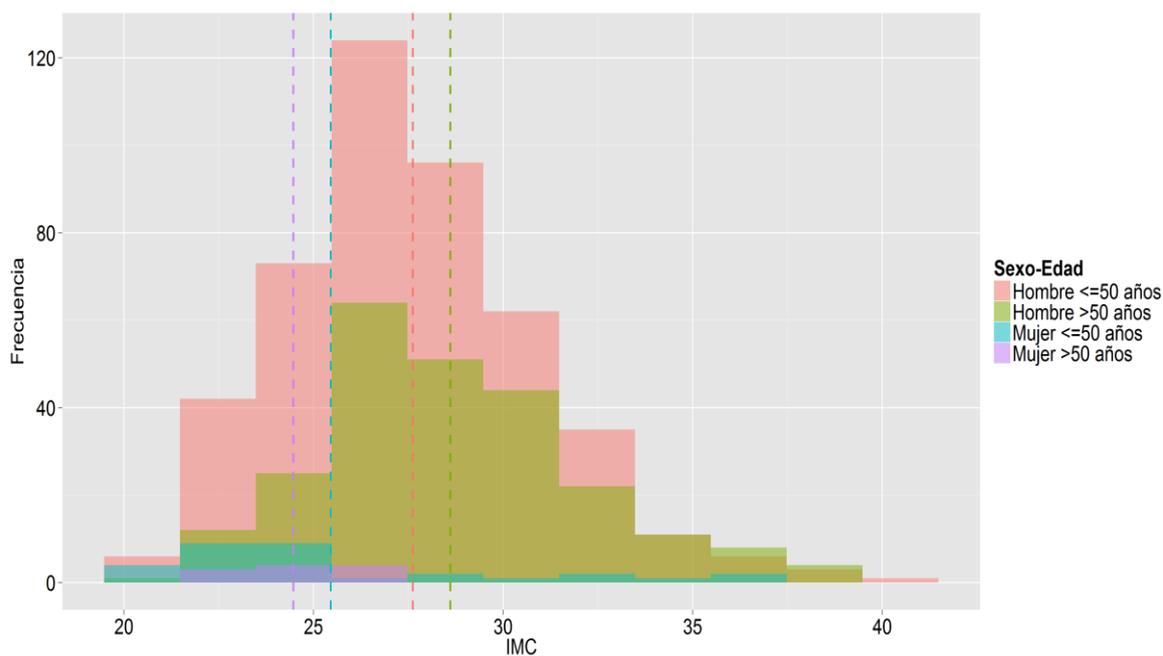
La obesidad tipo I también fue la mayoritaria en la mujer con 4 sujetos (9.5%), seguida de la obesidad tipo II, 2 sujetos (4.8%). No hubo ninguna mujer con obesidad tipo III.

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas (p-valor: 0.001).



Gráfica 19. Distribución del IMC por sexos.

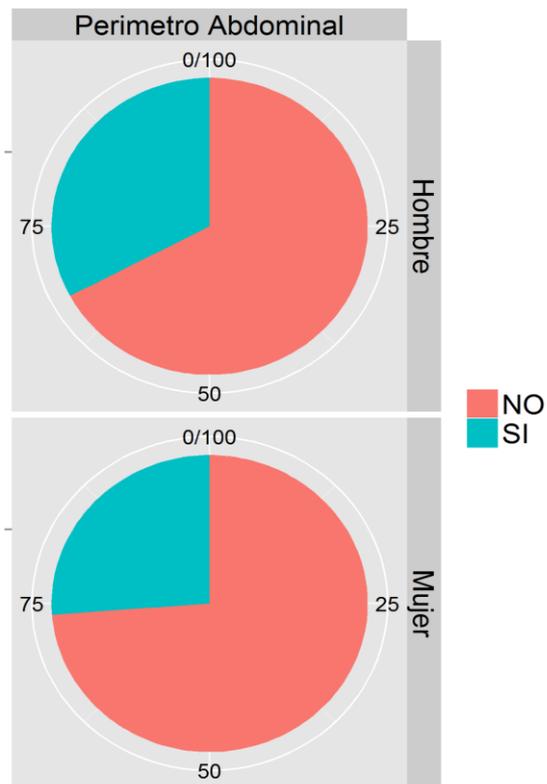
El análisis del IMC como variable cuantitativa continua mostró la siguiente distribución en la muestra:



**Gráfica 20.** Distribución de la muestra por IMC, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan la media del IMC.

Se calculó también el PA para valorar la obesidad de tipo central obteniendo que aproximadamente un tercio del total, 238 sujetos (31.82%), presentaban obesidad de tipo central.

No se encontró relación de dependencia estadística entre sexo y PA (p-valor: 0.475): 227 sujetos (32.80%) fueron diagnosticados de obesidad central en el caso de los hombres y 11 sujetos (26.20%) en el caso de las mujeres.



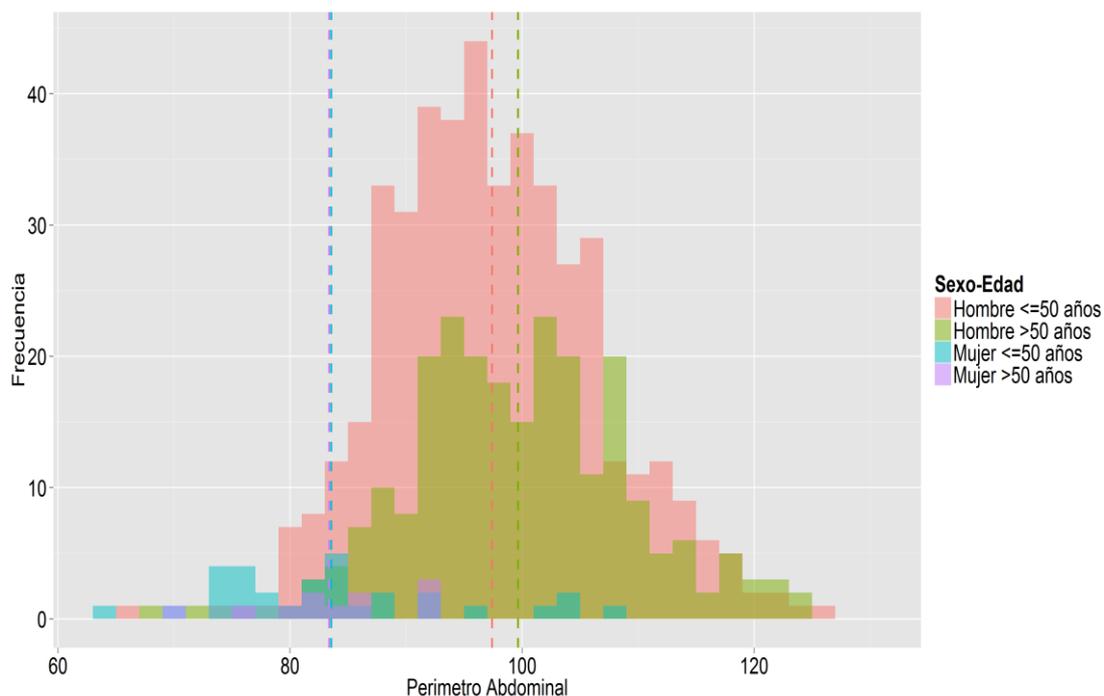
**Gráfica 21.** Distribución del PA por sexos.

El perímetro abdominal máximo fue de 132 centímetros, con una media de 95.7 centímetros y una mediana de 96.5 centímetros. La desviación típica fue de 16.1 centímetros.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
<b>Perímetro abdominal</b>	748	63.0	90.6	96.5	95.7	103.5	132.2	16.1	12.9

**Tabla 14.** Descriptivo del PA en la muestra.

El análisis del perímetro abdominal como variable cuantitativa continua mostró la siguiente distribución en la muestra:



**Gráfico 22.** Distribución de la muestra por PA, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias del PA.

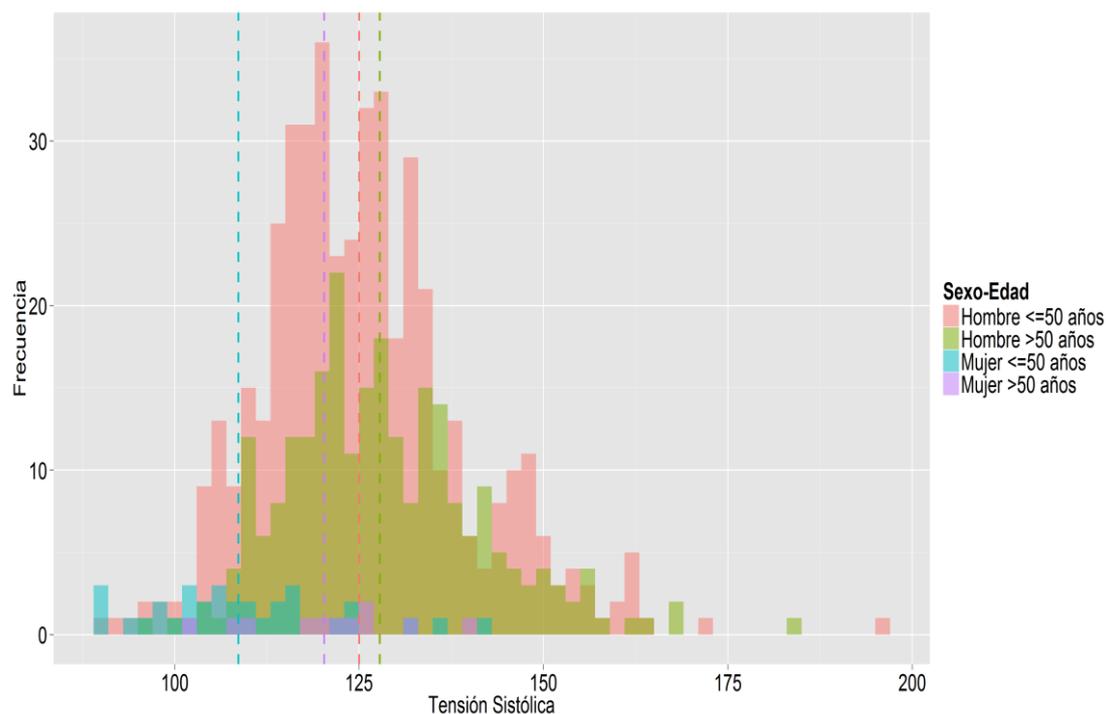
### 6.1.5. Triple toma de tensión arterial.

Tras realizar tres tomas de tensión arterial se obtuvieron los siguientes resultados de TAS y TAD media en la muestra, la TAS máxima fue de 197 mm de Hg y la mínima de 89 mm de Hg. La TAS media fue de 125.2 mm de Hg y la mediana 124 mm de Hg. La desviación típica fue de 14.1 mm de Hg.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
TAS	748	89	116	124	125.2	133.0	197	14.1	17.0

**Tabla 15.** Descriptivo de la TAS en la muestra.

Su análisis como variable cuantitativa continua mostró la siguiente distribución por edad y sexo:



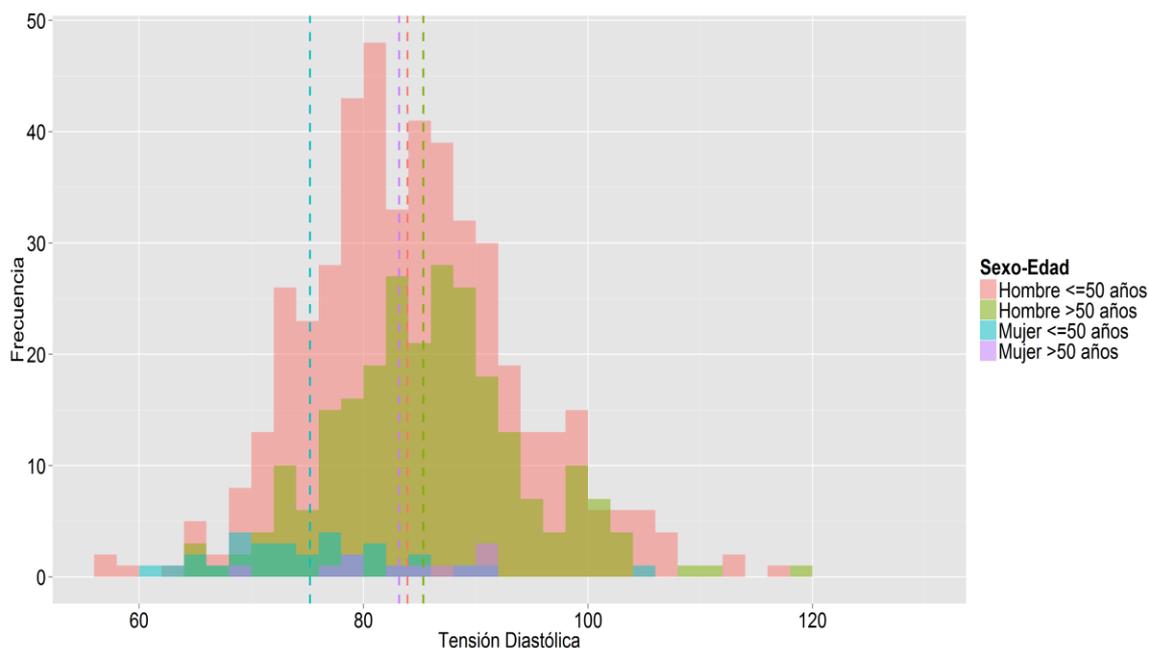
**Gráfico 23.** Distribución de la muestra por TAS, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan la media de TAS.

La TAD máxima fue de 131 mm de Hg y la mínima de 56 mm de Hg. La TAD media fue de 84.0 mm de Hg y la mediana 84 mm de Hg. La desviación típica fue de 9.3 mm de Hg.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
TAD	748	56	78	84	84.0	89.2	131	9.3	11.2

**Tabla 16.** Descriptivo de la TAD en la muestra.

Su análisis como variable cuantitativa continua mostró esta otra distribución en la muestra:



**Gráfico 24.** Distribución de la muestra por TAD, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias de TAD.

Si se clasificara a los pacientes atendiendo a estas cifras de presión arterial, obtendríamos los siguientes resultados en la muestra:

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Hipertensión</b>		
Óptima	190	25.40%
Normal	177	23.66%
Normal-Alta	178	23.79%
HTA grado 1	161	21.52%
HTA grado 2	36	4.81%
HTA grado 3	6	0.80%

**Tabla 17.** Clasificación de la muestra según cifras de presión arterial.

Aproximadamente la mitad de los sujetos presentaron una presión arterial óptima-normal (TAS: <120 mm Hg y TAD: <80 mm Hg; TAS: 120/129 mm Hg y/o TAD: 80/89 mm Hg), una cuarta parte una presión arterial límite o normal-alta (TAS: 130-139 mm Hg y/o TAD: 85-89 mm Hg) y el resto una presión arterial patológica.

Los pacientes hipertensos fueron en su mayoría de grado 1 (TAS: 140-159 mm Hg y/o TAS: 90-99 mm Hg). Tan solo un 5% fueron de grado 2 (TAS: 160-179 mm Hg y/o TAD: 100-109 mm Hg) y menos de un 1% fueron de grado 3 (TAS:  $\geq$ 180 mm Hg y/o TAD:  $\geq$ 110 mm Hg).

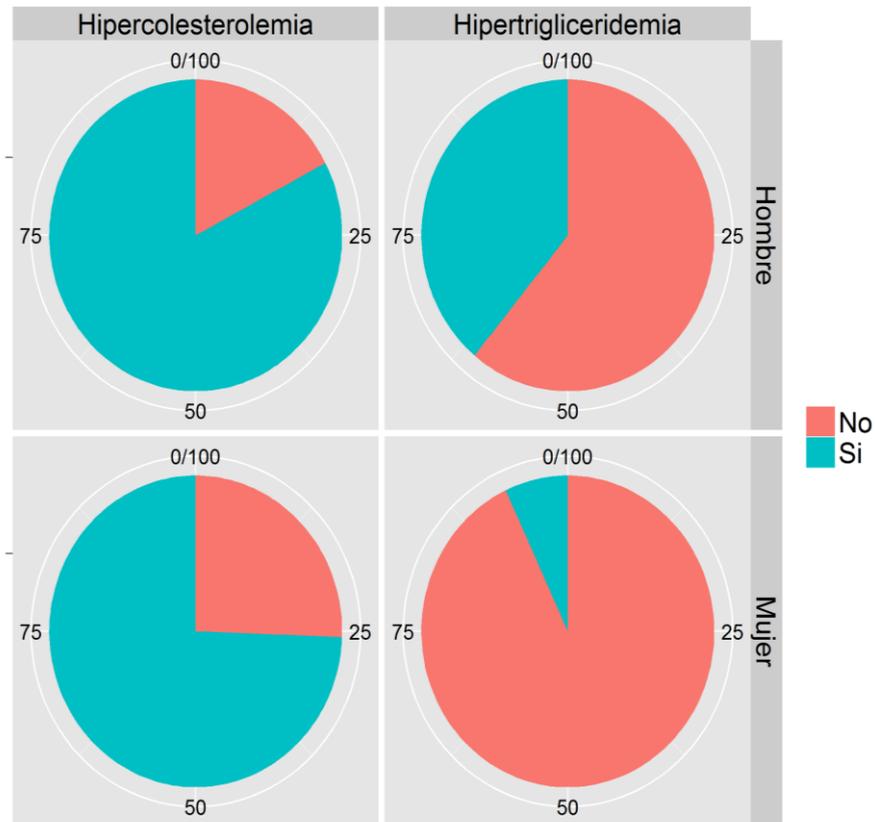
El paciente diabético se clasificó como hipertenso si presentaba cifras de presión arterial  $\geq$ 130/80 mm Hg.

#### **6.1.6. Variables analíticas.**

Los niveles de colesterol total y triglicéridos fueron analizados en ambos sexos, observando una mayor proporción de pacientes con niveles altos de colesterol en el grupo de los hombres, con 583 varones (82.69%) frente a 32 mujeres (74.41%), aunque no se encontró relación de dependencia estadística (p-valor: 0.240).

También hubo una mayor proporción de pacientes con niveles altos de triglicéridos en el grupo de los hombres, 275 sujetos (39%), frente a 3 sujetos (6.97%) en el grupo de las mujeres.

En este caso sí que se encontró relación de dependencia estadística (p-valor: 0.001), siendo más prevalente en el varón.



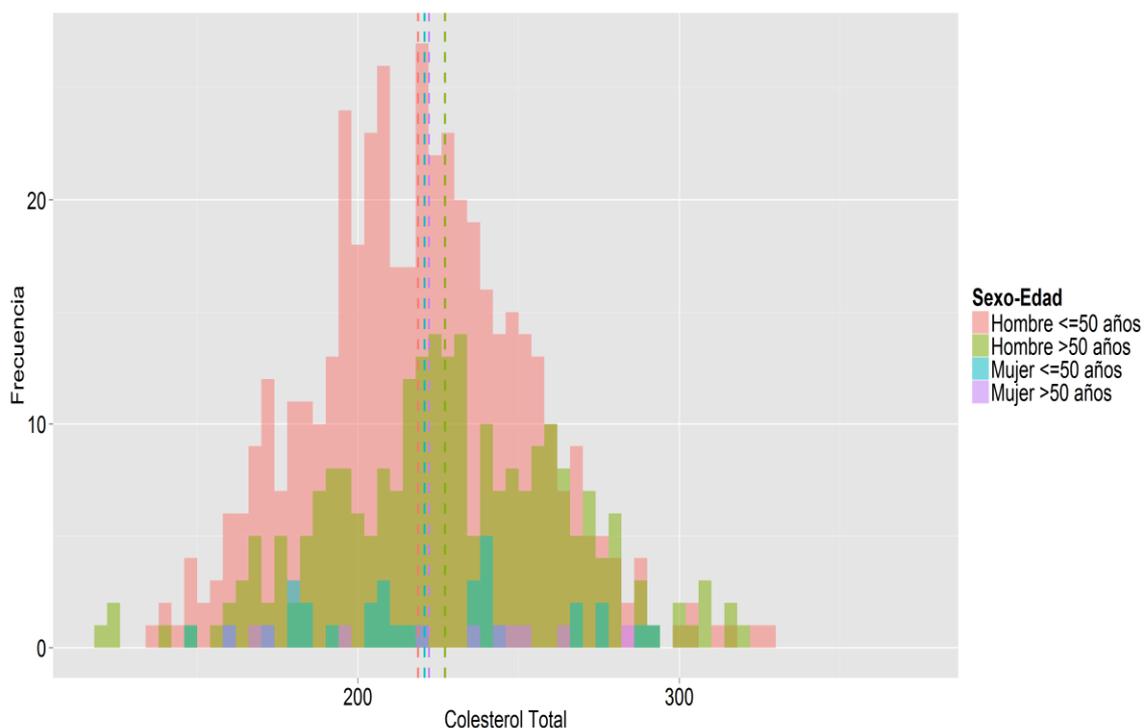
**Gráfica 25.** Distribución de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia por sexos.

El valor de colesterol total máximo fue de 376 mg/dl y el mínimo 118 mg/dl. La media fue de 221.6 mg/dl y la mediana 221.0 mg/dl. La desviación típica fue de 35.4 mg/dl.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
<b>Colesterol total</b>	748	118	197.0	221.0	221.6	245.0	376	35.4	48.0

**Tabla 18.** Descriptivo de los niveles de colesterol total en la muestra.

El análisis del colesterol total como variable cuantitativa continua nos mostró la siguiente distribución:



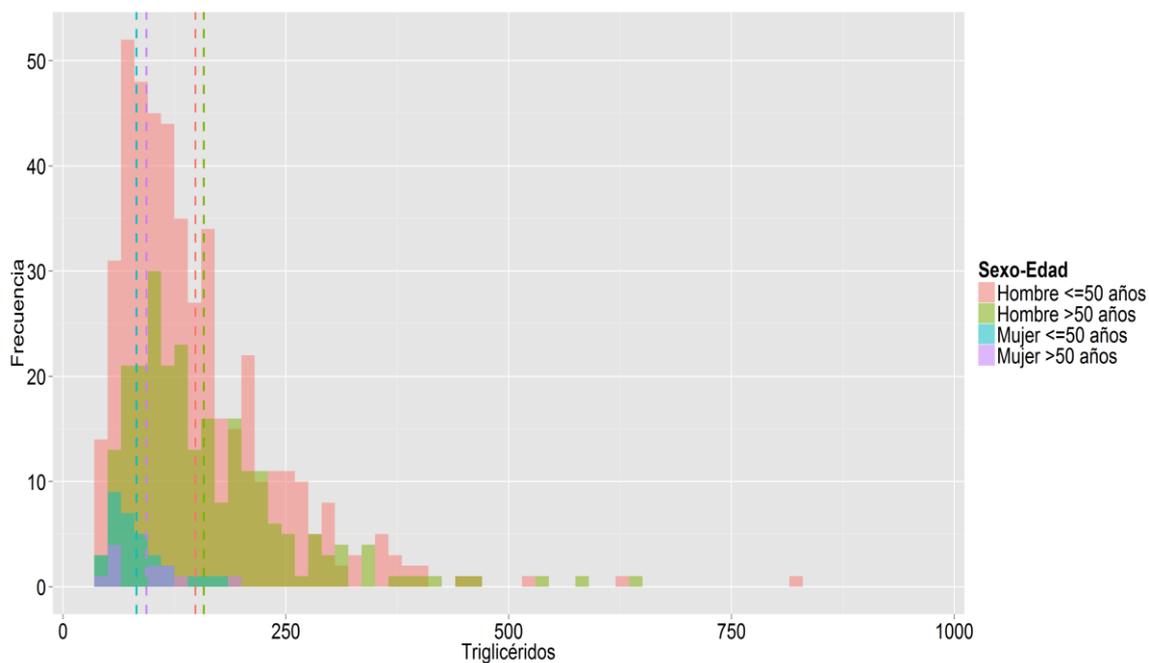
**Gráfico 26.** Distribución de la muestra por niveles de colesterol total, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias de los niveles de colesterol total.

El valor máximo de triglicéridos en sangre fue de 979 mg/dl y el mínimo 35 mg/dl. La media fue de 147.9 mg/dl y la mediana 122.0 mg/dl. La desviación típica fue de 94.1 mg/dl.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
<b>Triglicéridos</b>	748	35	86.0	122.0	147.9	185.0	979	94.1	99.0

**Tabla 19.** Descriptivo de los niveles de trigliceridos en la muestra.

El análisis de los triglicéridos en sangre como variable cuantitativa continua nos mostró esta distribución:



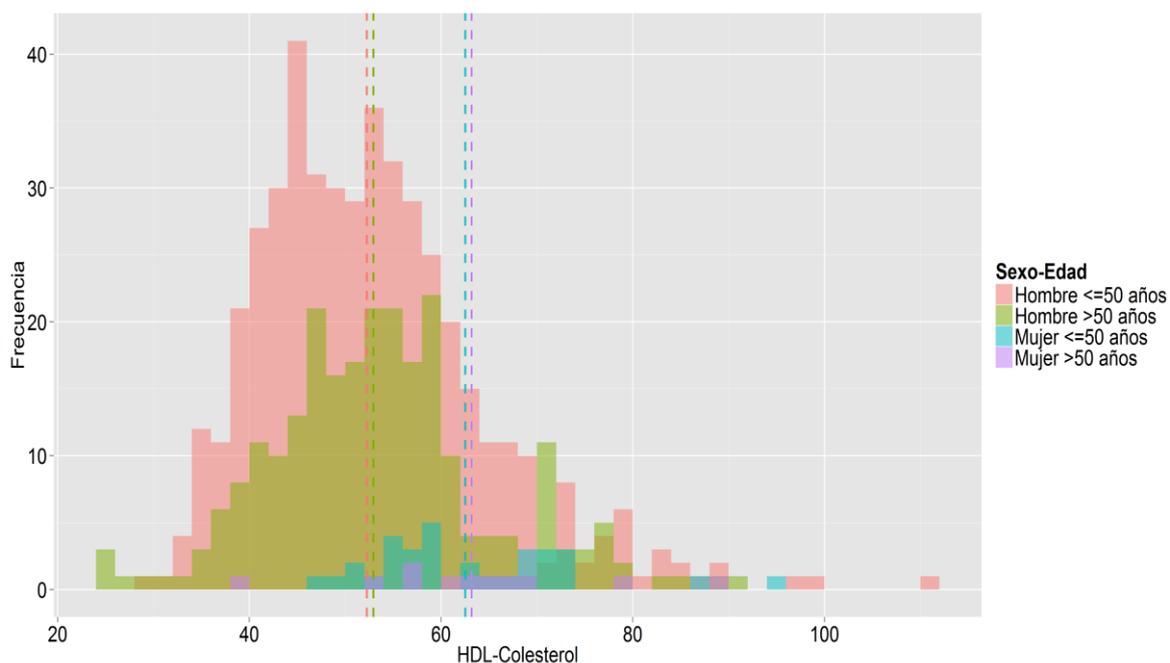
**Gráfica 27.** Distribución de la muestra por niveles de triglicéridos, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias de los niveles de triglicéridos.

Para completar el estudio lipídico se analizaron los niveles de HDL-colesterol en la muestra, obteniendo los siguientes resultados: el valor máximo de HDL-colesterol fue 112 mg/dl y el mínimo 24 mg/dl, la media fue de 53.1 mg/dl y la mediana 52 mg/dl, la desviación típica fue de 11.8 mg/dl.

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
HDL-Colesterol	748	24	45.0	52	53.1	59.0	112	11.8	14.0

**Tabla 20.** Descriptivo de los niveles de HDL-colesterol en la muestra.

El análisis del HDL-colesterol como variable cuantitativa continua mostró la siguiente distribución:



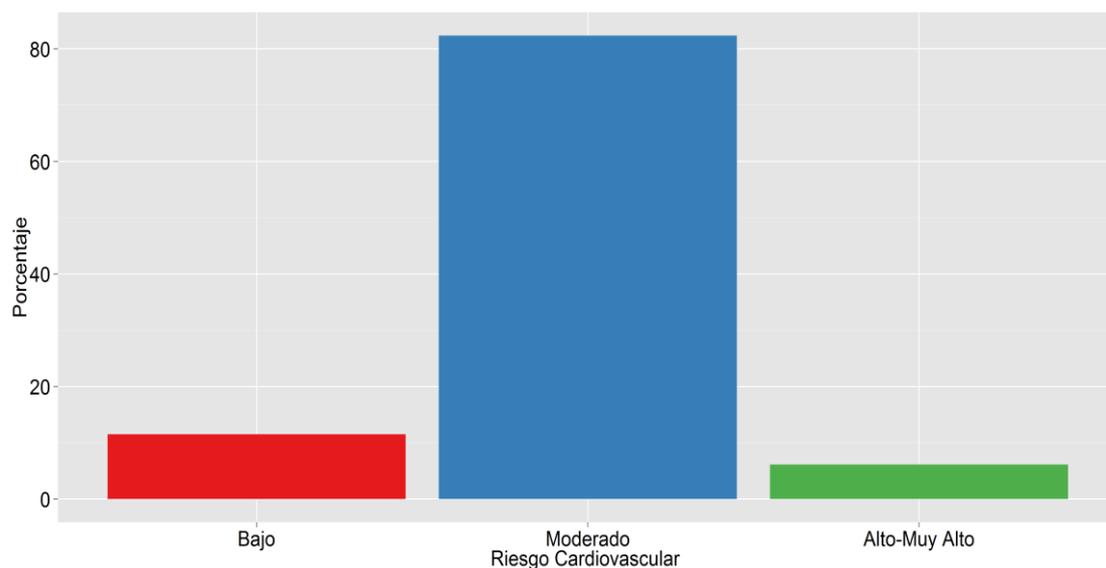
**Gráfica 28.** Distribución de la muestra por niveles de HDL-colesterol, edad y sexo. Las líneas discontinuas representan las medias de los niveles de HDL-colesterol.

### 6.1.7. Riesgo cardiovascular.

Se realizó una clasificación de los sujetos según su RCV. En total se clasificó a 706 sujetos (94.38%) de una muestra de 748 sujetos (100%). Los pacientes diabéticos y enfermos renales fueron excluidos de la clasificación siguiendo recomendaciones internacionales. Estos pacientes fueron clasificados directamente como pacientes de alto riesgo o muy alto riesgo, obteniendo los siguientes resultados: 33 sujetos pasaron a RCV alto por ser pacientes diabéticos y 4 por IRC moderada, 2 sujetos fueron clasificados como RCV muy alto al ser pacientes diabéticos e hipertensos, 1 de ellos con lesión de organo diana, y 3 sujetos pasaron también a RCV muy alto por ser diabéticos y presentar lesión de organo diana.

Los sujetos con RCV alto y muy alto fueron reagrupados finalmente para facilitar el análisis estadístico de la muestra, dado el escaso número de pacientes con RCV muy alto.

La clasificación de la muestra por RCV mostró la siguiente distribución:



**Gráfica 29.** Distribución de la muestra por RCV.

Como se observa, el grupo más prevalente fue el de los sujetos con RCV moderado, aquellos con una probabilidad de padecer un evento cardiovascular en los próximos 10 años en torno al 1-4%, que representaron el 82.35% de la muestra. En el lado contrario se encontraron los sujetos de RCV alto-muy alto, sujetos con más de un 5% de riesgo de padecer un evento cardiovascular en los próximos 10 años, con un 6.15% del total.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>SCORE de bajo riesgo (HDL-colesterol)</b>		
<b>Riesgo cardiovascular (próximos 10 años)</b>		
<b>Bajo (&lt;1%)</b>	86	11.50%
<b>Moderado (1-4%)</b>	616	82.35%
<b>Alto-Muy Alto (≥5%)</b>	46	6.15%

**Tabla 21.** Distribución de la muestra por RCV.

## 6.2. ÍNDICE TOBILLO BRAZO.

Se calculó el ITB en ambas extremidades inferiores. El ITB final fue el valor más bajo de las dos mediciones. Al tomar el ITB como variable cuantitativa continua se observó la siguiente distribución en la muestra:

Variable	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
ITB lado Derecho	748	0.86	1.05	1.12	1.12	1.19	1.40	0.095	0.14
ITB lado Izquierdo	748	0.71	1.05	1.12	1.12	1.19	1.55	0.097	0.14
ITB final	748	0.71	1.03	1.10	1.10	1.17	1.40	0.092	0.14

**Tabla 22.** Descriptivo del ITB en la muestra, tomado como variable cuantitativa continua.

Nota: Mín: mínimo; Med: mediana; Máx: máximo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el ITB de ambas extremidades (p-valor: 0.870).

Los valores más extremos se encontraron en la extremidad inferior izquierda, tanto máximos como mínimos, sin embargo media y mediana fueron iguales en ambas extremidades.

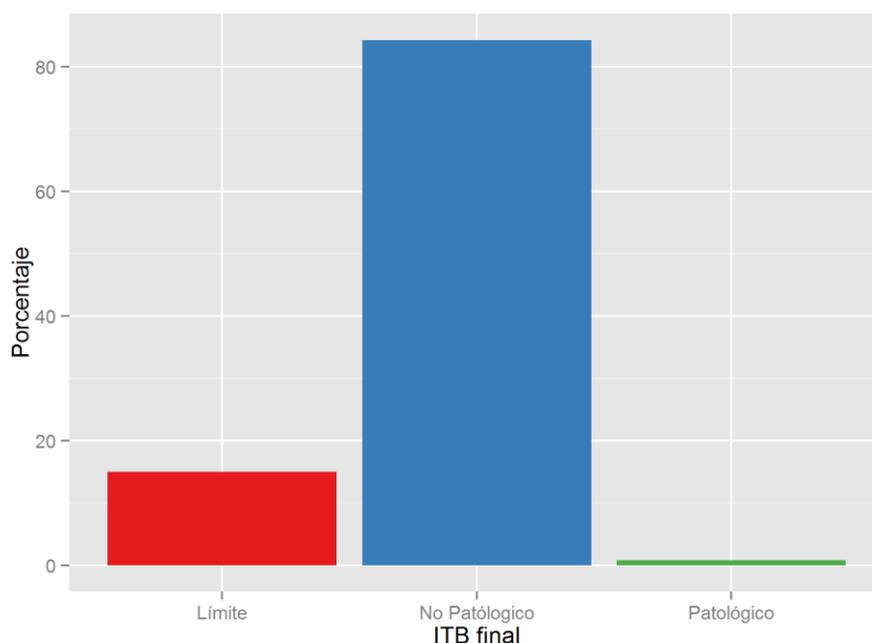
La variabilidad fue mayor en la extremidad izquierda, con una desviación típica de 0.097.

Al elegir el valor más bajo de las dos extremidades para el cálculo del ITB final, se consiguió aumentar la S de la prueba, disminuyendo media, mediana y desviación típica, técnica empleada cuando el ITB se usa como técnica de *screening*.

Al dividir la muestra por rangos de normalidad se obtuvieron los siguientes resultados:

- Extremidad inferior derecha: 666 sujetos (89.04%) tenían un ITB no patológico, 78 sujetos (10.43%) un ITB límite y 4 sujetos (0.53%) un ITB patológico.
- Extremidad inferior izquierda: 664 sujetos (88.77%) tenían un ITB no patológico, 79 sujetos (10.56%) un ITB límite y 5 sujetos (0.67%) un ITB patológico.
- ITB final: 630 sujetos (84.22%) tenían un ITB no patológico, 112 sujetos (14.97%) un ITB límite y 6 sujetos (0.8%) un ITB patológico.

Se observa como al categorizar el ITB por rangos de normalidad también se obtiene un mayor número de ITB límite y patológicos en el ITB final.



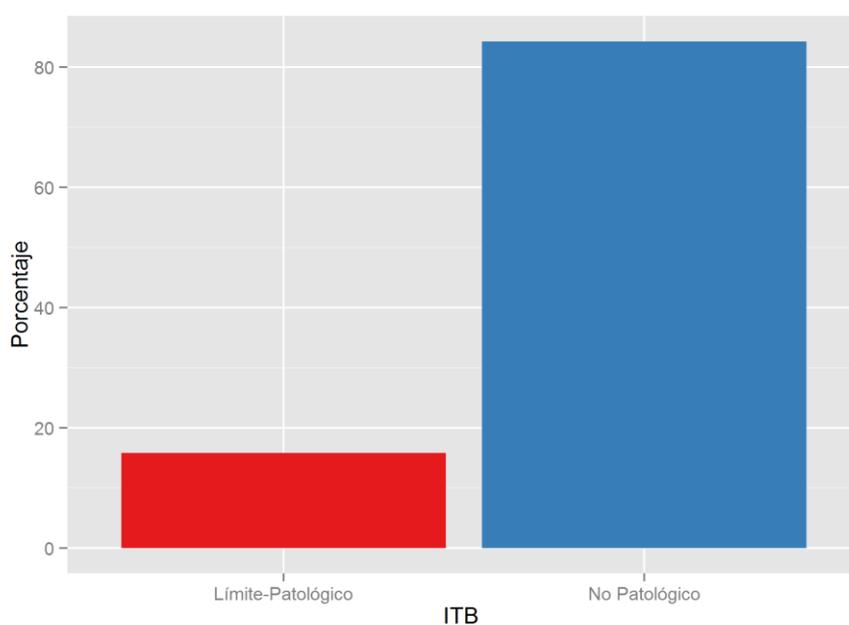
**Gráfica 30.** Distribución de la muestra por ITB según rangos de normalidad.

Los ITB límite y patológico se agruparon para facilitar el análisis estadístico de la muestra, dado el escaso número de ITB patológicos. El resultado final se muestra en la siguiente tabla:

	Frecuencia	Porcentaje
<b>ITB</b>		
<b>Límite-Patológico</b>	118	15.78%
<b>No Patológico</b>	630	84.22%

**Tabla 23.** Distribución de la muestra por ITB según rangos de normalidad.

La siguiente gráfica nos muestra estos mismos resultados de una forma más visual:



**Gráfica 31.** Distribución de la muestra por ITB según rangos de normalidad.

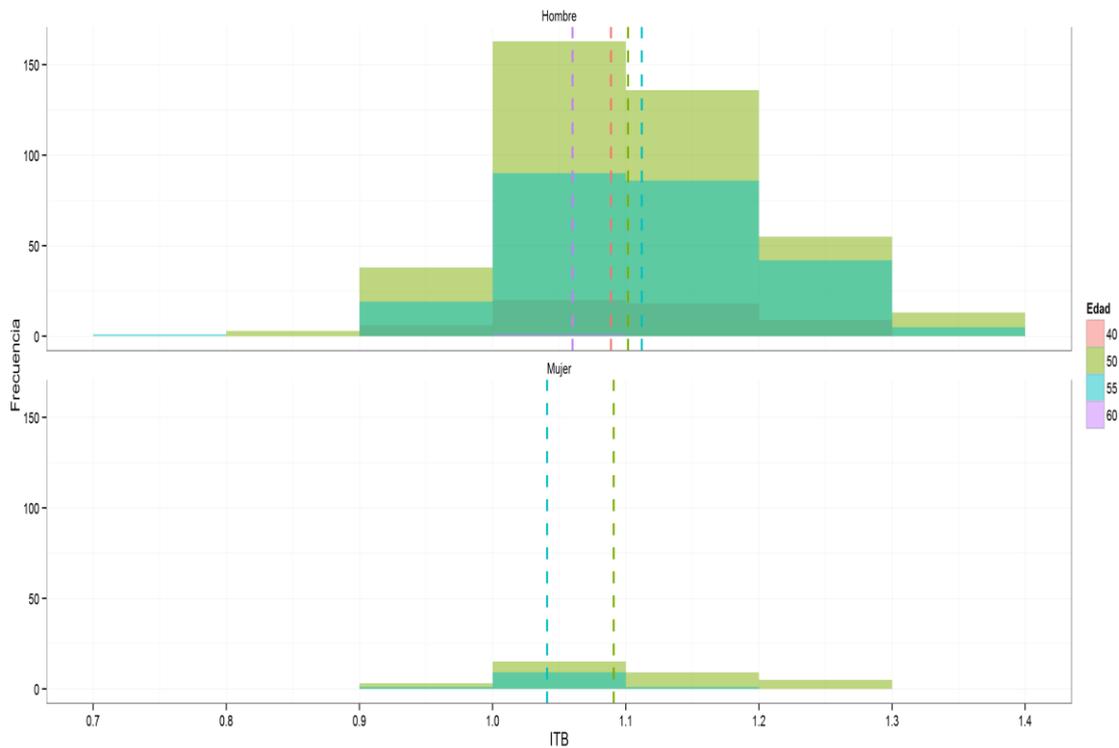
Así mismo, al analizar la muestra por edad y sexo, se obtuvieron los siguientes resultados de ITB:

Variable	Edad	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
<b>ITB Hombres</b>	40-45	53	0.90	1.00	1.10	1.08	1.16	1.27	0.090	0.16
	46-52	408	0.81	1.03	1.09	1.10	1.16	1.36	0.095	0.13
	53-57	243	0.71	1.05	1.11	1.11	1.18	1.40	0.090	0.13
	58-62	1	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	1.06	-	0.00
	<b>p= 0.214</b>	Total	705	0.71	1.04	1.10	1.10	1.17	1.40	0.093
Variable	Edad	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
<b>ITB Mujeres</b>	46-52	32	0.98	1.02	1.08	1.09	1.14	1.26	0.082	0.12
	53-57	11	0.93	1.02	1.05	1.04	1.07	1.10	0.048	0.05
	<b>p= 0.147</b>	Total	43	0.93	1.02	1.07	1.07	1.12	1.26	0.078

**Tabla 24.** Descriptivo del ITB por edad y sexo en la muestra, tomando el ITB como variable cuantitativa continua.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexos (p-valor: 0.041), no así por edad (p-valor: 0.214 en los hombres y p-valor: 0.147 en las mujeres).

Al tener en cuenta ambas variables solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los sujetos >50 años (p-valor: 0.004). En sujetos  $\leq$  50 años no hubo diferencias (p-valor: 0.540).



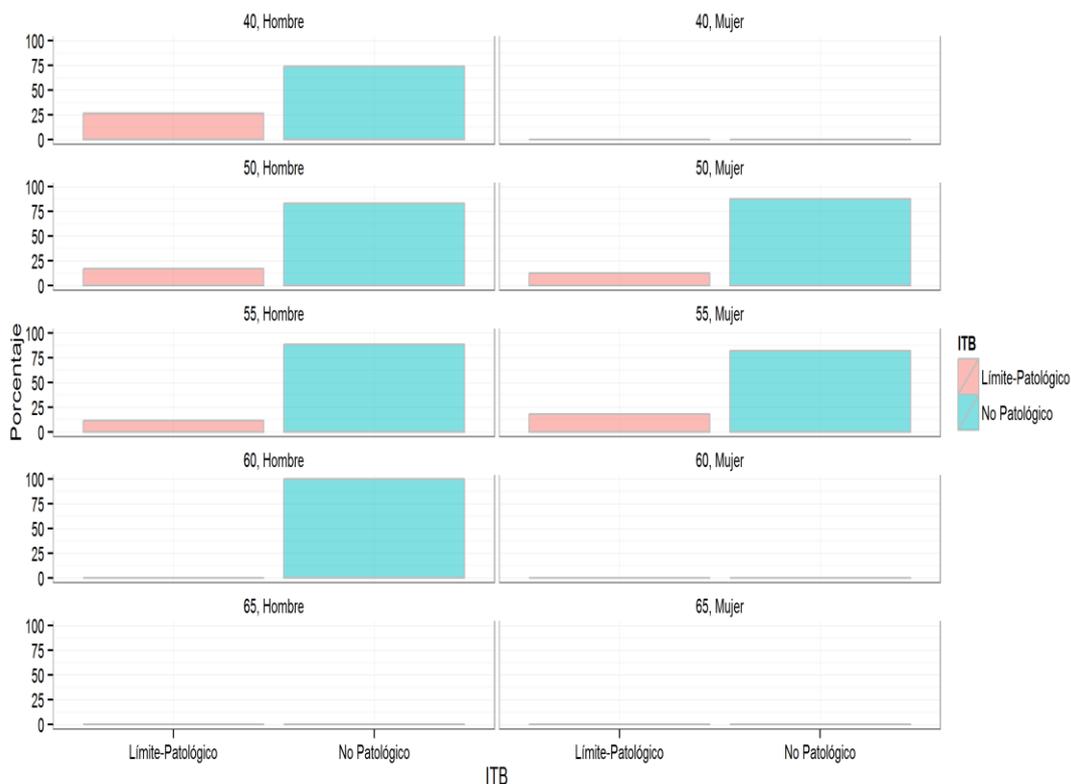
**Gráfica 32.** Distribución de la muestra por ITB, edad y sexo, tomando el ITB como variable cuantitativa continua. Nota: 40=40-45 años, 50=46-52 años, 55=53-57 años, 60=58-62 años.

Al categorizar el ITB por rangos de normalidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas por edad y sexo en el grupo de los hombres (p-valor: 0.021). No así en el grupo de las mujeres (p-valor: 0.622).

<b>Hombres</b>	<b>40-45 años</b>	<b>46-52 años</b>	<b>53-57 años</b>	<b>58-62 años</b>
<b>Límite-Patológico</b>	14 (26.41%)	70 (17.16%)	28 (11.52%)	0 (0%)
<b>No Patológico</b>	39 (73.59%)	338 (82.84%)	215 (88.48%)	1 (100%)
<b>Mujeres</b>	<b>40-45 años</b>	<b>46-52 años</b>	<b>53-57 años</b>	<b>58-62 años</b>
<b>Límite-Patológico</b>		4 (12.50%)	2 (18.18%)	
<b>No Patológico</b>		28 (87.50%)	9 (81.82%)	

**Tabla 25.** Estratificación del ITB por edad y sexo. ITB categorizado por rangos de normalidad.

La siguiente gráfica nos muestra estos mismos resultados de una forma más visual:

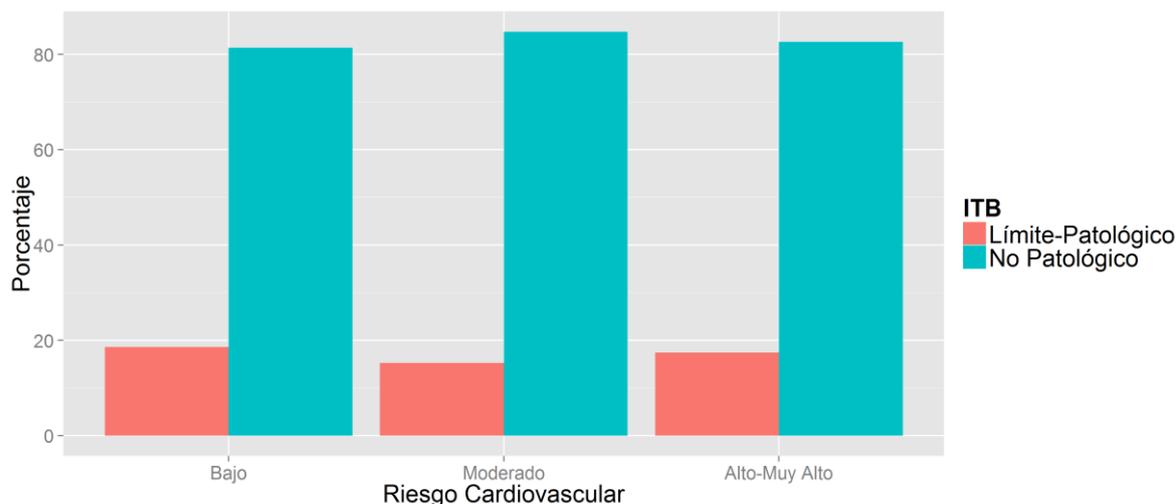


**Gráfica 33.** Estratificación del ITB por edad y sexo. ITB categorizado por rangos de normalidad. Nota: 40=40-45 años, 50=46-52 años, 55=53-57 años, 60=58-62 años.

Cuando se analizó el resultado del ITB por grupos de RCV no se observó relación de dependencia estadística (p-valor: 0.693).

De los 86 sujetos con RCV bajo, 16 (18.60%) tuvieron un ITB límite-patológico y 70 (81.39%) un ITB no patológico. De los 616 sujetos con RCV moderado, 94 (15.25%) tuvieron un ITB límite-patológico y 522 (84.74%) un ITB no patológico. De los 46 sujetos con RCV alto, 8 (17.39%) tuvieron un ITB límite-patológico y 38 (82.60%) un ITB no patológico.

Al representar graficamente estos datos se puede ver como la distribución de los ITB límite-patológico fue bastante homogénea en los 3 grupos de RCV:



**Gráfica 34.** Distribución del ITB por grupos de RCV.

El análisis bivalente de los principales FRCV tomados como variable cualitativa nominal dicotómica mostró una única relación de dependencia estadística entre tabaco y niveles bajos de ITB (p-valor: <0.0001). Marginalmente también se pudo observar una relación estadísticamente significativa entre HTA y niveles bajos de ITB (p-valor: 0.060). El resto de variables no mostraron una relación directa con el ITB.

ITB	ITB Bajo n: 270	ITB Medio n: 233	ITB Alto n: 245	Total n: 748	p-valor
<b>HTA</b>					
No	158 (58.51%)	146 (62.66%)	168 (68.57%)	472 (63.10%)	<b>0.060</b>
Sí	112 (41.49%)	87 (37.34%)	77 (31.43%)	276 (36.90%)	
<b>Tabaquismo</b>					
No	156 (57.77%)	139 (59.65%)	179 (73.06%)	474 (63.36%)	<b>&lt;0.0001</b>
Sí	114 (42.23%)	94 (40.35%)	66 (26.94%)	274 (36.64%)	
<b>Diabetes</b>					
No	257 (95.18%)	220 (94.42%)	233 (95.10%)	710 (94.91%)	<b>0.915</b>
Sí	13 (4.82%)	13 (5.58%)	12 (4.90%)	38 (5.09%)	

**Tabla 26 (I).** Relación entre FRCV tomados como variable cualitativa nominal dicotómica y valores del ITB tomado por terciles. Nota: ITB Bajo: 0.71-1.06; ITB Medio: 1.06-1.14; ITB Alto: 1.14-1.40.

<b>ITB</b>	<b>ITB Bajo n: 270</b>	<b>ITB Medio n: 233</b>	<b>ITB Alto n: 245</b>	<b>Total n: 748</b>	<b>p-valor</b>
<b>Dislipemia</b>					
<b>No</b>	32 (11.85%)	29 (12.44%)	36 (14.69%)	97 (12.96%)	<b>0.606</b>
<b>Sí</b>	238 (88.15%)	204 (87.56%)	209 (85.31%)	651 (87.04%)	
<b>IMC</b>					
<b>Normopeso</b>	53 (19.62%)	48 (20.60%)	57 (23.26%)	158 (21.12%)	<b>0.572</b>
<b>Sobrepeso</b>	141 (52.22%)	131 (56.22%)	128 (52.24%)	400 (53.47%)	
<b>Obesidad</b>	75 (28.16%)	52 (23.18%)	59 (24.50%)	186 (25.41%)	
<b>Perímetro Abdominal</b>					
<b>No</b>	175 (64.81%)	162 (69.52%)	160 (65.30%)	497 (66.44%)	<b>0.408</b>
<b>Sí</b>	89 (35.19%)	66 (30.48%)	83 (34.70%)	238 (31.81%)	
<b>Hipercolesterolemia</b>					
<b>No</b>	48 (17.77%)	41 (17.59%)	44 (17.99%)	133 (17.78%)	<b>0.994</b>
<b>Sí</b>	222 (82.23%)	192 (82.41%)	201 (82.01%)	615 (82.22%)	
<b>Hipertrigliceridemia</b>					
<b>No</b>	160 (59.25%)	144 (61.80%)	166 (67.75%)	470 (62.83%)	<b>0.127</b>
<b>Sí</b>	110 (40.75%)	89 (38.20%)	79 (32.25%)	278 (37.17%)	

**Tabla 27 (II).** Relación entre FRCV tomados como variable cualitativa nominal dicotómica y valores del ITB tomado por terciles.

El análisis bivalente de los FRCV tomados como variable cuantitativa dicotómica mostró una única relación de dependencia estadística entre HDL-colesterol y niveles bajos de ITB (p-valor: 0.02).

Variable	Niveles	n	Min	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
<b>Hb A1c</b>	ITB (B)	270	4.5	5.3	5.5	5.5	5.6	9.3	0.5	0.3
	ITB (M)	233	4.8	5.3	5.5	5.6	5.7	11.2	0.6	0.4
	ITB (A)	245	4.9	5.3	5.4	5.5	5.6	7.6	0.4	0.3
<b>p-valor: 0.69</b>	Total	748	4.5	5.3	5.5	5.5	5.6	11.2	0.5	0.3
<b>Colesterol Total</b>	ITB (B)	270	124.0	197.5	221.5	222.2	243.0	376.0	35.6	45.5
	ITB (M)	233	118.0	201.0	223.0	222.4	249.0	310.0	35.6	48.0
	ITB (A)	245	136.0	196.0	220.0	220.1	243.0	316.0	35.1	47.0
<b>p-valor: 0.79</b>	Total	748	118.0	197.0	221.0	221.6	245.0	376.0	35.4	48.0
<b>HDL Colesterol</b>	ITB (B)	270	25.0	43.2	50.5	51.8	58.0	112.0	12.5	14.8
	ITB (M)	233	24.0	45.0	53.0	53.2	59.0	91.0	10.9	14.0
	ITB (A)	245	31.0	46.0	53.0	54.3	60.0	88.0	11.9	14.0
<b>p-valor: 0.02</b>	Total	748	24.0	45.0	52.0	53.1	59.0	112.0	11.8	14.0
<b>TAS</b>	ITB (B)	270	90.0	116.0	125.0	126.3	134.0	197.0	15.3	18.0
	ITB (M)	233	90.0	116.0	123.0	124.7	132.0	168.0	13.4	16.0
	ITB (A)	245	89.0	116.0	123.0	124.4	132.0	163.0	13.3	16.0
<b>p-valor: 0.38</b>	Total	748	89.0	116.0	124.0	125.2	133.0	197.0	14.1	17.0
<b>TAD</b>	ITB (B)	270	56.0	78.0	84.0	84.5	90.0	131.0	9.8	12.0
	ITB (M)	233	58.0	79.0	84.0	84.2	90.0	113.0	9.2	11.0
	ITB (A)	245	57.0	77.0	83.0	83.2	89.0	109.0	8.9	12.0
<b>p-valor: 0.32</b>	Total	748	56.0	78.0	84.0	84.0	89.2	131.0	9.3	11.2
<b>IMC</b>	ITB (B)	269	19.6	25.6	27.6	28.0	30.4	38.5	3.6	4.9
	ITB (M)	231	19.5	25.7	27.3	27.7	29.6	39.5	3.4	3.9
	ITB (A)	244	20.2	25.3	27.4	27.8	29.9	42.6	3.5	4.6
<b>p-valor: 0.56</b>	Total	744	19.5	25.5	27.4	27.8	30.0	42.6	3.5	4.5
<b>Perímetro Abdominal</b>	ITB (B)	264	63.0	91.0	97.0	97.3	104.0	123.7	10.6	13.0
	ITB (M)	228	68.0	91.4	96.1	97.1	102.6	126.0	9.7	11.3
	ITB (A)	243	66.0	90.5	97.2	97.6	103.8	132.2	9.7	13.3
<b>p-valor: 0.80</b>	Total	735	63.0	91.0	97.0	97.4	103.7	132.2	10.0	12.7

**Tabla 28.** Relación entre FRCV tomados como variable cuantitativa continua y valores del ITB tomados por terciles. Nota: (B): Bajo, (M): Medio, (A): Alto.

### 6.3. ESTUDIO CARDÍACO POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA MULTI-DETECTOR.

#### 6.3.1. Score de calcio coronario.

Al analizar el SCC como variable cuantitativa continua, se obtuvieron los siguientes resultados: el valor mínimo fue 0 UA y el máximo 2334.9 UA. Debido al gran número de sujetos con valores igual a 0 UA y los valores extremos registrados, se obtuvo una media de 39.2 UA y una mediana de 0 UA, con una desviación típica de 148.7 UA. Al menos la mitad de los pacientes presentaron un SCC=0 UA y un 75% del total tuvieron un valor inferior a 8 UA.

Al clasificar el SCC según el grado de evidencia de lesión coronaria, se obtuvieron los siguientes resultados:

	Frecuencia	Porcentaje
<b>SCC (UA)</b>		
<b>0</b>	477	63.77%
<b>1-10</b>	90	12.03%
<b>11-100</b>	117	15.64%
<b>101-400</b>	44	5.88%
<b>&gt;400</b>	20	2.67%

**Tabla 29.** Clasificación del SCC según el grado de evidencia de lesión coronaria: 0=no evidencia; 1-10=evidencia mínima; 11-100= evidencia leve; 101-400= evidencia moderada;  $\geq 401$ =gran evidencia de lesión aterosclerótica.

Aproximadamente dos tercios del total, 477 sujetos (63.77%), tuvieron un SCC igual a 0 UA, y una cuarta parte, un valor inferior o igual a 100 UA. El resto (menos del 10%) tuvieron una cifra superior a este valor y tan solo 20 sujetos (2.67%), tuvieron un SCC superior a 400 UA.

Al dividir la muestra por sexos se observó una relación de dependencia estadística (p-valor: <0.001): la media y desviación típica fue mayor en el grupo de los hombres, con valores de 41.4 UA y 152.8 UA, respectivamente, en comparación con el grupo de las mujeres, con valores de 3.4 UA y 14.3 UA, respectivamente.

Variable	Categoría	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
SCC (UA)	Hombre	705	0	0	0	41.4	10.0	2334.9	152.8	10.0
	Mujer	43	0	0	0	3.4	0.0	89.2	14.3	0.0
<b>p&lt;0.001</b>	Total	748	0	0	0	39.2	8.0	2334.9	148.7	8.0

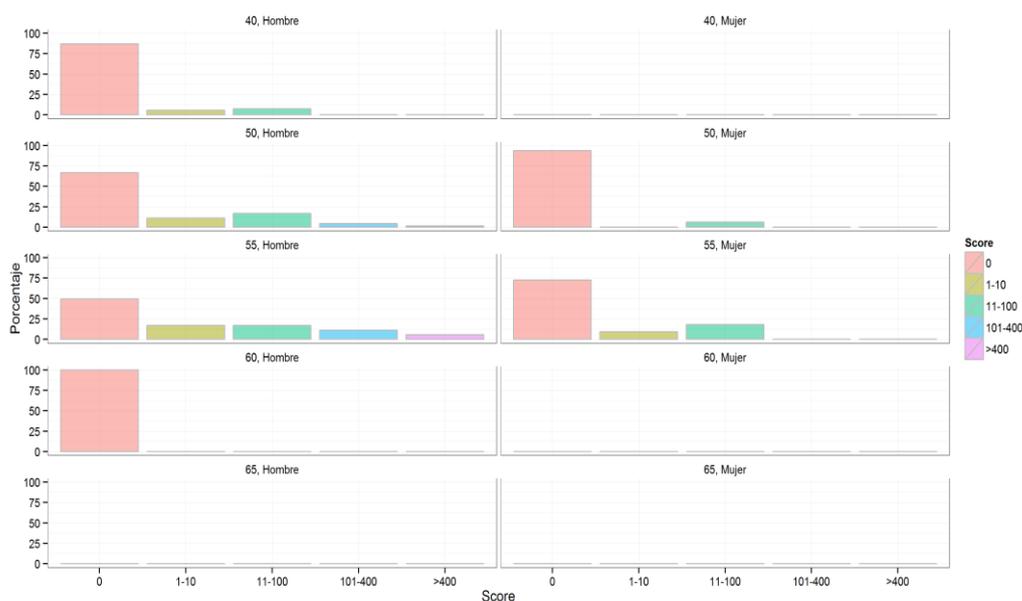
**Tabla 30.** Descriptivo del SCC en la muestra, total y por sexos. SCC como variable cuantitativa continua.

Al estratificar la muestra por edad y sexo se pudo observar una relación de dependencia estadística entre SCC y edad (p-valor: <0.0001). En el grupo de edad entre 46-52 años, el 66.66% de los hombres tuvieron un valor de SCC igual a 0 UA, mientras que el 5.63% tenían un valor superior a 100 UA. En el grupo de edad entre 53-57 años, aproximadamente el 50% de los hombres tenían un valor igual a 0 UA, mientras que el 16.87% tenían un valor superior a 100 UA. Esta tendencia se observó también en las mujeres.

Hombres	40-45 años	46-52 años	53-57 años	58-62 años
<b>0</b>	46 (86.80%)	272 (66.67%)	120 (49.38%)	1 (100%)
<b>1-10</b>	3 (5.66%)	45 (11.02%)	41 (16.87%)	0 (0%)
<b>11-100</b>	4 (7.54%)	68 (16.68%)	41 (16.87%)	0 (0%)
<b>101-400</b>	0 (0%)	17 (4.16%)	27 (11.12%)	0 (0%)
<b>&gt;400</b>	0 (0%)	6 (1.47%)	14 (5.76%)	0 (0%)
Mujeres	40-45 años	46-52 años	53-57 años	58-62 años
<b>0</b>		30 (93.75%)	8 (72.72%)	
<b>1-10</b>		0 (0%)	1 (9.10%)	
<b>11-100</b>		2 (6.25%)	2 (18.18%)	
<b>101-400</b>		0 (0%)	0 (0%)	
<b>&gt;400</b>		0 (0%)	0 (0%)	

**Tabla 31.** Estratificación del SCC por edad y sexo.

La siguiente gráfica nos muestra estos mismos resultados de una forma más visual:

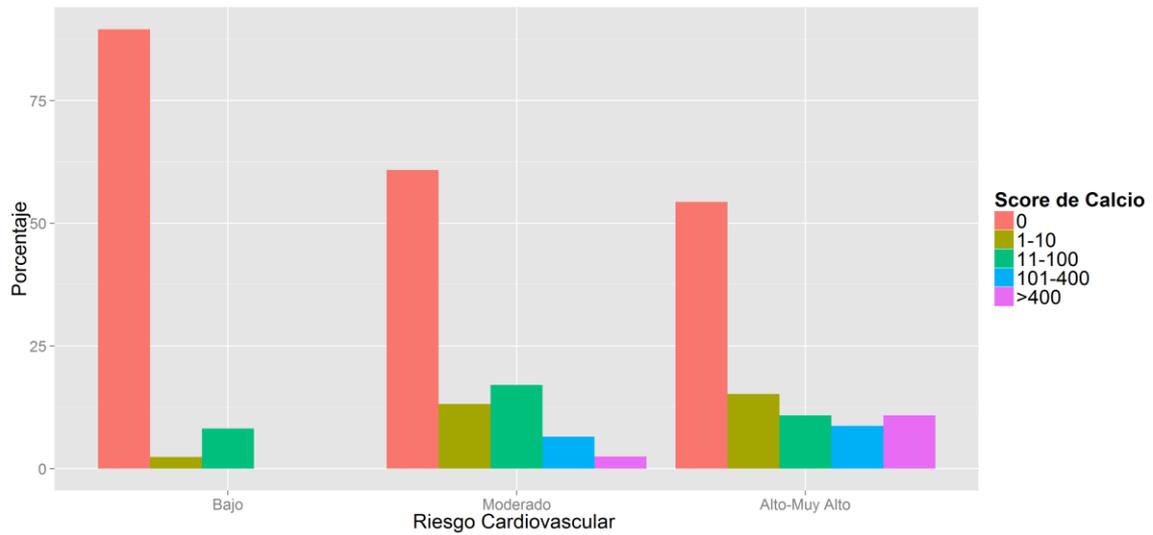


**Gráfica 35.** Estratificación del SCC por edad y sexo.

Al analizar la relación entre SCC y RCV se observó una relación de dependencia estadística entre ambas variables (p-valor: <0.0001). Podemos ver cómo entre los sujetos con SCC superior a 100 UA no existen personas de RCV bajo, y sí en los individuos de RCV alto-muy alto. Se detectaron concretamente 9 sujetos, 4 (9.1%) con un SCC entre 101-400 UA y 5 (25%) con un SCC superior a 400 UA. Si prestamos atención a los sujetos con un SCC igual a 0 UA veríamos que 77 sujetos (16.1%) tuvieron un RCV bajo y solo 25 sujetos (5.2%) tenían un RCV alto.

Riesgo cardiovascular	Bajo n: 86	Moderado n: 616	Alto-Muy Alto n: 46	Total n: 748	p-valor
<b>SCC (UA)</b>					
<b>0</b>	77 (16.1%)	375 (78.6%)	25 (5.2%)	477 (63.8%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>1-10</b>	2 (2.2%)	81 (90%)	7 (7.8%)	90 (12%)	
<b>11-100</b>	7 (6%)	105 (89.7%)	5 (4.3%)	117 (15.6%)	
<b>101-400</b>	0 (0%)	40 (90.9%)	4 (9.1%)	44 (5.9%)	
<b>&gt;400</b>	0 (0%)	15 (75%)	5 (25%)	20 (2.7%)	

**Tabla 32.** Relación entre SCC y RCV.



**Gráfica 36.** Relación entre SCC y RCV.

### 6.3.2. Observaciones en la Tomografía Axial Computerizada.

Tras la determinación del SCC en la muestra, el radiólogo visualizó las imágenes para localizar las lesiones arteriales en el escáner. Como se puede observar en la siguiente tabla, la concordancia entre el SCC y las observaciones en la TCMD no fue del 100%. Se objetivaron 16 lesiones que no fueron detectadas por el SCC, lesiones puntiformes mínimamente calcificadas que el software no detectó como lesión, y 1 lesión detectada por el SCC que no fue objetivada por el radiólogo, que podría corresponder a un artefacto.

SCC	TCMD	
	Sí	No
Sí	270 (36.10%)	1 (0.13%)
No (SCC=0)	16 (2.13%)	461 (61.64%)

**Tabla 33.** Concordancia entre SCC y TCMD.

La concordancia de las dos fases del estudio cardiológico dio los siguientes resultados o índices epidemiológicos.

- El 94.4% de los sujetos que tenían alguna observación en el TCMD tuvieron un valor en el SCC diferente a 0 UA.
- El 99.8% de los sujetos que no tenían observaciones en el TCMD tuvieron un valor en el SCC igual a 0 UA.
- El 99.6% de los sujetos que tenían un valor de SCC diferente a 0 UA tuvieron algún tipo de observación en el TCMD.
- El 96.6% de los sujetos que tenían un valor de SCC igual a 0 UA no tuvieron ningún tipo de observación en el TCMD.

<b>Índices epidemiológicos</b>	<b>Valor</b>
<b>Sensibilidad</b>	94.4%
<b>Especificidad</b>	99.8%
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	99.6%
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	96.6%

**Tabla 34.** Índices epidemiológicos: concordancia entre SCC y TCMD.

Se podría considerar que existe una buena concordancia entre estas dos fases, pese a las diferencias observadas.

Al analizar los hallazgos en el TCDM se observó que aproximadamente un tercio de la muestra presentaba algún tipo de lesión arterial a nivel coronario:

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Hallazgo en TCMD</b>		
<b>No</b>	462	61.76%
<b>Sí</b>	286	38.24%

**Tabla 35.** Hallazgos en el TCMD.

## **6.4. ESTUDIO RELACIONAL.**

### **6.4.1. Relación entre Índice Tobillo Brazo y Tomografía Axial Computerizada Multidetector por grupos de riesgo cardiovascular.**

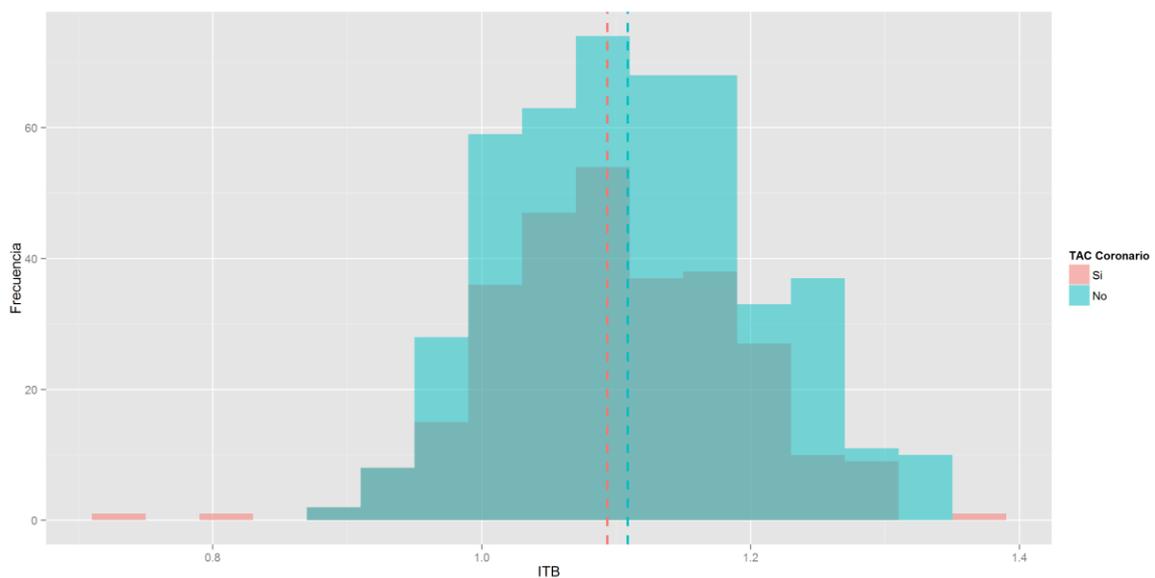
Se analizó la relación entre los resultados del ITB y los hallazgos del TCDM, para ver si existían diferencias en el ITB en los sujetos con y sin hallazgos al estratificar la muestra por grupos de RCV. La variable ITB se estudió como variable cuantitativa continua para aumentar la S del estudio.

Al analizar el total de la muestra, obtuvimos un valor mínimo de 0.71 y un valor máximo de 1.40 así como una media y mediana de 1.10 y una desviación típica de 0.092. Marginalmente se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor: 0.07). En el grupo de los sujetos con algún tipo de observación en el TCDM se obtuvo un valor medio del ITB de 1.09 con una mediana de 1.09 y una desviación típica de 0.091. En el grupo sin observaciones en el TCMD se obtuvo un valor ligeramente superior en la media (1.10) con una mediana y desviación típica también ligeramente superior (1.10 y 0.092, respectivamente). Esto nos muestra una cierta tendencia a valores más bajos del ITB en aquellos sujetos con hallazgos en el TCMD.

Variable	Categoría	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
ITB	Sí	286	0.71	1.03	1.09	1.09	1.15	1.36	0.091	0.120
	No	462	0.87	1.04	1.10	1.10	1.17	1.40	0.092	0.130
<b>p=0.07</b>	Total	748	0.71	1.03	1.10	1.10	1.17	1.40	0.092	0.140

**Tabla 36.** Relación entre ITB y TCMD en el total de la muestra. ITB tomado como variable cuantitativa continua.

Gráficamente podemos observar una distribución muy similar en ambos grupos, con un gran solapamiento en los resultados del ITB al presentar medias y desviaciones típicas próximas y similares entre sí. Un porcentaje muy alto de los sujetos de ambos grupos se encontraban dentro de los márgenes de la normalidad, con una proporción entre los sujetos sanos y con hallazgos en el TCMD de 3:2. Los valores de ITB más extremos fueron claramente patológicos, aunque su porcentaje fue mínimo en la muestra.



**Gráfica 37.** Relación entre ITB y TCMD en el total de la muestra, tomando ITB tomado como variable cuantitativa continua.

Al estratificar la muestra por grupos de RCV, el único grupo en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del ITB fue el grupo de RCV moderado ( $p$ -valor: 0.02). En este grupo, los sujetos con hallazgos en el TCMD tomaron un valor medio y mediana de 1,09 con una desviación típica de 0,091.

En los sujetos sin hallazgos se obtuvo un valor medio y mediana de 1,11 con una desviación típica de 0,094. A continuación detallamos los resultados obtenidos en cada grupo de RCV.

#### RCV bajo

Variable	Categoría	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máximo	de	RIQ
ITB	Sí	10	0.93	1.04	1.11	1.10	1.18	1.27	0.106	0.140
	No	76	0.90	1.02	1.08	1.08	1.14	1.26	0.082	0.123
<b>p=0.57</b>	Total	86	0.90	1.02	1.08	1.09	1.14	1.27	0.084	0.127

**Tabla 37.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV bajo, tomando ITB como variable cuantitativa continua.

#### RCV moderado

Variable	Categoría	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
ITB	Sí	252	0.71	1.03	1.09	1.09	1.15	1.36	0.091	0.122
	No	364	0.87	1.05	1.11	1.11	1.18	1.40	0.094	0.130
<b>p=0.02</b>	Total	616	0.71	1.04	1.10	1.10	1.17	1.40	0.093	0.130

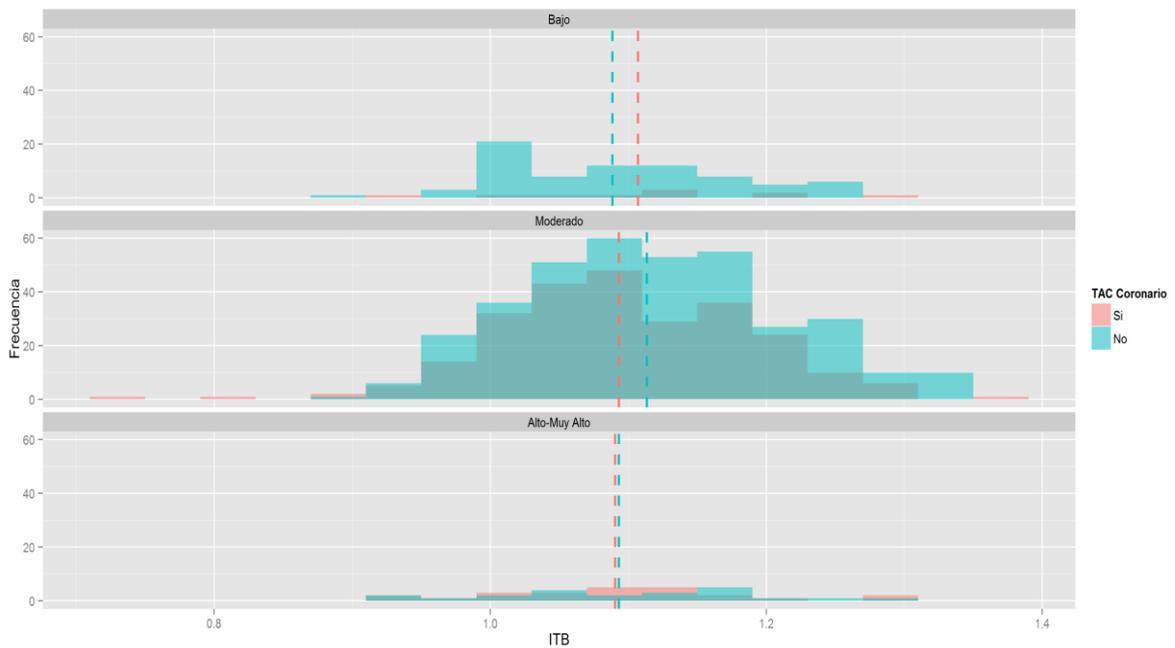
**Tabla 38.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV moderado, tomando ITB como variable cuantitativa continua.

RCV alto

Variable	Categoría	n	Mín	q1	Med	Media	q3	Máx	de	RIQ
ITB	Sí	24	0.93	1.02	1.08	1.09	1.14	1.30	0.093	0.113
	No	22	0.93	1.03	1.09	1.09	1.15	1.28	0.096	0.117
<b>p=0.75</b>	Total	46	0.93	1.03	1.08	1.09	1.15	1.30	0.094	0.120

**Tabla 39.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV alto-muy alto, tomando ITB como variable cuantitativa continua.

Gráficamente se puede observar esa mínima tendencia a valores más bajos en los sujetos con algún tipo de hallazgo en el TCMD dentro del grupo de RCV moderado. Los resultados observados en los grupos de RCV bajo y alto-muy alto no fueron valorables, al no encontrarse relación de dependencia estadística en ellos.



**Gráfica 38.** Relación entre ITB y TCMD por grupos de RCV, tomando ITB como variable cuantitativa continua.

Al valorar el ITB como técnica diagnóstica para la detección de pacientes con lesión aterosclerótica subclínica, se obtuvieron los siguientes resultados:

<b>Hallazgo en el TCDM</b>		
<b>ITB</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Límite-Patológico</b>	48 (6.42%)	70 (9.36%)
<b>No Patológico</b>	238 (31.82%)	392 (52.40%)

**Tabla 40.** Relación entre ITB y TCMD en el total de la muestra. Se aporta n (%).

La asociación de estas dos pruebas dio los siguientes resultados:

- El 16.8% de los sujetos con algún tipo de observación en el TCMD tenían un ITB límite-patológico.
- El 84.8% de los sujetos sin hallazgo en el TCMD tenían un ITB no patológico.
- El 40.7% de los sujetos con un ITB límite-patológico presentaron algún tipo de observación en el TCMD.
- El 62.2% de los sujetos con un ITB no patológico no presentaron ningún tipo de observación en el TCMD.
- El 38.2% de los sujetos presentaron algún tipo de observación en el TCMD.
- El 6.4% de los sujetos presentaron un ITB límite-patológico y algún tipo de observación en el TCMD.
- El 15.8% de los sujetos presentaron un ITB límite-patológico.

<b>Índices epidemiológicos</b>	<b>Valor</b>
<b>Sensibilidad</b>	16.8%
<b>Especificidad</b>	84.8%
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	40.7%
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	62.2%
<b>Prevalencia</b>	38.2%
<b>Tasa de detección</b>	6.4%
<b>Prevalencia de detección</b>	15.8%

**Tabla 41.** Índices epidemiológicos del ITB en la detección de pacientes con ateromatosis coronaria subclínica.

Al estratificar la muestra por grupos de RCV, se obtuvo que el grupo en el que la prueba del ITB tuvo una mayor S fue el grupo de RCV bajo, con un valor del 20%. Si hablamos de la E, el valor más alto se obtuvo en el grupo de RCV moderado, con un valor del 85.7%. El grupo con el Valor Predictivo Positivo (VPP) más alto fue el grupo de RCV alto-muy alto, con un valor del 50%. Y en el caso del Valor Predictivo Negativo (VPN), el grupo con el valor más alto fue el grupo de RCV bajo, con un valor del 88.6%. A continuación detallaremos los resultados obtenidos en cada grupo de RCV.

#### RCV bajo

ITB	Hallazgo en el TCMD	
	Sí	No
<b>Límite-Patológico</b>	2 (2.32%)	14 (16.28%)
<b>No Patológico</b>	8 (9.30%)	62 (72.10%)

**Tabla 42.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV bajo. Se aporta n (%).

Índices epidemiológicos	Valor
<b>Sensibilidad</b>	20%
<b>Especificidad</b>	81.6%
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	12.5%
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	88.6%
<b>Prevalencia</b>	11.6%
<b>Tasa de detección</b>	2.3%
<b>Prevalencia de detección</b>	18.6%

**Tabla 43.** Índices epidemiológicos del ITB en la detección de pacientes con ateromatosis coronaria subclínica en los sujetos de RCV bajo.

## RCV moderado

Hallazgo en el TCMD		
ITB	Sí	No
Límite-Patológico	42 (6.82%)	52 (8.44%)
No Patológico	210 (34.09%)	312 (50.65%)

**Tabla 44.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV moderado. Se aporta n (%).

Índices epidemiológicos	Valor
Sensibilidad	16.7%
Especificidad	85.7%
Valor Predictivo Positivo	44.7%
Valor Predictivo Negativo	59.8%
Prevalencia	40.9%
Tasa de detección	6.8%
Prevalencia de detección	15.3%

**Tabla 45.** Índices epidemiológicos del ITB en la detección de pacientes con ateromatosis coronaria subclínica en los sujetos de RCV moderado.

## RCV alto

Hallazgo en el TCMD		
ITB	Sí	No
Límite-Patológico	4 (8.70%)	4 (8.70%)
No Patológico	20 (43.47%)	18 (39.13%)

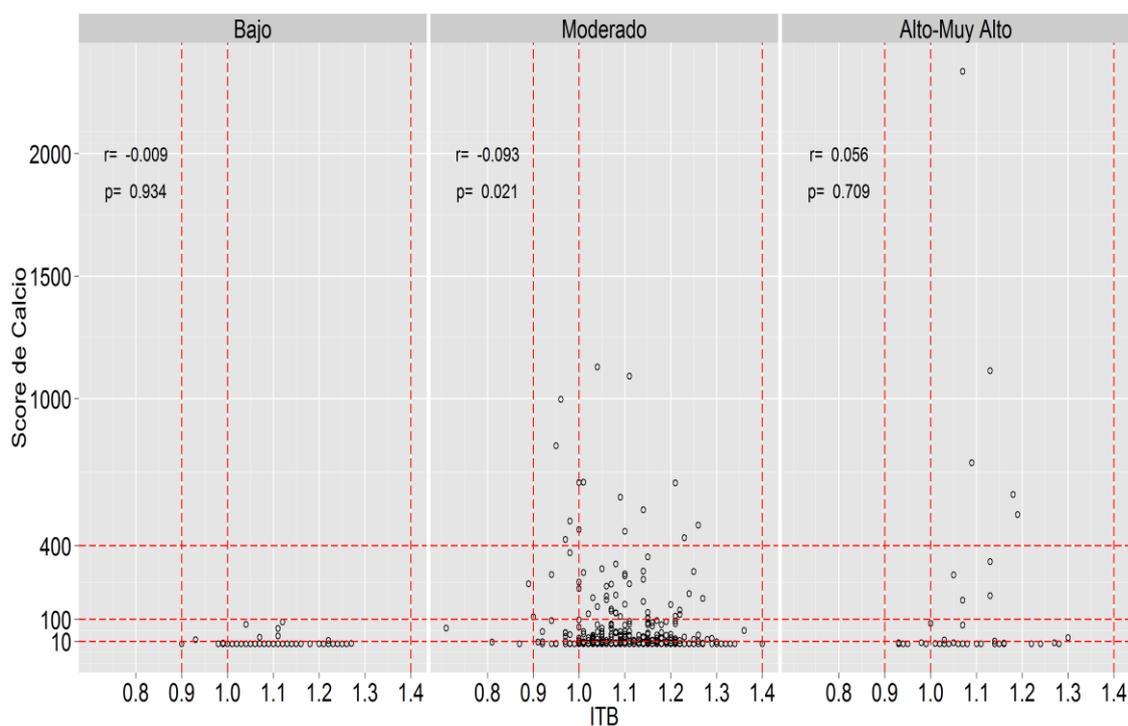
**Tabla 46.** Relación entre ITB y TCMD en los sujetos de RCV alto. Se aporta n (%).

Índices epidemiológicos	Valor
Sensibilidad	16.7%
Especificidad	81.8%
Valor Predictivo Positivo	50%
Valor Predictivo Negativo	47.4%
Prevalencia	52.2%
Tasa de detección	8.7%
Prevalencia de detección	17.4%

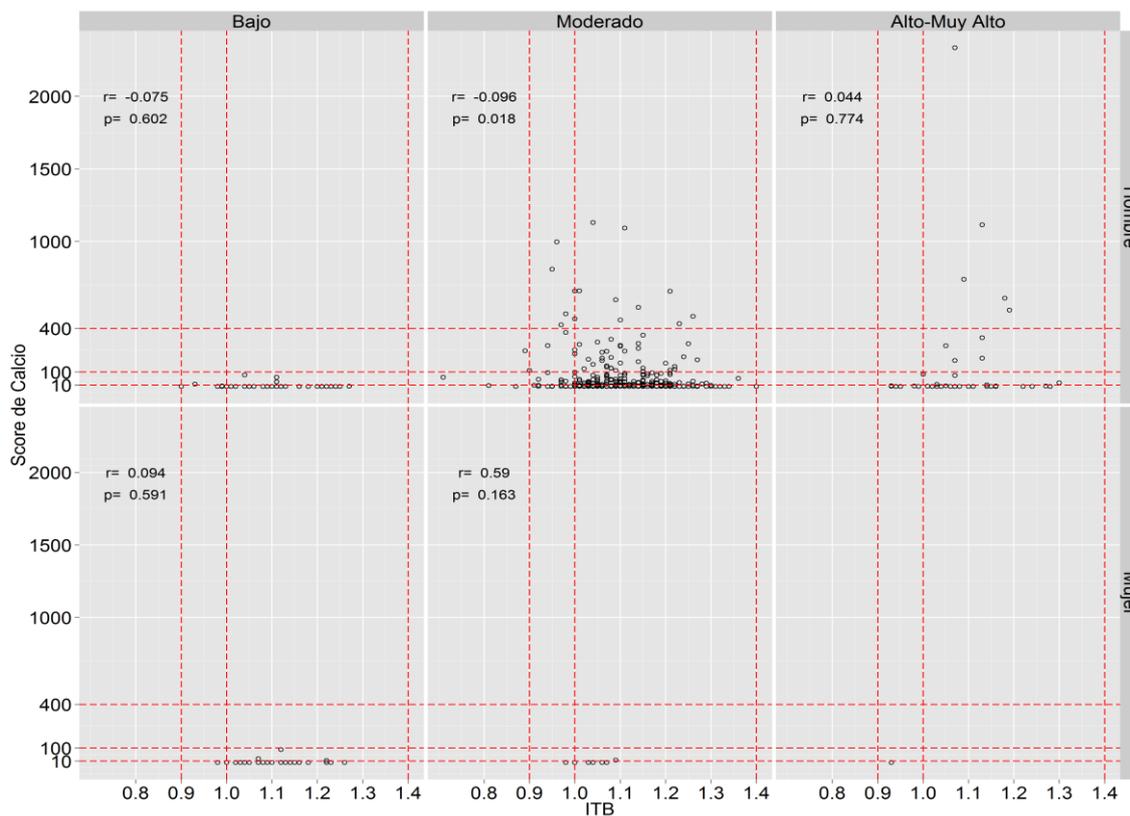
**Tabla 47.** Índices epidemiológicos del ITB en la detección de pacientes con ateromatosis coronaria subclínica en los sujetos de RCV alto.

#### 6.4.2. Relación entre Índice Tobillo Brazo y Score de Calcio Coronario por grupos de riesgo cardiovascular.

Estudiamos si había una relación directa entre la medición del ITB y la medición del SCC en los tres grupos de RCV. Analizamos las correlaciones entre ambas variables y observamos que no había correlación significativa en los grupos de RCV bajo y alto-muy alto. Sin embargo, en el grupo de RCV moderado sí que se observó una mínima correlación negativa significativa ( $r: -0.093$  con  $p$ -valor:  $0.021$ ). El resultado se podría interpretar de la siguiente manera: al disminuir el valor del ITB existe un discreto aumento del SCC.



Gráfica 39. Correlación entre ITB y SCC por grupos de RCV.

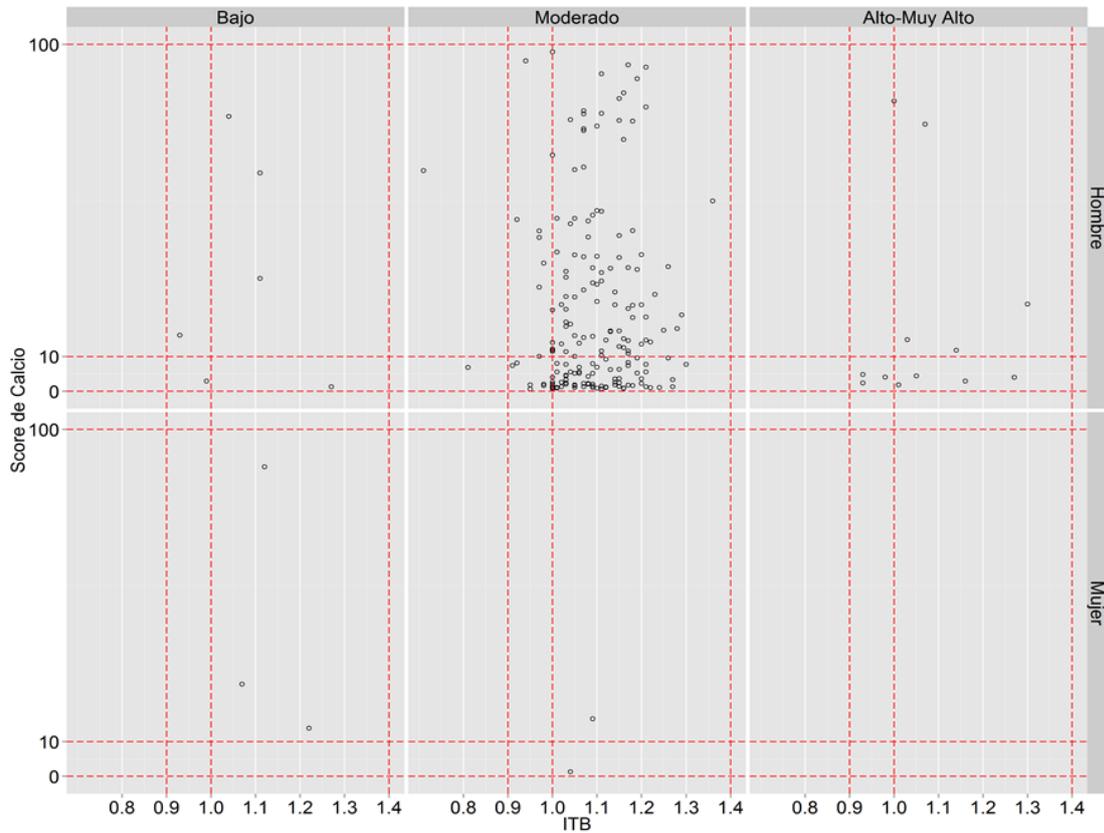


**Gráfica 40.** Correlación entre ITB y SCC por grupos de RCV y sexo.

Al categorizar los grupos de RCV por sexo, se observó que el único grupo en el que el coeficiente de correlación fue significativamente distinto de 0, era el de los hombres con un RCV moderado, aunque como ocurría en el total de la muestra, con un valor muy próximo a cero ( $r: -0.096$  con  $p$ -valor: 0.018).

Al analizar los valores del SCC distintos de 0, con valores comprendidos entre 1-100 UA, observamos que representaban el 12.03% y 15.64%, respectivamente de la muestra. No se encontró a ningún sujeto con ITB patológico en los grupos de RCV bajo y alto-muy alto. Solo 6 sujetos (0.80%) tenían un ITB límite, 2 de ellos con un  $SCC > 10$  UA. En el grupo de RCV moderado, las 2 únicas mujeres que hallamos, tenían un ITB normal, una de ellas con un  $SCC > 10$  UA. En el grupo de los hombres, la mayor parte presentaron cifras de ITB normales. Solo 2 sujetos tenían un ITB patológico, uno de

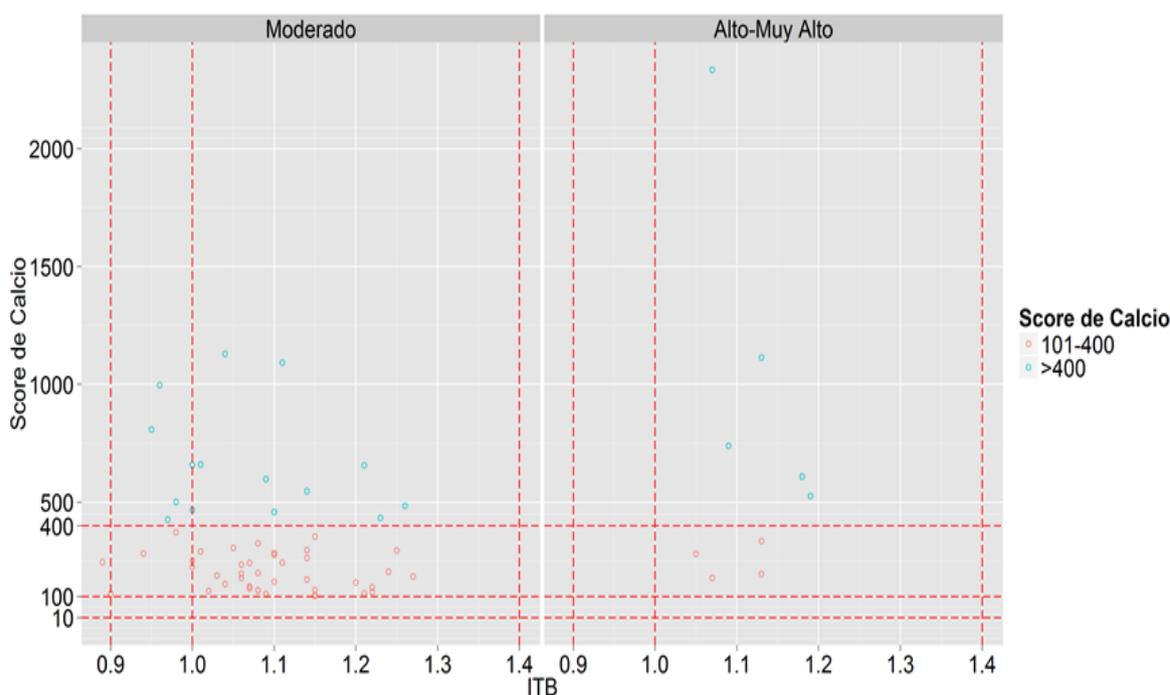
ellos con un SCC superior a 10 UA. A si mismo, 33 sujetos presentaron un ITB límite, pero solo 16 sujetos (2.13%) tenían un SCC>10 UA.



**Gráfica 41.** Correlación entre ITB y SCC por grupos de RCV y sexo. Valores de SCC=1-100 UA.

Al analizar los valores del SCC >100 UA, valores considerados como evidencia moderada (SCC=101-400 UA) y alta (SCC >400 UA) de lesión aterosclerótica calcificada, observamos que no había mujeres ni sujetos de RCV bajo con SCC >100 UA. Los individuos con evidencia moderada-alta representaron un 5.88% y 2.67% respectivamente del total de la muestra. Dentro del grupo de RCV moderado, 52 sujetos (81.25%) tenían un ITB normal. Los individuos con un ITB patológico, 2 (3.12%), presentaron un SCC más bajo (SCC=101-400 UA) que los individuos con un ITB límite, con un total de 10 sujetos (15.63%), 4 sujetos con un SCC=101-400 UA y 6

sujetos con un SCC >400. Dentro del grupo de RCV alto-muy alto, todos los sujetos se encontraron en rango de normalidad, con una proporción bastante similar en ambos grupos de RCV e ITB proporcionalmente más alto en los sujetos con SCC más alto. Los individuos con valores extremos (SCC >1000 UA) se repartieron por igual en ambos grupos, con 2 individuos cada uno. El único paciente con SCC >2000 se localizó en el grupo de RCV alto-muy alto.



**Gráfica 42.** Correlación entre ITB y SCC por grupos de RCV. Valores de SCC >100 UA.

## 6.5. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: VARIABLES ANALÍTICAS.

Se realizó una selección de las variables analíticas con mayor potencial desde el punto de vista de la prevención cardiovascular. La selección se hizo de acuerdo a recomendaciones internacionales. Las variables elegidas para el estudio fueron: hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva y microalbuminuria. En el caso de la

proteína C reactiva y la microalbuminuria no se pudo analizar el total de la muestra, perdiendo 33 (4.41%) y 74 sujetos (9.89%), respectivamente.

El análisis descriptivo de las variables se puede observar en las siguientes tablas.

#### Análisis de sangre

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
Hemoglobina glicosilada	748	4.5	5.3	5.5	5.5	5.6	11.2	0.5	0.3
Proteína C Reactiva	715	0.0	0.1	0.2	0.3	0.3	3.6	0.3	0.2

**Tabla 48.** Descriptivo de las variables analíticas en sangre.

#### Análisis de orina

Variable	n	Mínimo	q1	Mediana	Media	q3	Máximo	de	RIQ
Microalbuminuria	674	2.0	3.6	5.6	9.9	9.0	287.0	20.0	5.4

**Tabla 49.** Descriptivo de las variables analíticas en orina.

### 6.5.1. Variables analíticas y riesgo cardiovascular.

Se analizó la relación existente entre las variables analíticas y el RCV de los sujetos, para valorar si existían variaciones al aumentar el RCV de los individuos.

#### Hemoglobina glicosilada

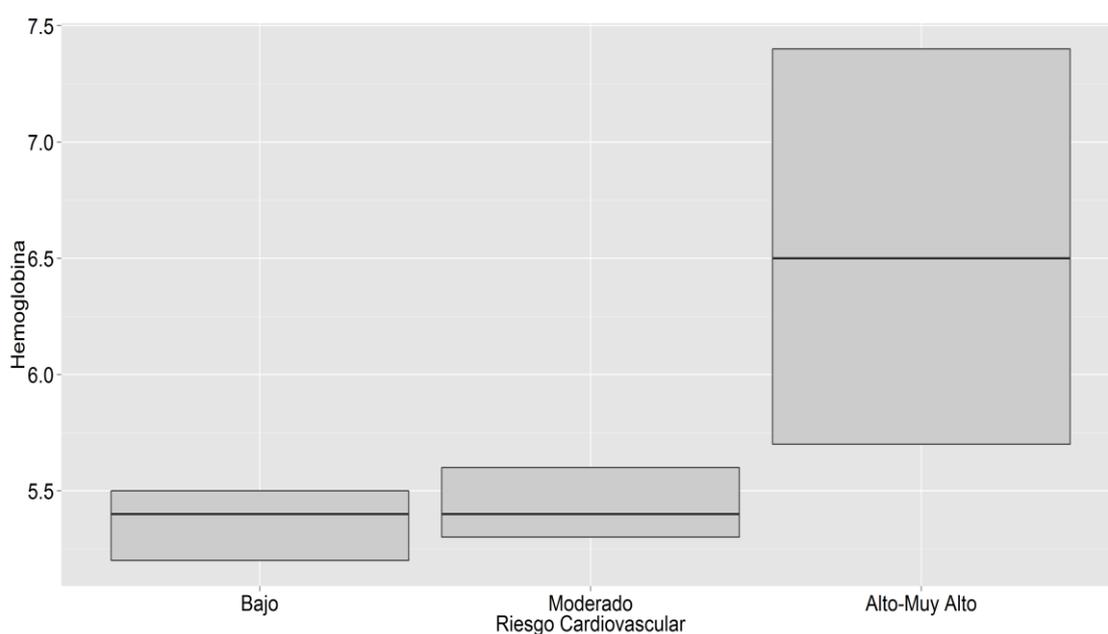
Variable	Niveles	Mínimo	Mediana	Media	Máximo	de
Hemoglobina glicosilada	Bajo	4.80	5.40	5.37	6.00	0.235
	Moderado	4.50	5.40	5.46	6.40	0.280
	Alto-Muy Alto	5.10	6.50	6.75	11.20	1.299
<b>p&lt;0.001</b>	Total	4.50	5.50	5.53	11.20	0.520

**Tabla 50.** Relación entre hemoglobina glicosilada y grupos de RCV.

La hemoglobina glicosilada mostró diferencias significativas en su distribución por grupos de RCV (p-valor: <0.0001). Los sujetos con RCV bajo presentaron una media de 5.37 con una mediana de 5.40 y una desviación típica de 0.235.

Por otro lado, los sujetos con RCV moderado aumentaron ligeramente su media, 5.46, manteniendo una mediana similar a los de RCV bajo. Su desviación típica fue de 0.280.

Los sujetos con RCV alto-muy alto aumentaron su media hasta 6.75 y su mediana hasta 6.50. Estos sujetos fueron los que presentaron una mayor variabilidad, con una desviación típica de 1.299.



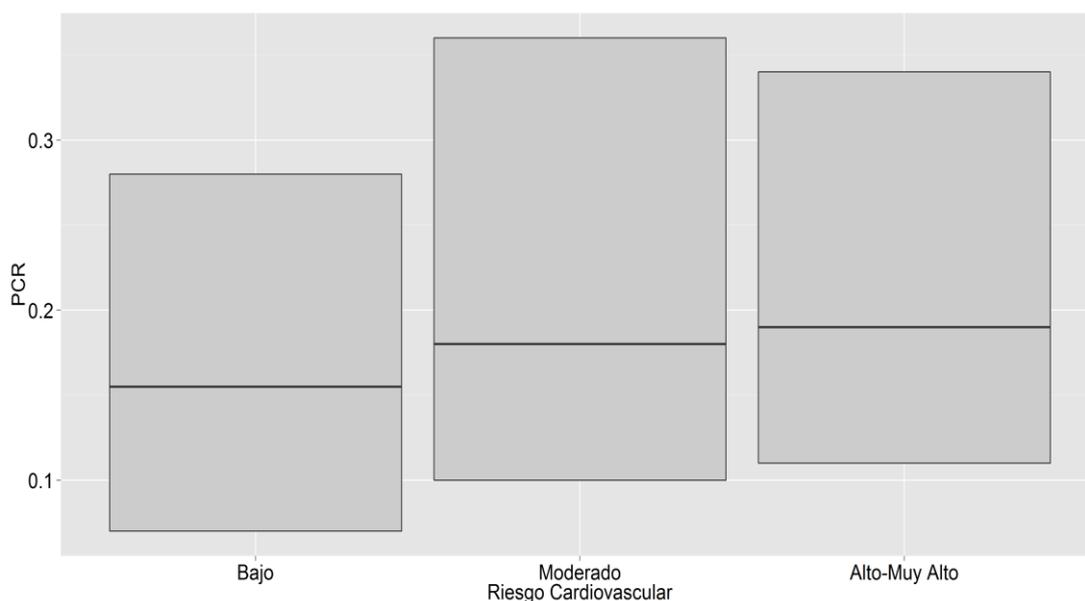
**Gráfica 43.** Medianas y RIQ de hemoglobina glicosilada en los diferentes grupos RCV.

### Proteína C Reactiva

Variable	Niveles	Mínimo	Mediana	Media	Máximo	de
<b>Proteína C Reactiva</b>	Bajo	0.02	0.15	0.20	1.18	0.192
	Moderado	0.02	0.18	0.27	2.37	0.267
	Alto-Muy Alto	0.03	0.19	0.34	3.60	0.563
<b>p=0.06</b>	Total	0.02	0.18	0.27	3.60	0.289

**Tabla 51.** Relación entre PCR y grupos de RCV.

El resultado de la PCR habría que interpretarlo con cautela, ya que marginalmente sí que se observa una relación de dependencia estadística entre PCR y RCV (p-valor: 0.05-0.1). Observamos un aumento de sus valores al aumentar el RCV, pero las diferencias son tan pequeñas que desde el punto de vista estadístico no resultan significativas (p-valor: 0.06).



**Gráfica 44.** Medianas y RIQ de PCR en los diferentes grupos de RCV.

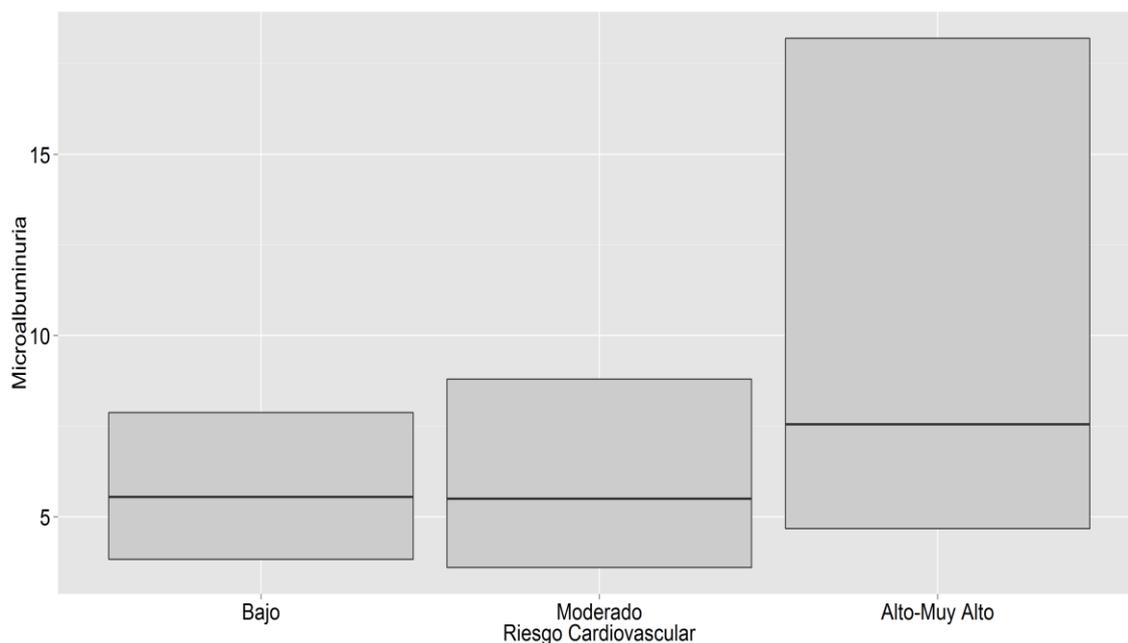
#### Microalbuminuria en orina

Variable	Niveles	Mínimo	Mediana	Media	Máximo	de
<b>Microalbuminuria</b>	Bajo	2.00	5.50	7.60	71.70	8.80
	Moderado	2.00	5.50	9.50	287.00	20.00
	Alto-Muy Alto	2.10	7.50	19.40	136.00	30.60
<b>p=0.03</b>	Total	2.00	5.60	9.90	287.00	20.00

**Tabla 52.** Relación entre microalbuminuria y grupos de RCV.

La microalbuminuria mostró diferencias estadísticamente significativas (p-valor: 0.03), datos esperables, ya que se trata de uno de los parámetros empleados en la

estratificación del RCV. La microalbuminuria se asoció en nuestro estudio a la presencia de HTA (p-valor: 0.00021) y DM (p-valor: 0.02).

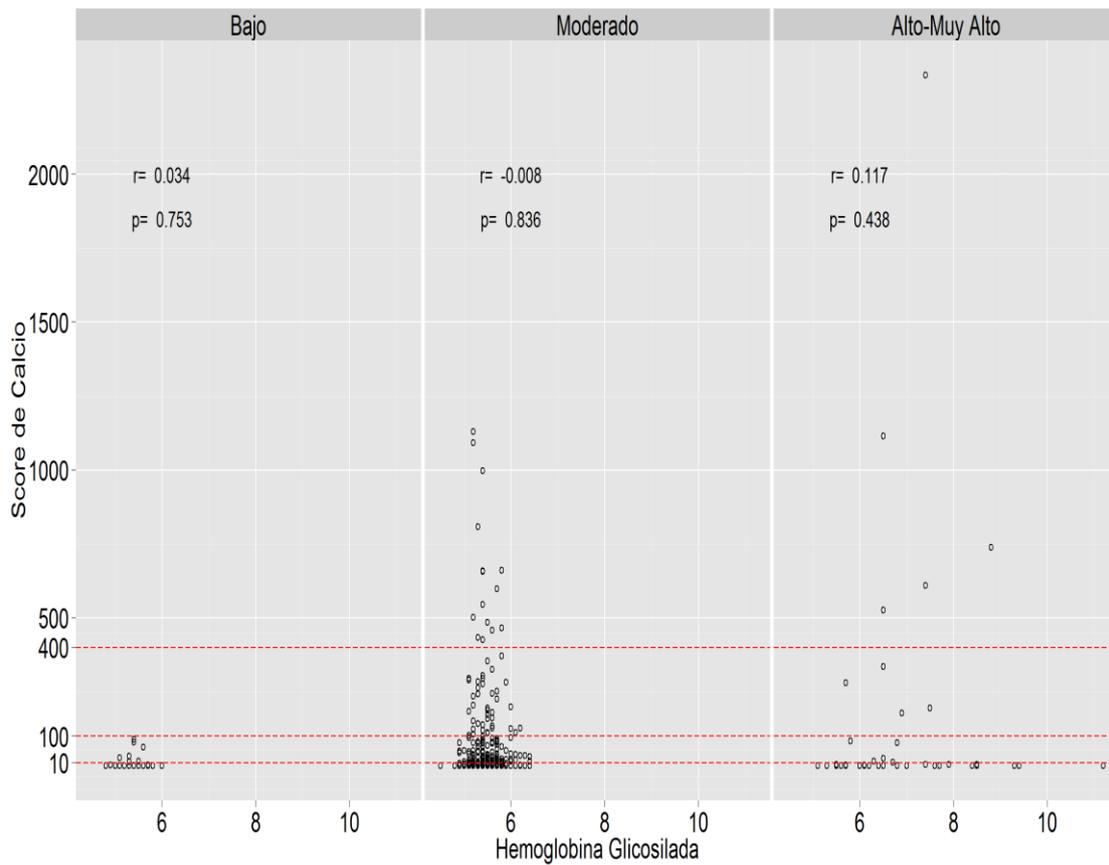


**Gráfica 45.** Medianas y RIQ de microalbuminuria en los diferentes grupos de RCV.

### **6.5.2. Relación entre variables analíticas y Score de Calcio Coronario por grupos de riesgo cardiovascular.**

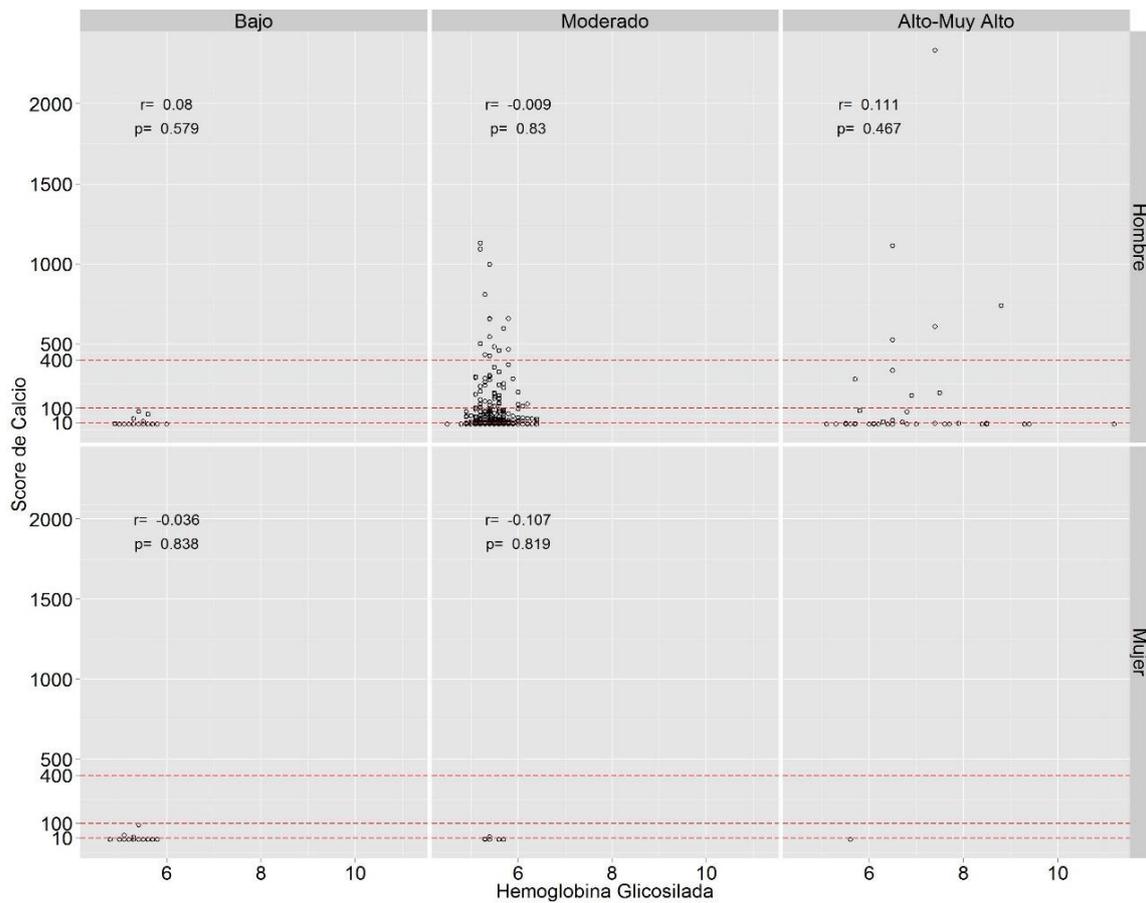
Al relacionar las variables analíticas con el SCC en los diferentes grupos de RCV se obtuvieron los siguientes resultados.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el SCC en ninguno de los tres grupos de RCV (p-valor: >0.05).



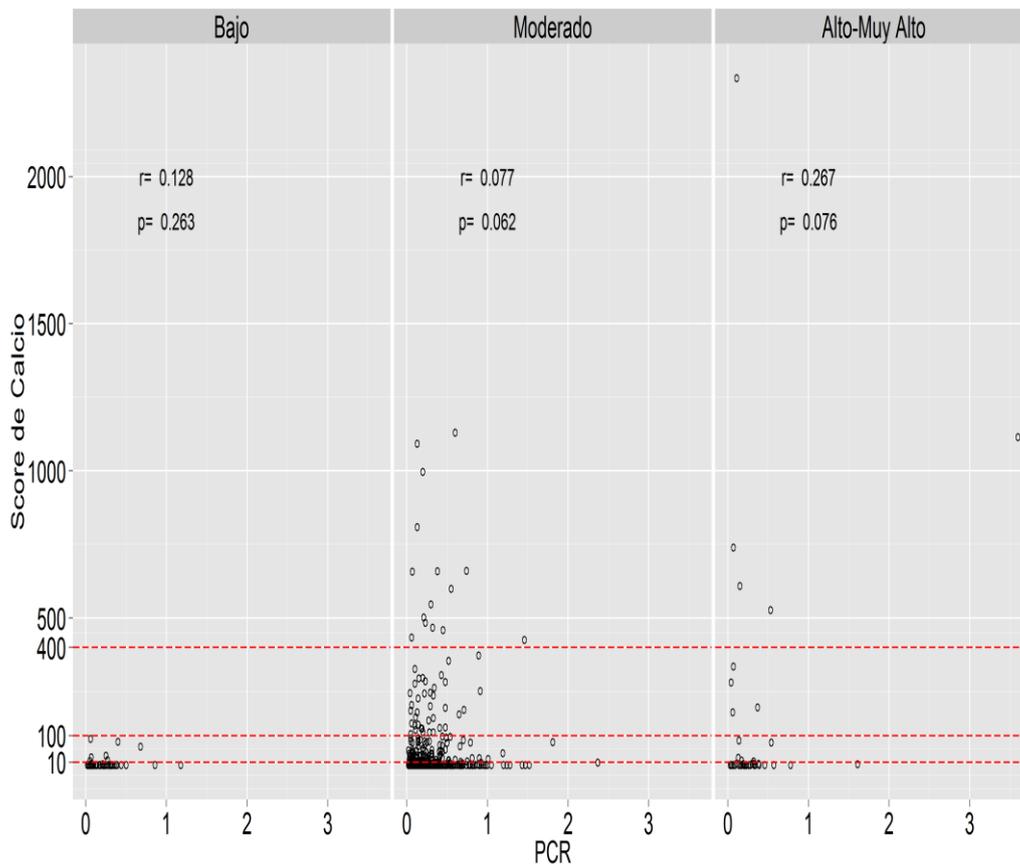
**Gráfica 46.** Correlación entre hemoglobina glicosilada y SCC por grupos de RCV.

Al analizar los resultados por sexos tampoco se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada y el SCC. Aunque sí podemos ver a modo descriptivo como en el grupo de los hombres la variabilidad del SCC fue mucho mayor en los grupos de RCV moderado y alto-muy alto. También se observó que los hombres con RCV alto-muy alto tenían una variabilidad de hemoglobina glicosilada bastante más alta que los sujetos con riesgo CV bajo y moderado.



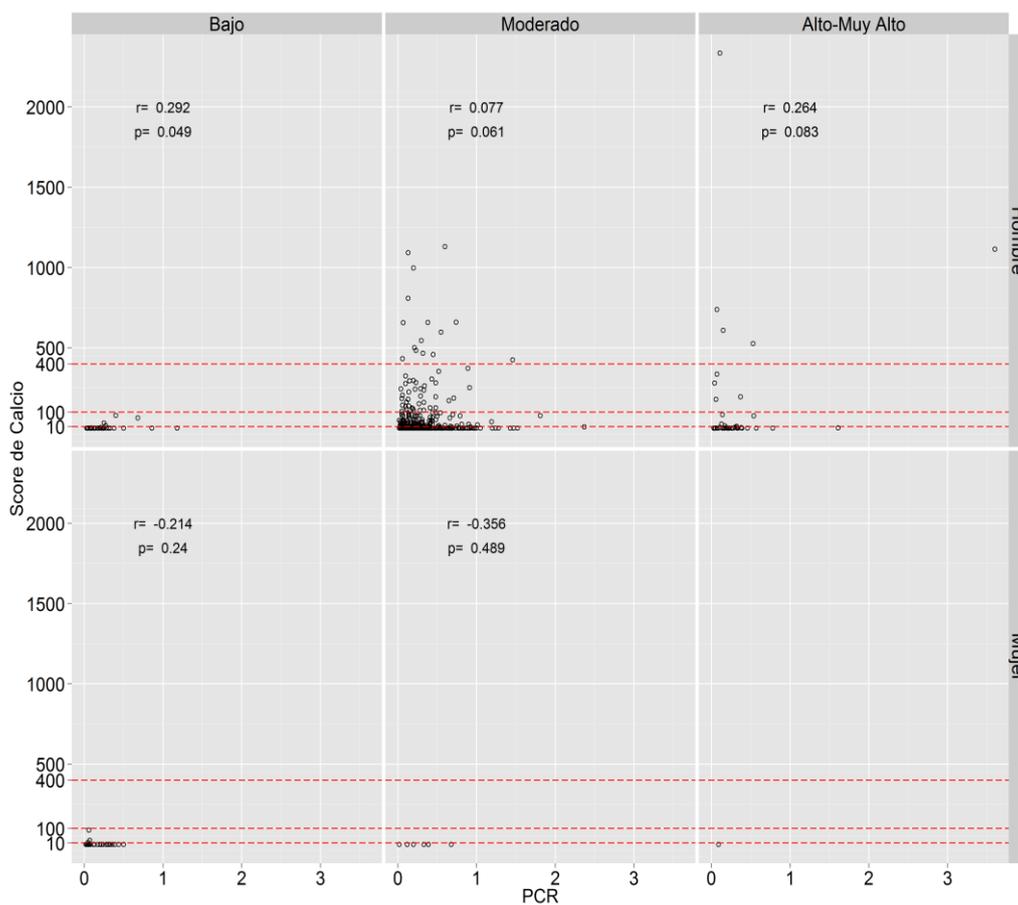
**Gráfica 47.** Correlación entre hemoglobina glicosilada y SCC por grupos de RCV y sexo.

Observamos que había una correlación positiva marginal entre los valores de PCR y el SCC en los sujetos de RCV moderado y alto-muy alto (p-valor: 0.06 y p-valor: 0.07, respectivamente). Lo que significa que habría una cierta tendencia a valores más altos en el SCC cuando aumentan los valores de PCR.



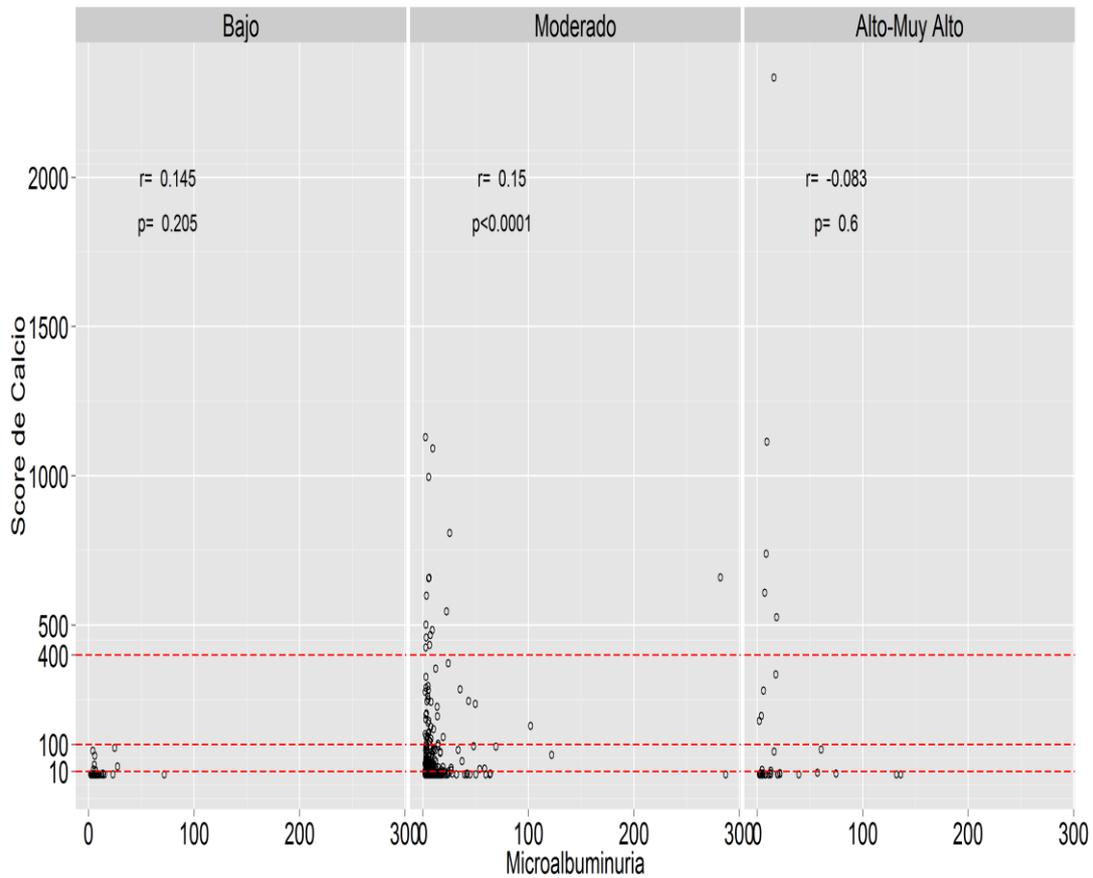
**Gráfica 48.** Correlación entre PCR y SCC por grupos de RCV.

Al estratificar por sexos observamos que en los sujetos del sexo masculino había una correlación positiva estadísticamente significativa en el grupo de RCV bajo (p-valor: 0.049) y marginalmente en los grupos de RCV moderado y alto-muy alto (p-valor: 0.061 y p-valor: 0.083, respectivamente). Sin embargo en las mujeres no se encontró dicha correlación. Estos resultados habría que interpretarlos con cautela dado el escaso número de mujeres en la muestra.



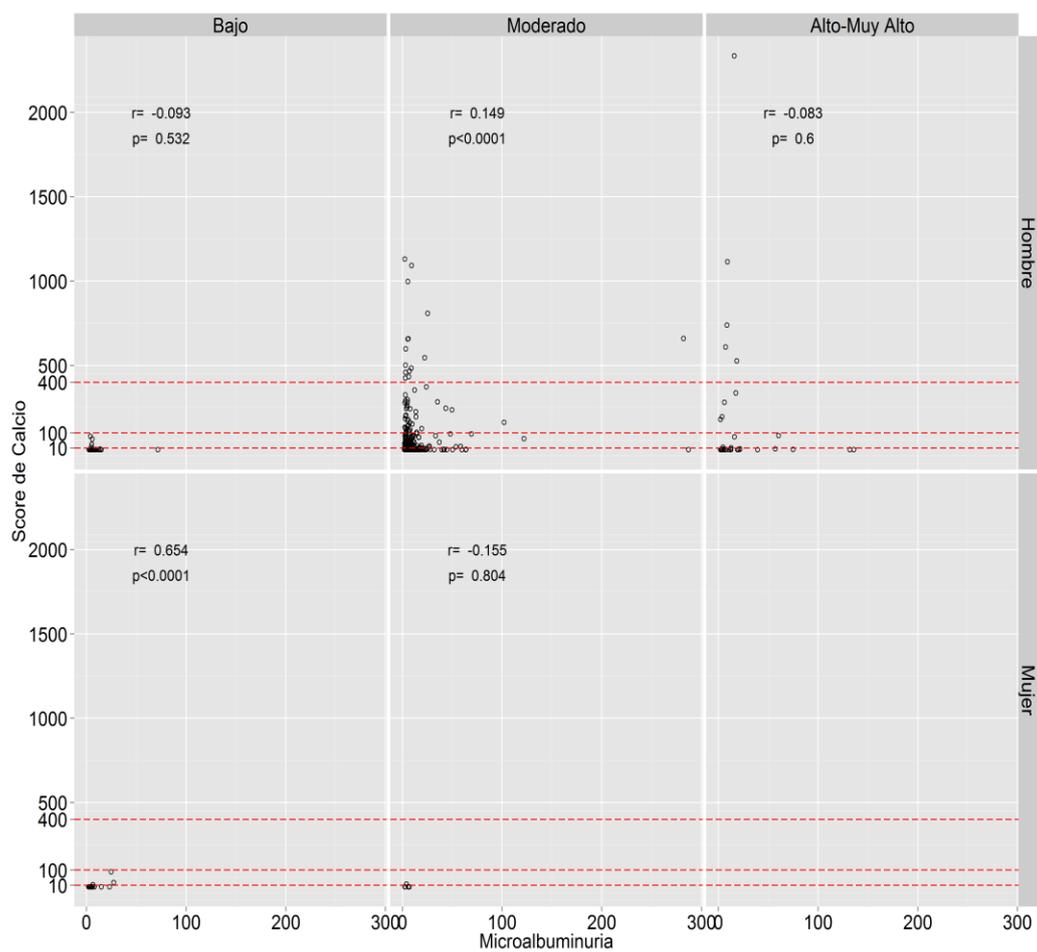
**Gráfica 49.** Correlación entre PCR y SCC por grupos de RCV y sexo.

Observamos que había una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de microalbuminuria y el SCC en los sujetos de RCV moderado (p-valor: <0.0001). Se podría decir que al aumentar los valores de microalbuminuria también aumentaban los valores del SCC. En el caso de los sujetos con RCV bajo y alto-muy alto no se observó esa tendencia, presentando una correlación no significativa (p-valor: 0.2 y p-valor: 0.6, respectivamente).



**Gráfica 50.** Correlación entre microalbuminuria y SCC por grupos de RCV.

Al estratificar por sexos, vimos que el patrón observado en el total de la muestra se mantenía en los sujetos de sexo masculino, existiendo una correlación estadísticamente significativa en los pacientes con RCV moderado (p-valor: <0.0001) y una correlación estadísticamente no significativa en los sujetos con RCV bajo y alto-muy alto. En las mujeres, objetivamos una correlación positiva estadísticamente significativa en los sujetos de RCV bajo (p-valor: <0.0001), aunque este resultado habría que tomarlo con cautela debido al escaso número de mujeres que aparecen en el estudio.



**Gráfica 51.** Correlación entre microalbuminuria y SCC por grupos de RCV y sexo.

# DISCUSIÓN



## **7. DISCUSIÓN.**

### **7.1. DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS.**

La muestra presentó una gran asimetría respecto a su distribución por sexos, con un ratio hombre/mujer de 16:1. La cohorte fue extraída de un grupo de trabajadores pertenecientes a una planta de montaje de automóviles, por lo que las diferencias encontradas podrían ser un reflejo de la distribución por sexos en este puesto de trabajo. El método de selección de la muestra también pudo influir en estas diferencias, al tratarse de una cohorte de voluntarios no aleatorizada. La exposición a radiación ionizante podría ser una tercera explicación a estas diferencias.

Con respecto a la edad, la distribución de la muestra fue menos amplia de la esperada, con una media de 51.3 años (IC 95%: 51.07-51.58), una edad mínima de 43 años y una edad máxima de 60 años.

La participación fue escasa en las edades más extremas en ambos sexos. Este fenómeno podría explicarse por la falsa sensación de seguridad en los pacientes más jóvenes, los cuales, en general, verían lejana la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular y no encontrarían un beneficio claro en el estudio.

Así mismo, el hecho de que existiera un mínimo de 3 años para empezar a obtener los primeros resultados del estudio pudo desmotivar a los sujetos más mayores, los cuales se encontrarían próximos a la jubilación.

## **7.2. HÁBITOS DE VIDA.**

### **7.2.1. Tabaco.**

La prevalencia en el consumo de tabaco fue alta (36.63%) si se compara con la media española (27%) según la Encuesta Nacional de Salud de España de 2011 o la media de otros países como Estados Unidos (17.8%) según la *National Health Interview Survey* de 2013.

Sin embargo, al comparar estos datos por grupos de edad y puesto de trabajo, el porcentaje fue muy similar a los datos nacionales, ya que la tasa de fumadores es alta dentro de los trabajadores manuales cualificados y no cualificados (33.7-36.2%).

La proporción de fumadores fue mayor en el sexo femenino (55.8%), pero este hecho habría que valorarlo con cautela dado el escaso número de mujeres en el estudio. Aunque existe un incremento del tabaquismo en la mujer joven, el consumo en general es mayor en el hombre tanto a nivel nacional (27.9% Vs. 20.2%) como internacional (20.3% Vs. 15%). La prevalencia de tabaquismo en el hombre fue bastante similar por grupos de edad a la población española (35.5% Vs. 32.8-34.3%), mientras que en el caso de la mujer fue el doble o el triple a la esperada (55.8% Vs. 28.3-15.4%).

La media en el consumo de tabaco fue de 13 cigarrillos/día (IC 95%: 11.86-14.28), con una tasa superior en los sujetos más jóvenes ( $\leq 50$  años). En el varón predominaba el consumo de 1 paquete/día, seguido de aquellos que fumaban menos de 10 cigarrillos/día, distribución diferente a la población española, donde el consumo de cigarrillos siempre es ascendente. En la mujer joven predominaba el consumo de más de 1 paquete/día, mientras que la media en mujeres mayores de 50 años no llegaba a los 10 cigarrillos/día.

A nivel nacional, predomina el consumo de menos de 1 paquete/día, con porcentajes similares entre las mujeres que fuman medio paquete y las que fuman menos de un paquete al día (Encuesta Nacional de Salud de España 2011).

La tasa de exfumadores fue alta, con un porcentaje mayor en el grupo de los hombres (41.4% Vs. 18.6%). En España, la tasa de exfumadores en este grupo de edad fue del 26.8% y 12.7%, respectivamente (Encuesta Nacional de Salud de España 2011).

Esto podría indicar un cierto cambio de tendencia, sobre todo en el varón, donde se observa un mayor descenso en el consumo de tabaco, tal y como refiere Córdoba en uno de sus artículos publicado en 2015, donde se confirma un descenso en la tasa de fumadores del 1% anual en el varón y del 0.5% en la mujer desde 2006 (Córdoba, 2015).

La introducción de la nueva ley antitabaco (Ley 42/2010, de 30 de diciembre), pudo tener una influencia aunque sería escasa, ya que la recogida de los datos coincidió con la implantación de la ley y la media de años sin fumar dentro del grupo de los exfumadores fue de 14 años.

### **7.2.2. Alcohol.**

En España, se considera que aproximadamente un 7.4% de la población tiene un consumo de alcohol de riesgo y un 0.3% de este porcentaje se podría clasificar como dependiente al alcohol (Córdoba, 2012). Este consumo de alcohol se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad por accidentes (domésticos, laborales, tráfico, etc.) y patologías asociadas a su ingesta (muerte súbita, cáncer, etc.), que podrían generar bajas laborales por enfermedad (Plan Nacional sobre Drogas. Informe sobre alcohol. Febrero de 2007).

Aunque el consumo moderado de alcohol (<10gramos/día) se asocia con una cierta disminución de la mortalidad (17% en hombres y 18% en mujeres), esta asociación es

débil y no está muy clara en los estudios presentes en la bibliografía. Por el contrario, un consumo abusivo de alcohol (>40 gramos/día en el varón, >20 gramos/día en la mujer) aumenta claramente el riesgo de muerte.

Esto se describe en un metaanálisis de Jayasekara y colaboradores, en el que analizaron 9 estudios de cohortes publicados entre los años 1991-2010, llegando a la conclusión de que el RR de muerte asociado al alcohol es de 0.9 para los sujetos que consumen 1-29 gramos/día, de 1.19 para los que consumen 30-59 gramos/día y de 1.52 en aquellos sujetos que consumen >60 gramos/día (Jayasekara, 2014).

En nuestra muestra el consumo de alcohol fue bastante moderado en el varón, con una media de 21.03 gramos/día (IC 95%: 19.52-22.54). Un 59,29% consumían menos de 20 gramos/día y un 75% del total consumían como máximo 31.4 gramos/día. Sin embargo, en el 25% restante se detectaron consumos de riesgo, concretamente en el 13.47% de los sujetos, principalmente hombres menores de 50 años (54.73%). Este dato podría ser importante ya que la prevalencia de consumo abusivo de alcohol sería el doble de la esperada. La media en el consumo de alcohol fue mayor en los hombres mayores de 50 años, 23.77 gramos/día (IC 95%: 20.88-26.67), que en los hombres menores de 50 años, 19.58 gramos/día (IC 95%: 17.86-21.24), aunque la proporción de bebedores fue menor. El consumo de alcohol en las mujeres fue mínimo, con una media de 6.55 gramos/día (IC 95%: 4.16-8.94). La ingesta fue mayor en mujeres menores de 50 años con 7.36 gramos/día (IC 95%: 4.29-10.44), que en mujeres mayores de 50 años con un consumo de 4.19 gramos/día (IC 95%: 1.14-7.23). En cuanto al consumo de riesgo, sólo se observaron 2 mujeres (12.5%) menores de 50 años que consumieran >20 gramos/día de alcohol.

### **7.3. ANTECEDENTES CLÍNICOS PERSONALES.**

#### **7.3.1. Hipertensión arterial.**

La prevalencia de HTA en los países europeos es francamente superior (41%) a la de otros países occidentales como Estados Unidos y Canadá (28%).

Posiblemente esta diferencia, como apunta Wolf-Maier y colaboradores, se deba a factores de tipo ambiental y terapéutico (Wolf-Maier, 2003). España, pese a ser considerado un país mediterráneo, tampoco escapa a este problema de salud pública. La prevalencia general es de aproximadamente un 35% en la población adulta, con un 43% de hipertensos en población madura (35-65 años) y un 56% en población anciana (>60 años). Tal y como recoge Banegas en un artículo de revisión publicado en 2002, afectando a un total de 10 millones de individuos en nuestro país (Banegas, 2002).

En nuestro caso los resultados fueron discretamente superiores a la prevalencia general en población adulta, con un 36.9%, pero algo inferiores si se comparan con su grupo etario. El predominio fue claramente masculino, con un 38% de pacientes hipertensos frente al 18.6% de las mujeres. Si nos fijamos en las cifras de presión arterial media, una quinta parte de los sujetos se clasificaron como hipertensos grado 1 (21.52%) y un 5% fueron hipertensos grado 2, cifras inferiores a la media española, aunque manteniendo cierta proporción con ellas. La mayor diferencia se encontró en los hipertensos grado 3, donde su porcentaje fue mínimo (0.8%), muy por debajo del 4% esperado (Banegas, 2002).

Pese a los “relativos” buenos resultados, no debemos olvidar que la HTA es solo el pico del iceberg de un problema sanitario mayor. Los individuos con niveles de presión arterial normal-alta (TAS 130-139 mm Hg y/o TAD 85-89 mm Hg), que muchas veces no se tienen en cuenta, presentan un RCV mayor que los sujetos con una presión arterial normal u óptima, como publicaron Vasan y colaboradores en un artículo de 2001, en el

que analizaron 6.859 sujetos sanos, libres de hipertensión y enfermedades cardiovasculares, pertenecientes al estudio *Framingham Heart Study*.

En este estudio se objetivó un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares si se comparaban sujetos con presión arterial normal-óptima e individuos con presión arterial normal-alta, con una HR de 2.5 en la mujer y 1.6 en el hombre, a los 10 años de seguimiento (Vasan, 2001).

En España, un 17% de los sujetos entre 35-65 años están incluidos dentro de este grupo según Banegas.

En nuestra muestra, la cifra fue superior (23.8%), lo que supone un problema a tener en cuenta, ya que aproximadamente el 20% de las muertes atribuibles a la presión arterial se encuentran en estas cifras tensionales según este autor (Banegas, 1999).

### **7.3.2. Diabetes Mellitus.**

La prevalencia de diabetes a nivel mundial es del 8.3%, según la *International Diabetes Federation (IDF)*, con una estimación para el año 2030 del 9.9% (IDF, 2011). En España, la tendencia también es ascendente desde 1993 si observamos las Encuestas Nacionales de Salud (ENSE). Esta tendencia se atribuye a diversos factores, como el envejecimiento de la población, los cambios en los hábitos de vida y una mayor obesidad. El 85-95% de los casos son, por tanto, DM tipo 2. Los cambios en los criterios diagnósticos provocaron un aumento en el diagnóstico entre los años 1997-2001 y la detección a través de un seguimiento estructurado en Atención Primaria también ha jugado un papel en este aumento.

Según el último estudio epidemiológico realizado en España (di@bet.es) que analizó 5.072 pacientes pertenecientes a 100 centros de salud elegidos al azar, la prevalencia de DM en mayores de 18 años fue del 13.8%, la Glucemia Basal Alterada (GBA) del 3.4%

y la Tolerancia Basal Alterada (TAG) del 9.2%, con una prevalencia mayor en el hombre en todas las categorías (Soriguer, 2011).

En nuestra muestra, la prevalencia fue del 5.08%, todos ellos varones. Estos hallazgos podrían tener dos posibles explicaciones. La primera, la distribución etaria de la muestra, ya que sabemos que la prevalencia aumenta drásticamente a partir de los 55 años, pasando del 4.2% a un 11.5% (Encuesta Europea de Salud en España 2009), y en nuestro trabajo tan solo un 25% de la muestra se encontraba por encima de esta edad. La segunda, el escaso número de mujeres presentes en el estudio.

### **7.3.3. Obesidad.**

La prevalencia de obesidad en España ocupa un puesto intermedio dentro de los países occidentales. Es superior a países del norte y centro de Europa (Dinamarca, Suecia, Francia, etc.) e inferior a otros como EEUU, Canadá o Reino Unido. Se trata de un problema de salud de primer orden que ha ido aumentando en los últimos 25 años de forma inexorable en nuestro país.

El estudio DECRE estimó un aumento de la obesidad en España del 34.5% de 1992 a 2006 (Rubio, 2006). Por otro lado, Camara analizó las encuestas nacionales de salud realizadas en España entre 1987 y 2006, para evaluar la prevalencia y evolución del sobrepeso y la obesidad en nuestro país. Observó que el aumento en el peso medio fue mayor en el hombre durante estos años, con un incremento del 8.2% frente al 2.8% en la mujer (Camara, 2010).

Según el estudio DORICA, estudio epidemiológico transversal que incluye muestras aleatorias representativas de la población de 9 comunidades autónomas, la prevalencia en población adulta (25-64 años) es del 15.5% con una prevalencia más elevada en mujeres (17.5%) que en hombres (13.2%). Estas cifras aumentan con la edad, sobre

todo a partir de los 55-60 años, con un 21.58% en los varones y un 33.9% en las mujeres (Aranceta, 2005).

En nuestro estudio la prevalencia fue alta (25%) y la distribución inversa. Fue alta en el varón (25.6%) y discretamente inferior a la esperada en el caso de la mujer (14.3%), lo que se puede interpretar como un signo de este cambio de tendencia entre hombres y mujeres, aunque los datos deben ser interpretados con prudencia, dado el escaso número de mujeres presente en la muestra. El porcentaje de sujetos con obesidad tipo I fue alto, como ocurre a nivel nacional, pero se encontró un porcentaje más alto de obesos tipo II en ambos sexos, 3.3% en hombres y 4.8% en mujeres, si se compara con el 0.79% en hombres y 3.1% en mujeres, esperado.

Si hablamos de sobrepeso podemos decir que el porcentaje fue muy elevado, un 53.76% del total de la muestra, lejos del 39% esperado en la población adulta (25-60 años). Concretamente fue un 10% superior en ambos sexos, 55.7% Vs. 45% en el varón y 21.4% Vs. 32% en la mujer, si se compara con los resultados del estudio DORICA (Aranceta, 2003).

Este aumento de obesidad y el sobrepeso se ha asociado a cambios en el estilo de vida (mayor sedentarismo, menor consumo de frutas y verduras, mayor consumo de grasas y alcohol, etc.), y como sugieren Aranceta y colaboradores, a otros factores como el nivel de estudios y el estatus socio-económico, siendo más prevalente en aquellos estratos de la sociedad con niveles educativos más básicos y un nivel socio-económico más bajo, perfil similar al de nuestra muestra.

Con respecto a la obesidad central, Schroder y colaboradores analizaron una cohorte de 2.383 hombres y 2.525 mujeres de 25-74 años durante 5 años de seguimiento, observando un aumento de la prevalencia en los últimos años a expensas fundamentalmente del sexo masculino (Schroder, 2007).

En nuestro caso, la prevalencia fue alta afectando a un tercio de la muestra (31.82%), aunque no se encontraron diferencias significativas por sexo (p-valor: 0.47), con un 32.8% en los hombres y un 26.2% en las mujeres. Este hallazgo debería ser interpretado con prudencia y valorar su evolución a lo largo del tiempo, por si se hubiese un cambio de tendencia al respecto.

Tanto la obesidad como la obesidad central se han asociado a un aumento del resto de factores de riesgo (HTA, diabetes, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL-colesterol, etc.) y podrían explicar esta alta comorbilidad.

#### **7.3.4. Dislipemia.**

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población general española depende del punto de corte empleado para su definición, colesterol total >200 mg/dl (5.2 mmol/L) ó >190 mg/dl (4.9 mmol/L).

Así publicaciones como el estudio ERICE en el que se analizaron a un total de 19.729 sujetos procedentes de 8 estudios epidemiológicos (Gabriel, 2008), o trabajos como el realizado por Sánchez-Chaparro y colaboradores sobre una cohorte de 216.914 trabajadores, arrojan prevalencias del 40-60% (Sanchez-Chaparro, 2006), mientras que otros, como el estudio DARIOS, realizado sobre 28.887 sujetos procedentes de 11 estudios de cohortes, muestran prevalencias del 80% (Grau, 2011).

En nuestro estudio se observó una prevalencia muy elevada de dislipemia (87.03%), con una tasa global de hipercolesterolemia del 81.01%, al emplear el punto de corte de las guías europeas (Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2007). La prevalencia de hipercolesterolemia fue del 82.7% en los hombres y del 74.4% en las mujeres, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellas (p-valor: 0.24), cifras similares al estudio realizado por Grau y colaboradores. Aunque, si nos

fijamos en cifras altas de colesterol total ( $\geq 250$  mg/dl), sí que encontramos diferencias con la población española, con cifras bajas en el varón (21.41% en la muestra frente al 32-49% en la población general) y cifras similares a la población general en el caso de la mujer, aunque en el margen más bajo (20.93% en la muestra frente al 19-55% en la población general).

La media de HDL-colesterol fue de 53.08 mg/dl (IC 95%: 52.23-53.93), cifras que podrían considerarse como “óptimas”, con tasas muy bajas de sujetos con HDL-colesterol bajo, sobre todo en la mujer. El porcentaje de varones con HDL-colesterol ( $< 40$  mg/dl) fue del 10.49%, aproximadamente la mitad del esperado (20%). Y el porcentaje de mujeres con HDL-colesterol ( $< 50$  mg/dl) fue del 6.97%, una cuarta parte de la cifra estimada a nivel nacional (28%).

El tratamiento con estatinas y el consejo médico, podrían estar detrás de este control parcial en las cifras de colesterol total y del buen resultado en las cifras de HDL-colesterol. Otros factores que han podido influir en los niveles de HDL-colesterol encontrados en la muestra, serían los factores de tipo dietético, como el tipo de grasas incluídas en la dieta, ya que algunos autores, como Campos y colaboradores asocian la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados con un aumento en los niveles de HDL-colesterol (Campos, 2013). El tabaco es otro factor en contra (Singh, 2007). El sexo (Alegría, 2005), la edad y la menopausía (Barrios, 2007) también, aunque el número analizado de mujeres fue pequeño. Los factores de tipo genéticos también se deberían tener en cuenta, ya que están detrás de aproximadamente el 50-70% de las variaciones en los niveles de HDL-colesterol (McGrowder, 2011).

#### **7.4. RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Se sabe que la distribución de los FRCV no es homogénea en la población general y existen variables, como la actividad laboral, que pueden estar implicadas en el aumento de la prevalencia de los FRCV en sectores como la industria y la construcción (Sánchez-Chaparro, 2006). Según algunos estudios, como el realizado por Molina y colaboradores, sobre una cohorte de 2.573 trabajadores de la comunidad autónoma de Cataluña, las diferencias encontradas no se deben tanto a los riesgos laborales intrínsecos del sector como a los hábitos y conductas higiénicas de los trabajadores, que son en definitiva los que influyen en el RCV del sujeto (Molina, 2008).

El binomio trabajo sedentario-tabaquismo se asocia con frecuencia a inactividad física, consumo de alcohol y sobrepeso, como así se recogió en un trabajo realizado por Zimmermann y colaboradores en el que se analizaron un total de 16.048 encuestas pertenecientes a trabajadores de la comunidad autónoma de Madrid (Zimmermann, 2010).

La asociación del RCV con la carga física del trabajo o el estrés laboral ha sido descrita por algunos autores y se ha relacionado con el aumento de la ingesta calórica (Schulte, 2007), los niveles de colesterol y el IMC (Kivimäki, 2002).

Otros autores asocian ese estado de fatiga física y mental con un mayor consumo de alcohol, como recogió Lallukka al analizar 6.243 encuestas realizadas a trabajadores de la ciudad de Helsinki (Lallukka, 2004). De la misma forma, otros aspectos del trabajo, como el turno de trabajo (turno rotatorio o de noche) o las jornadas prolongadas, pueden derivar en fatiga y llevar a los sujetos a hábitos de vida poco saludables, aumentando el IMC y la obesidad central (Yamada, 2002).

En nuestro caso, aunque el análisis comparativo de los FRCV y los factores socio-laborales recogidos en la empresa no formaron parte del estudio, se observa que existe

un porcentaje alto de fumadores en ambos sexos, con un consumo excesivo de alcohol en un 13.47% de los varones. También se observan problemas de sobrepeso, obesidad y niveles altos de colesterol, fundamentalmente en el hombre, con cifras de tensión arterial y diabetes similares a la población general. El análisis de una población trabajadora podría llevar a pensar que detrás del RCV de estos sujetos existe un factor socio-laboral claro, como explicación a nuestros resultados, pero el uso de la variable socio-laboral como único factor predictor de hábitos no saludables asociados al RCV podría enmascarar el efecto de otros factores más explicativos desde el punto de vista cardiovascular. Entre ellos encontramos el nivel socio-económico o las causas de tipo ambiental (dieta, actividad física recreacional, etc.), incluyendo las condiciones laborales de los trabajadores (tecnificación creciente del puesto de trabajo) y el ambiente laboral (MacDonald, 2009).

La relación entre nivel socio-económico y RCV no es un hallazgo nuevo. Fue descrita en el estudio Whitehall (*The Whitehall study*), trabajo en el que se analizó a una cohorte de 17.530 funcionarios de la ciudad de Londres durante la década de los años 70. En este estudio se observó que los hombres con nivel socio-económico más bajo presentaban 3.6 veces más riesgo de muerte por cardiopatía isquémica que los individuos de clase social alta. También tenían una estatura más baja, sufrían más sobrepeso, tenían presión arterial y glucemia basal más elevadas, fumaban más y hacían menos ejercicio en su tiempo libre (Marmot, 1978).

El cálculo del RCV sería por tanto, una herramienta útil a la hora de tomar decisiones si nos enfrentamos a una población de riesgo como la nuestra.

La elección de la tabla para el cálculo del RCV no es tarea fácil, ya que la tabla perfecta no existe. Las estimaciones que provienen del estudio Framingham tienden a sobreestimar el riesgo en la población española (Wilson, 1998).

Las tablas existentes del proyecto SCORE también tienden a sobreestimar el riesgo (Conroy, 2003), aunque con distinto porcentaje según la elegida (1.24% con la tabla SCORE-HDL, 4.73% con la tabla SCORE para países de bajo riesgo y 15.44% con la tabla SCORE calibrada para España).

En nuestro caso, y siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de prevención cardiovascular en su versión de 2012 (Perk, 2012) y la adaptación española del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) en su versión de 2008 (Lobos, 2008) manejamos la tabla de SCORE para países de bajo RCV, utilizando el cociente colesterol total/colesterol HDL.

Pese al elevado porcentaje de obesidad y FRCV, el 82.35% de la muestra fue clasificada como RCV intermedio. Aquellos sujetos que fueron clasificados como RCV alto o muy alto (6.15%), lo hicieron en su mayoría por su condición de paciente diabético, más que por la suma de FRCV. La edad de los sujetos pudo influir en el alto porcentaje de sujetos con RCV moderado. La dieta, el abandono del hábito tabáquico y el tratamiento médico pudieron disminuir el RCV en estos sujetos, evitando cifras altas de tensión arterial y colesterol.

## **7.5. ÍNDICE TOBILLO BRAZO.**

La medición del ITB es en la actualidad la herramienta más empleada para el diagnóstico de la EAP en la población general, por este motivo, dicha técnica es el tema principal de nuestro estudio. La EAP se asocia a múltiples FRCV, aunque con distinto grado de implicación si se compara con otras enfermedades cardiovasculares, dando un mayor protagonismo al tabaco (OR=4.46) y la diabetes (OR=2.71), y menor importancia a la HTA (OR=1.75) y la dislipemia (OR=1.68). Este hecho lo describió Selvin en un artículo publicado en 2004 tras analizar los resultados de 2.174 sujetos

mayores de 40 años pertenecientes a una encuesta de salud y nutrición realizada en Estados Unidos (Selvin, 2004). Al analizar estos FRCV en nuestra muestra se objetivó una relación estadísticamente significativa entre tabaco y niveles bajos de ITB (p-valor: <0.0001) y marginalmente una relación de dependencia estadística con la HTA (p-valor: 0.06). Sin embargo, no se objetivó una relación directa con la dislipemia (p-valor: 0.60) y la diabetes (p-valor: 0.91). Tampoco se halló relación de dependencia estadística con otros factores como la obesidad (p-valor: 0.57) o criterios implicados en el síndrome metabólico, exceptuando el HDL-colesterol (p-valor: 0.02).

La edad es un factor importante en la patogénesis de la EAP. En Estados Unidos, la prevalencia varía del 4.3% en adultos mayores de 40 años, al 14.5%, por encima de los 70 años (Selvin, 2004). En España, la prevalencia es similar, 3.7% a los 40 años, con una prevalencia acumulada del 6.2%, 9.1% y 13.1% a los 50, 60 y 70 años, respectivamente. Estos datos proceden de un estudio transversal realizado por Félix-Redondo y colaboradores, en el que se analizaron a 2.833 sujetos con una edad comprendida entre los 25-79 años procedentes del área de salud de Don Benito en Badajoz (Félix-Redondo, 2012).

El sexo, sin embargo, no es un factor tan claro. La EAP es más frecuente en el varón, sobre todo en edades tempranas, con una relación (2:1 ó 3:1), por ejemplo, en el estudio realizado por Félix-Redondo la prevalencia fue del 5.0% en varones y el 2.6% en mujeres, y se tiende a igualar con el paso de los años, aunque los casos más graves son siempre más prevalentes en el varón, como ya comentamos en la introducción al hablar de la EAP. En nuestra muestra se objetivaron diferencias por sexo (p-valor: 0.04), aunque estos resultados deberían ser interpretados con prudencia dado el escaso número de mujeres en la muestra.

En algunos estudios poblacionales, como el realizado por Smith y colaboradores, sobre una muestra de 1.592 sujetos con una edad comprendida entre los 55-74 años, se observaron diferencias entre ambas extremidades, siendo más alta (+0.03 de media) en la extremidad inferior derecha (Smith, 2003). Esto podría indicar una mayor tendencia a la patología en la extremidad inferior izquierda. En nuestro caso, no se hallaron diferencias significativas entre ambas extremidades (p-valor: 0.87), pero sí que se observaron valores más extremos, tanto superiores como inferiores y mayor variabilidad en la extremidad inferior izquierda. La edad podría ser una explicación a la ausencia de diferencias.

La prevalencia de EAP fue muy baja en la muestra, tan solo un 0.8% de la muestra presentó un ITB patológico. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con ITB límite fue alto, un 14.95% del total. La edad de la muestra y la inclusión de sujetos sin antecedentes de tipo cardiovascular, podrían explicar en parte esta prevalencia tan baja.

En el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), trabajo realizado en nuestro país con el objetivo de determinar la presencia de aterosclerosis subclínica en distintos territorios de la circulación arterial, el protocolo de medición del ITB tuvo que ser suspendido al encontrar solo un sujeto con ITB patológico entre los primeros 2.536 sujetos a estudio (Fernández-Frías, 2015). La prevalencia es más alta en pacientes con historia previa de infarto, angina o insuficiencia cardíaca si se compara con sujetos libres de enfermedad, como refiere Newman y colaboradores. En el estudio de cohortes publicado por estos autores, se analizaron 5.084 sujetos mayores de 65 años obteniendo que el ITB patológico fue 2.1 veces más frecuente en caso de infarto, 1.7 veces más frecuente en caso de angina y 2.6 veces más frecuente en caso de insuficiencia cardíaca (Newman, 1993).

La prevalencia de los distintos FRCV sería otro punto a tener en cuenta, pese a tener una tasa alta de fumadores, la diabetes tuvo una prevalencia baja, acorde a su grupo de edad. La prevalencia de otros factores como la HTA fue alta, o muy alta en el caso de la obesidad y la dislipemia, pero su papel en la patogenia de la enfermedad es más limitado. Posiblemente, esta muestra debería ser objeto de un seguimiento más estrecho en los próximos años, sobre todo a partir de los 60-70 años cuando la prevalencia de la EAP aumenta de forma exponencial para valorar así la progresión de la enfermedad.

Otro factor sería la presencia de sesgos en la medición. Esta fue realizada por personal sanitario entrenado *ex profeso*, pero una medición a “doble ciego” hubiera sido más fiable. Para futuros estudios habría que tener en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas, que sugieren una medición doble en cada extremidad (Recomendación de Clase IIa, nivel de evidencia C de la AHA). De esta forma, se podría calcular la variabilidad inter e intraobservador (Recomendación de Clase I, nivel de evidencia C de la AHA).

Por otro lado, ante la presencia de un porcentaje tan elevado de pacientes con un ITB límite hubiese sido recomendable repetir la medición (Recomendación de Clase IIa. Nivel de evidencia B de la AHA) (Stoffers, 1996) o ampliar el estudio (Recomendación de Clase IIa. Nivel de evidencia A de la AHA). Para ello se aconseja emplear herramientas como el ITB post-ejercicio o alguna técnica de imagen no invasiva, como la ecografía-Doppler (Fowkes, 2008) ya que un aumento de la PAS en el tobillo  $>30$  mm de Hg o un descenso en el ITB post-ejercicio  $>20\%$  también son criterios de EAP (Hoogeveen, 2008). Lamentablemente, no se tuvo acceso a estas pruebas. Independientemente de la existencia de un posible sesgo en la medición, este no limitaría más que parcialmente el estudio, ya que nuestro objetivo principal no es el

análisis de la prevalencia de EAP en la muestra sino la búsqueda de la correlación existente entre el ITB y la enfermedad aterosclerótica subclínica a nivel coronario.

Según las guías clínicas, la presencia de EAP se asocia con aproximadamente el doble de mortalidad a 10 años (Fowkes, 2008) y los pacientes con un ITB=0.91-1.00 son considerados límite desde un punto de vista cardiovascular. Se ha observado que los sistemas clásicos de estratificación del RCV no estiman correctamente el riesgo de estos pacientes y que la inclusión del ITB podría reclasificar y modificar el tratamiento a aproximadamente el 19% de los hombres y el 36% de las mujeres, estratificándolos como sujetos de alto RCV (Fowkes, 2008).

En nuestra muestra al estratificar los individuos con ITB límite-patológico en grupos de RCV, vimos que no había diferencias estadísticamente significativas (p-valor: 0.69). Esto indica una distribución homogénea y posiblemente una subestimación del RCV “real” en aproximadamente un 14.7% de los sujetos, de los cuales un 0.8% modificarían su RCV de forma directa al presentar un ITB  $\leq 0.90$ , y un 13.9% serían susceptibles de cambio al presentar un ITB límite. El análisis de la carga aterosclerótica de estos sujetos y la estimación de su verdadero RCV serán los siguientes puntos a discutir.

## **7.6. SCORE DE CALCIO CORONARIO.**

La aterosclerosis es un proceso temprano, que puede evidenciarse a partir de la segunda o tercera década de la vida (McGill, 1998). Las lesiones iniciales (estrías grasas o *fatty streak*) aparecen inicialmente en aorta, afectando posteriormente a otros territorios, como las arterias coronarias y la circulación cerebral (Luisis, 2000).

La presencia de calcio en las arterias coronarias es prácticamente patognomónica de aterosclerosis. Se trata de un fenómeno frecuente y suele ser un indicador de cambios crónicos en el remodelado de la pared arterial (Ross, 1993). La calcificación de la placa

arterial aumenta la rigidez y estabilidad de la misma, modificando las propiedades mecánicas de la placa (Demer, 1991).

Ciertos datos biomecánicos sugieren que estas áreas calcificadas son menos propensas a la ruptura (Cheng, 1993). Así en un estudio realizado por Mintz y colaboradores, se objetivó que la placa calcificada era aproximadamente 5 veces más resistente que una lesión celular o que la pared normal del vaso (Mintz, 1995).

La medición del SCC, técnica desarrollada por Agatston, permite cuantificar el calcio coronario por medio de tomografía computerizada, y detectar estas lesiones calcificadas, proporcionando una estimación precisa de la carga aterosclerótica coronaria.

El SCC es un predictor potente de eventos cardiovasculares en el paciente asintomático (Arad, 2005), aunque algunos autores consideran que la correlación entre calcificación arterial y eventos coronarios agudos es sub-óptima, ya que las lesiones responsables de infarto agudo y angina inestable están menos calcificadas que las lesiones de la angina estable (Beckman, 2001).

Esta aparente controversia se puede explicar, ya que los pacientes con placas calcificadas también presentan placas no calcificadas. A mayor afectación crónica aterosclerótica, mayor asociación con placas vulnerables o de alto riesgo y mayor incidencia de eventos isquémicos (Rumberger, 1995). Por otro lado, la interfase entre la sección calcificada y no calcificada de la placa podría ser una zona de mayor estrés endotelial, y ser más proclive a la ruptura (Stary, 1995). Aunque la relación entre la calcificación de la arteria coronaria y la placa vulnerable es desconocida (Davies, 1997). Los depósitos de calcio se encuentran con mayor frecuencia en individuos mayores y lesiones ateroscleróticas más avanzadas, siendo la edad y el sexo los factores de riesgo más importantes para la presencia de calcio a nivel coronario (Goel M, 1992). En nuestro estudio también se observó esta relación, siendo significativa en ambos casos.

Los niveles de calcio coronario fueron más elevados en el varón (p-valor: 0.00062), con un media de 41 UA (IC 95%:  $41.4 \pm 305.6$ ) frente a 3.4 UA (IC 95%:  $3.4 \pm 28.6$ ) en la mujer. Los valores más altos se encontraron en el grupo de los hombres. De hecho, no se encontró a ninguna mujer con un SCC >100 UA. Al estratificar por edad y sexo se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Se observó que el 66.66% de los hombres entre 46-52 años tenían un valor de SCC igual a 0 UA, mientras que el 5.63% tenían un valor superior a 100 UA, por otro lado, el 50% de los hombres entre 53-57 años tenían un valor igual a 0 UA, mientras que un 16.87% tenía un valor superior a 100 UA. Esta misma tendencia se observó en el grupo de las mujeres, aunque siempre con valores más bajos.

La prevalencia de ausencia de calcio coronario es alta en la población general, aproximadamente un 30-65% del total, una vez ajustada por raza y sexo, por lo que un grupo considerable de sujetos podrían clasificarse de bajo riesgo según la AHA (Budoff, 2009).

En nuestra muestra el 63.77% de los sujetos presentaron un SCC=0 UA. Si estos individuos fueran eliminados de la ecuación, la distribución del SCC seguiría una distribución normal (Pletcher, 2004). La distribución no es del todo conocida en la población asintomática de mediana edad. Uno de los mejores estudios publicados al respecto en nuestro país ha sido el estudio PESA, comentado con anterioridad. En él se analizaron 4.066 trabajadores de “cuello blanco” (sujetos que se dedican básicamente a trabajos de oficina). La población tuvo una media de edad similar a la nuestra pero con una categoría laboral diferente, predominando también el sexo masculino. Tenemos que recordar que aproximadamente el 85% de la muestra se podría definir como trabajadora de “cuello azul” (trabajos de tipo manual). En este estudio se observó una menor carga aterosclerótica, con un 14% de sujetos con carga aterosclerótica leve frente al 27% de la

nuestra y una prevalencia de sujetos con carga aterosclerótica moderada-grave del 3% y 0.7%, respectivamente, frente al 6% y 2%, respectivamente, en nuestro estudio. El análisis comparativo de poblaciones con un nivel socio-económico y socio-laboral diferente podría ser muy interesante en un futuro.

La medición del calcio coronario también se ha relacionado con el RCV. Aunque la medición del SCC no sea útil para localizar una placa estenótica o vulnerable, sí que puede identificar a pacientes de alto riesgo por su fuerte asociación con la carga aterosclerótica del sujeto (O'Rourke, 2000).

Si nos fijamos en los datos recogidos en el estudio, observamos como existe una relación estadísticamente significativa ( $p$ -valor:  $<0.0001$ ) entre los niveles de calcio coronario y el RCV. Así, en los sujetos de bajo riesgo, el 16.1% presentó un SCC=0 UA y no se encontró a ningún paciente con SCC >100 UA, mientras que en los sujetos de alto riesgo, el 5.2% presentó un SCC=0 UA y el 25% un SCC >400 UA o alta carga aterosclerótica.

En general, los sujetos sin calcio coronario o con niveles bajos, tienen menor probabilidad de presentar eventos coronarios que los sujetos con niveles altos.

El estudio MESA mostró que solo 8 de sus 3.409 pacientes con una puntuación igual a 0 UA tuvieron un evento cardiovascular a los 3.8 años de seguimiento (Budoff, 2009).

Por otro lado, Kramer y colaboradores estimaron como un SCC >300 UA elevaba el riesgo aproximadamente un 20% a los 7 años (Kramer, 2008). La predicción del RCV a través del SCC y la mejora en la estratificación del riesgo de los sujetos es de tal complejidad estadística y matemática, que no formó parte del estudio, al superar ampliamente nuestras expectativas.

## **7.7. UTILIDAD PRÁCTICA DEL ÍNDICE TOBILLO BRAZO EN LA DETECCIÓN DE ATEROSCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA.**

En la actualidad se están evaluando nuevas técnicas de imagen no invasivas para la detección de aterosclerosis subclínica a nivel poblacional. La determinación del calcio coronario, la medición del grosor íntima media carotídeo, el cálculo del índice tobillo brazo y la utilización del eco-Doppler abdominal son algunas de las más empleadas.

Los avances en estas técnicas de imagen nos permiten conocer la prevalencia y evolución de la enfermedad cardiovascular subclínica a nivel poblacional, así como la relación existente entre estas medidas y los factores de riesgo cardiovascular, tradicionales y emergentes.

Algunos de los trabajos más conocidos son: el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) con una cohorte de 6.500 sujetos procedente de diferentes etnias de los Estados Unidos de América (EE.UU.) y una edad comprendida entre los 45-84 años (Bild, 2002); el estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) con una cohorte de 5.888 sujetos y una edad mínima de 65 años procedentes de 4 estados de EE.UU. (Fried, 1991); el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) con una cohorte de 15.792 sujetos de mediana edad (45-64 años) procedentes de otros 4 estados de EE.UU. (The ARIC investigators, 1989) y el estudio HRP (*High-risk Plaque Initiative Bioimage Study*) con una cohorte de 7.687 sujetos y una edad comprendida entre los 55-80 años (Muntendam, 2010).

El objetivo de todos ellos es encontrar aquellas medidas que mejoren la predicción del riesgo cardiovascular y permitir el diseño de nuevas estrategias de prevención basándose en estas mediciones.

Aunque para algunos autores, como Detrano y colaboradores, la determinación del calcio coronario parece ser el único biomarcador que aporta un beneficio claro en la

predicción del RCV (Detrano, 2008). Esta idea es compartida por la *American College of Cardiology Foundation* y otras sociedades científicas afines, en su último documento de consenso (Taylor, 2010).

El ITB es una medida de la severidad de la aterosclerosis en las extremidades inferiores y ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares, aunque la relación existente entre esta medida y la presencia de aterosclerosis subclínica a nivel coronario no es del todo conocida.

Esta relación ha mostrado resultados positivos en el paciente anciano asintomático. Newman analizó una cohorte de 414 sujetos con una edad media de 79.9 años. En ella, tanto el Grosor de Íntima Media (GIM) carotideo como el ITB, mostraron una correlación estadísticamente significativa con el calcio coronario (correlación de Spearman:  $r: 0.30$ ,  $p\text{-valor}: <0.0001$  y  $r: -0.10$ ,  $p\text{-valor}: 0.059$  respectivamente).

Aunque estos resultados deberían ser interpretados con prudencia, ya que la correlación con el ITB fue bastante modesta. La S fue baja, 21.1%, frente al 61.2% del GIM carotideo, y la E moderada, 83.5%.

La combinación de ambas técnicas mejoraba la S (82.5%), pero perdía E (35.8%) en la detección de estos pacientes. Pese a los buenos resultados, el 17.5% de los pacientes con un  $SCC \geq 400$  UA no fue detectado al combinar ambas técnicas, porcentaje que aumentaba hasta el 40-75% si solo se empleaba una de ellas (Newman, 2002). Independientemente de los resultados, sería importante plantearnos las implicaciones éticas, la utilidad práctica “real” de estas medidas y su costo-efectividad, sobre todo cuando hablamos de prevención primaria en población anciana.

El estudio Rotterdam (*The Rotterdam Coronary Calcification Study*) evaluó esta misma asociación en 2.013 individuos de mediana edad ( $\geq 55$  años). El análisis de los datos mostró asociaciones claras entre el SCC y las mediciones realizadas a nivel

extracoronario (GIM carotídeo, placas carotídeas, calcificación aórtica e ITB), con una asociación positiva para los tres primeros y una relación inversa en el caso del ITB. Si bien, al analizar la relación entre el calcio coronario y el ITB se observó que no mantenía una relación lineal. La asociación con el calcio coronario fue más fuerte en el caso de las placas carotídeas ( $\beta$ : 0.39 p-valor: <0.01 en hombres;  $\beta$ : 0.35 p-valor: <0.01 en mujeres) y la calcificación aórtica ( $\beta$ : 0.38 p-valor: <0.01 en hombres;  $\beta$ : 0.46 p-valor: <0.01 en mujeres), que en el caso del GIM carotídeo ( $\beta$ : 0.17 p-valor: <0.01 en hombres;  $\beta$ : 0.12 p-valor: <0.01 en mujeres) y el ITB ( $\beta$ : -0.13 p-valor: <0.01 en hombres;  $\beta$ : -0.12 p-valor: <0.01 en mujeres), incluso después de corregir estos resultados por FRCV y excluir a los sujetos con antecedente de IAM (Oei, 2002). El estudio no hizo referencia a la capacidad de detección de aterosclerosis coronaria subclínica en ninguna de estas variables, ni a la utilidad de tipo práctico que se podría derivar de ellas.

En nuestro caso, se estratificó la muestra por grupos de RCV, para ajustar los sujetos por edad, sexo y FR, y se analizaron las diferencias existentes entre el ITB de los sujetos con y sin hallazgos en el TC coronario. El único grupo en el que se objetivaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor: 0.02) fue el grupo de RCV moderado, debido al escaso número de sujetos en los otros grupos. La distribución fue tan similar que se observó un gran solapamiento en los resultados del ITB en los 2 grupos. La media de los sujetos con hallazgos en el TC coronario fue 1.09 (IC 95%: 1.080-1.104) y la de los sujetos sin hallazgos de 1.10 (IC 95%: 1.100-1.116).

Al analizar en este grupo la capacidad del ITB como herramienta diagnóstica en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica, obtuvimos una S muy baja (16.7%), con una E moderada (85.7%) y un VPP próximo al 50% (44.7%). Por lo que no se podría considerar una herramienta eficaz en la detección de este tipo de pacientes.

Además, la capacidad para descartar a los sujetos sanos tampoco fue buena, al presentar un VPN bajo, del 59.8%.

Al analizar la correlación entre el ITB y el SCC, solo se encontró una discreta correlación negativa en este mismo grupo ( $r: -0.093$  con  $p$ -valor: 0.021), a expensas del sexo masculino ( $r: -0.096$  con  $p$ -valor: 0.018). Lo cual nos indica una mínima tendencia al aumento del SCC con la disminución del ITB. Posiblemente, la diferente cronopatología de estas dos enfermedades hace que la correlación no sea buena, aumentando solo de forma modesta en edades avanzadas de la vida, como ocurría en el estudio realizado por Newman.

Además si analizamos los resultados con más detalle vemos que el ITB no fue capaz de discriminar a aquellos pacientes con mayor carga aterosclerótica, ya que tan solo 12 sujetos, un 1.60% de la muestra, presentaron un SCC >100 UA e ITB limite-patológico. De los 12 sujetos, solo 2 personas, un 0.26% de la muestra presentaron un SCC >100UA e ITB patológico ( $\leq 0.9$ ). El resto de los sujetos con un SCC >100 UA, 52 sujetos, un 6.95% del total, se localizaron dentro del rango de normalidad. Por otro lado, la escasa carga aterosclerótica de la mujer podría explicar su menor riesgo y una evolución más tardía de la enfermedad, aproximadamente 5-10 años con respecto al hombre, como sugiere Fernández-Frieda y colaboradores en el estudio PESA.

El ITB no sería una herramienta útil en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica ni permitiría predecir con mayor precisión futuros eventos cardiovasculares tal y como aseguran las guías clínicas, al no ser capaz de detectar a los sujetos con mayor carga aterosclerótica y por tanto de mayor riesgo cardiovascular.

## **7.8. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. VARIABLES ANALÍTICAS.**

### **7.8.1. Hemoglobina glicosilada.**

La Hb A1c, parámetro analítico empleado en el diagnóstico y control glucémico del paciente diabético, podría ser útil también en el paciente no diabético. Los valores de Hb A1c situados entre 5.7-6.4% son considerados marcadores de prediabetes según la ADA y se asocian no solo con un aumento del riesgo de padecer diabetes sino también con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Esta asociación se basó en un principio en el hallazgo de una relación entre los valores de prediabetes y la prevalencia de retinopatía diabética en algunos estudios transversales (Edelman, 2004). La asociación se confirmó posteriormente en artículos como el realizado por Selvin y colaboradores, sobre una cohorte de 11.092 sujetos de mediana edad, no diabéticos, procedentes del estudio ARIC. En él se observó cómo el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica aumentaba de forma lineal al alejarse de su valor de referencia (Hb A1c: 5-5.5%), pasando de una HR de 1.23 con una Hb A1c (5.5-6%) a una HR de 1.95 con una Hb A1c (>6.5%) (Selvin, 2010).

Resultados similares han obtenido otros autores como Hijazi y colaboradores en un estudio de cohortes de similares características, con una HR de 1.25 (Hb A1c: 5.5-6%), 1.88 (Hb A1c: 6-6.5%) y 2.46 (Hb A1c: >6.5%), respectivamente (Hijazi, 2009). Este aumento del RCV se ha relacionado con un aumento en el número de lesiones ateroscleróticas subclínicas, como así han demostrado algunos autores.

En un estudio de cohortes perteneciente al estudio *Dallas Heart Study 2* (DHS-2) en el que se analizaron a un total de 2.340 sujetos de mediana edad, no diabéticos y libres de enfermedad cardiovascular, Xing y colaboradores observaron valores más altos en el SCC dentro de los pacientes prediabéticos con una OR: 1.8 (Xing, 2014). Sin embargo

esta relación no pudo demostrarse que fuera independiente. Xing y colaboradores apuntaron que posiblemente existan otros factores asociados a la población prediabética que aumenten los valores del SCC, como por ejemplo, la obesidad. Esta es una conclusión a la que también han llegado otros trabajos, como el estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) o el *Framingham Offspring Study* (Loria 2007; Rutter, 2012), dos de los estudios de cohorte más grandes existentes hasta el momento, con 3.043 sujetos y 3.054 sujetos, respectivamente.

En nuestro estudio, sin embargo, no se observó una correlación significativa entre HbA1c y SCC en ninguno de los tres grupos de RCV. Tampoco se halló correlación al analizar la muestra por sexos. De hecho, al analizar el grupo de RCV intermedio, se observó una mayor número de sujetos con carga aterosclerótica moderada-severa en los individuos con Hb A1c <5.7. De los 474 sujetos con Hb A1c <5.7, 44 sujetos (9.28%) presentaron un SCC >100 UA y 12 sujetos (2.53%) presentaron un SCC >400 UA, mientras que de los 135 sujetos con Hb A1c (5.7-6.4), 11 sujetos (8.14%) presentaron un SCC >100 UA y 3 sujetos (2.22%) presentaron un SCC >400 UA.

Sería interesante desde un punto de vista médico valorar la correlación existente entre estos dos parámetros en los próximos 5-10 años, cuando la prevalencia de diabetes sea mayor, y observar si se producen cambios en estos resultados.

### **7.8.2. Proteína C Reactiva.**

La inflamación de la pared arterial parece ser un mecanismo etiopatogénico implicado en el inicio, desarrollo e inestabilización del proceso aterogénico. De hecho, en la actualidad, la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria. Recientemente se ha postulado que la PCR no sería un mero marcador biológico de inflamación sistémica. Se plantea que es un FRCV directamente implicado en la génesis de la placa aterosclerótica vulnerable, ejerciendo múltiples efectos en la biología endotelial que

favorecen fenómenos proinflamatorios y proaterogénicos en la pared vascular, así como fuera de ella, aumentando la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 (AT1-R) en las células musculares lisas y estimulando el estrés oxidativo celular con la liberación de radicales libres de oxígeno (Libby, 2002). Los niveles altos de PCR se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, sin embargo, no se ha establecido correctamente si una PCR elevada refleja un aumento de la carga aterosclerótica coronaria subclínica.

Algunos estudios como el realizado por Redberg y colaboradores en mujeres postmenopáusicas (Redberg, 2000) o Hunt y colaboradores en varones de 40-45 años (Hunt, 2001) no fueron capaces de demostrar una correlación positiva entre PCR y el SCC, posiblemente debido a la edad de los sujetos, ya que estudiaron población excesivamente joven.

Otros autores como Newman y colaboradores estudiaron sujetos de edad avanzada, encontrando solo una correlación positiva en el grupo de las mujeres (Newman, 2001). La falta de correlación en el sexo contrario se atribuyó a un posible sesgo de supervivencia en el varón. Aquellos sujetos que sobrevivieron y finalizaron el estudio presentaban niveles más bajos de PCR en todas las categorías del SCC.

En un estudio de similares características al nuestro, realizado por Wang y colaboradores, se analizaron 321 sujetos de mediana edad pertenecientes al estudio *Framingham Heart Study*, fueron ajustados por edad y puntuación de RCV según la escala Framingham, obteniendo una correlación positiva en ambos sexos (r: 0.25 en el hombre y r: 0.26 en la mujer; p-valor: 0.01) (Wang, 2002).

En nuestro estudio, también se encontró una correlación positiva en los sujetos de RCV intermedio (r: 0.077; p-valor: 0.062) y RCV alto-muy alto (r: 0.267; p-valor: 0.076), aunque de forma marginal, y al analizar la muestra por sexos una correlación positiva en

el varón en los tres grupos de RCV, con una correlación positiva estadísticamente significativa ( $r: 0.292$ ;  $p\text{-valor}: 0.049$ ) en el grupo de RCV bajo. El escaso número de mujeres, presentes en su mayoría en este grupo, y sus bajos niveles de SCC y PCR serían la explicación a la falta de correlación existente al analizar el total de la muestra. Los resultados más discretos de nuestro estudio podrían justificarse por diferentes causas. Uno de ellos la edad de la muestra, aproximadamente 10 años de media más joven que la del estudio realizado por Wang y colaboradores, disminuyendo la variabilidad de los niveles de PCR encontrados. Otra causa sería la presencia de un posible sesgo o limitación en el citado estudio al realizar la determinación de PCR 4-8 años antes que la medición del SCC, lo que podría haber modificado la progresión de la aterosclerosis coronaria en los sujetos con PCR más elevados. El uso de tratamiento médico podría ser otra explicación, ya que algunos fármacos como las estatinas o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) parecen ejercer un cierto efecto antiinflamatorio que disminuiría los niveles de PCR.

Desde un punto de vista práctico, no se podría decir que la PCR fuera capaz de discriminar a los sujetos con una carga aterosclerótica moderada-severa, ya que la gran mayoría de estos sujetos se encontraron dentro de los límites considerados como normales para el adulto sano ( $0\text{-}1\text{ mg/L}$ ). Sin embargo, sería interesante valorar la evolución de estos sujetos en los próximos años, sobre todo en el grupo de RCV moderado, y observar si se produce un aumento en la variabilidad de los valores de PCR con la edad, ya que una estrategia terapéutica precoz en los sujetos con PCR elevado podría modificar la evolución de la placa de ateroma y evitar de este modo la aparición de eventos coronarios en un futuro (Ridker, 2001).

### **7.8.3. Microalbuminuria.**

La microalbuminuria es considerada un marcador de daño orgánico y su relación con otros FRCV como la HTA y la DM está plenamente establecida, siendo un signo de afectación glomerular incipiente. Aunque algunos autores como Hillege y colaboradores, al analizar una cohorte de 85.421 sujetos con una edad comprendida entre los 28-75 años, demostraron que la microalbuminuria podía aparecer en población general no hipertensa no diabética. Concretamente, un 6.6% de los sujetos presentaron microalbuminuria sin ser hipertensos ni diabéticos, asociándose de forma independiente con un incremento de los FRCV y la morbimortalidad cardiovascular (Hillege, 2001). Este hallazgo ha sido confirmado por otros investigadores, como Roest y colaboradores, que estudiaron una cohorte de 12.239 mujeres postmenopáusicas, observando un aumento de la mortalidad cardiovascular en aquellas personas con una excreción más elevada de albúmina, independientemente de la presencia de diabetes o hipertensión (Roest, 2001).

Estudios como el *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) en el que se analizaron a un total de 9.000 individuos, objetivaron un aumento en el RR de desarrollar un evento cardiovascular grave (infarto agudo de miocardio, ictus o muerte súbita) entre aquellos que presentaban microalbuminuria frente a los que no, concretamente un 1.97 y 1.61, respectivamente, independientemente de la presencia de otros FRCV (Gerstein, 2001).

Trabajos como el realizado por Kramer y colaboradores, en el que se analizó a un total de 6.814 sujetos con una edad comprendida entre los 45-85 años, libres de enfermedad cardiovascular, han asociado la microalbuminuria con una mayor carga aterosclerótica en la población general (Kramer, 2005).

Autores como DeFilippis, tras realizar un seguimiento de 2.4 años en esta misma cohorte también asociaron la microalbuminuria con una mayor progresión de la placa ateromatosa (DeFilippis, 2010).

Otros estudios, como el realizado por Park y colaboradores, en una cohorte de 1.318 sujetos, no hipertensos ni diabéticos, también han mostrado una asociación entre microalbuminuria y SCC, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin microalbuminuria, con un 15.3% de sujetos con microalbuminuria y  $SCC \geq 100$  UA frente a un 7.6% en el caso de los sujetos sin microalbuminuria (Park, 2013).

En nuestro estudio se encontró una correlación estadísticamente significativa entre microalbuminuria y SCC en los sujetos de RCV intermedio ( $r: 0.1$ ;  $p$ -valor:  $<0.0001$ ), y al analizar la muestra por sexos una correlación también significativa en las mujeres de bajo RCV ( $r: 0.654$ ;  $p$ -valor:  $<0.0001$ ), posiblemente de menor relevancia clínica dado su escaso número y el nivel bajo de SCC. Sin embargo, en el grupo de RCV alto, donde estaban incluidos la totalidad de los pacientes diabéticos de la muestra no se halló correlación. El escaso número de sujetos dentro del grupo de RCV alto podría ser una explicación a este hecho.

Desde un punto de vista práctico, parece poco probable que la medición de microalbuminuria en orina pueda discriminar a los sujetos con carga aterosclerótica moderada-severa, aunque sí que podría ser una herramienta útil en la detección de sujetos con un perfil de riesgo. De los 24 sujetos (4.33%) con microalbuminuria presentes en el grupo de RCV moderado, 5 sujetos (20.83%) tuvieron un  $SCC > 100$  UA y 1 sujeto (4.16%) tuvo un  $SCC > 400$  UA. Es decir, aproximadamente el 25% de los sujetos con microalbuminuria en el grupo de RCV moderado tenían una carga aterosclerótica moderada-severa y por tanto un mayor RCV. La detección de estos

pacientes podría ser interesante desde un punto de vista médico, ya que podrían beneficiarse de un tratamiento preventivo precoz.

## **7.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS.**

### **7.9.1. Limitaciones del estudio.**

Las principales limitaciones al estudio dependen tanto del tipo de población analizada como de la distribución por sexos de la muestra. En primer lugar, al tratarse de una población trabajadora, es posible que los resultados no puedan extrapolarse a la población general. Por otro lado, la ratio hombre:mujer limitaría el estudio de las distintas variables en el sexo femenino, y su comparación con el sexo contrario.

La prevalencia de EAP detectada con la técnica del ITB podría subestimar la tasa real de la enfermedad, al presentar una sensibilidad variable en población asintomática, constituyendo una tercera limitación al estudio.

### **7.9.2. Perspectivas futuras.**

El seguimiento de esta cohorte permitiría valorar la progresión de la aterosclerosis coronaria subclínica y la relación de esta enfermedad con los factores de riesgo tradicionales y emergentes. La realización del ITB y el SCC en un periodo de 5 y 10 años, por ejemplo, permitiría una caracterización detallada de la historia natural de la aterosclerosis en los participantes del estudio e identificar los factores determinantes de su progresión. El análisis de los factores socio-laborales, así como la inclusión de nuevas variables analíticas o pruebas complementarias sería muy interesante en próximos estudios.



# **CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES.

1. El ITB no es una herramienta útil en la detección de aterosclerosis coronaria subclínica al presentar una escasa S y VPP, así como una discreta correlación negativa con el SCC, por lo que se acepta la hipótesis alternativa ( $H_1$ ).
2. Al analizar el ITB se encuentran diferencias estadísticamente significativas por sexo y edad, no así al estratificar la muestra por grupos de RCV.
3. El análisis bivariante de los principales FRCV muestra solo dos relaciones de dependencia estadística con niveles bajos de ITB: el tabaco y los niveles bajos de HDL-colesterol. Marginalmente también se observa una relación directa con la HTA.
4. La prevalencia de EAP diagnosticada por medio de la técnica del ITB es inferior a la esperada en la población general. Una sexta parte de la muestra presenta un ITB límite-patológico.
5. Al analizar el SCC se encuentran diferencias estadísticamente significativas por sexo, edad y al estratificar la muestra por grupos de RCV. Aproximadamente dos tercios de la muestra no presenta lesión arterial coronaria.
6. No se observa una correlación estadísticamente significativa entre Hb A1c y SCC en ninguno de los 3 grupos de RCV.
7. Se objetiva una correlación estadísticamente significativa entre PCR y SCC en los sujetos de RCV bajo y marginalmente en los sujetos de RCV medio y alto-muy alto al analizar el grupo de los hombres.

8. Se detecta una correlación estadísticamente significativa entre microalbuminuria y SCC en los sujetos de RCV intermedio a expensas de los hombres, y en las mujeres de RCV bajo.
9. La mayor parte de los individuos se han clasificado como sujetos de RCV moderado.
10. La prevalencia de HTA es discretamente superior a la de la población general aunque inferior si se compara con su grupo etario, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
11. La prevalencia de DM es inferior a la de la población general pero acorde a la edad de la muestra.
12. La prevalencia de hipercolesterolemia es similar a la de la población general, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas por sexos.
13. La prevalencia de sobrepeso y obesidad es superior a la de la población general, objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.
14. La prevalencia en el consumo de tabaco es superior a la esperada en la población general, aunque al comparar los resultados por grupos de edad y puesto de trabajo se observa un porcentaje similar a las encuestas nacionales.
15. El consumo abusivo de alcohol es aproximadamente el doble de lo esperado en la población general, siendo más frecuente en los sujetos más jóvenes.

# **BIBLIOGRAFÍA**



## 9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006 Jun 6;113:2623–9.
2. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48:1197–1203.
3. Aboyans V, Lacroix P, Lebourdon A, Preux PM, Ferrières J, Laskar M. The intra- and interobserver variability of ankle-arm blood pressure index according to its mode of calculation. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56:215-20.
4. Aboyans V, Lacroix P, Doucet S, Preux PM, Criqui MH, Laskar M. Diagnosis of peripheral arterial disease in general practice: can the ankle-brachial index be measured either by pulse palpation or an automatic blood pressure device? *Int J Clin Pract*. 2008 Jul;62:1001–7.
5. Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Daniel WG. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur Heart J*. 2005 Oct;26:1978-86.
6. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Moshage W. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2823-8.
7. Adriaensen ME, Kock MC, Stijnen T, van Sambeek MR, van Urk H, Pattynama PM, Myriam Hunink MG. Peripheral arterial disease: therapeutic confidence of CT versus digital subtraction angiography and effects on additional imaging recommendations. *Radiology*. 2004 Nov;233:385-91.
8. Albers FJ. Clinical characteristics of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 1994 Oct;24(4):636–41.

9. Alegría E, Alegría A, Alegría E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2012;12(C):8-11.
10. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol.* 2005 Jul;58(7):797-806.
11. Allard L, Cloutier G, Durand LG, Roederer GO, Langlois YE. Limitations of ultrasonic duplex scanning for diagnosing lower limb arterial stenoses in the presence of adjacent segment disease. *J Vasc Surg.* 1994 Apr;19:650-7.
12. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, Criqui MH. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2010 Feb 1;171:368–76.
13. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, Criqui MH. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med.* 2007 Apr;32(4):328–33.
14. Allison MA, Peralta CA, Wassel CL, Aboyans V, Arnett DK, Cushman M, Eng J, Ix J, Rich SS, Criqui MH. Genetic ancestry and lower extremity peripheral artery disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med.* 2010 Oct;15:351–59.
15. Alnaeb ME, Crabtree VP, Boutin A, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Hamilton G. Prospective assessment of lower-extremity peripheral arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. *Angiology.* 2007 Oct-Nov;58:579–85.
16. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, Vicheto M, Reina MD, Sancho A, Albaladejo C, Llusa J. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010 Jan 27;10:38.
17. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Dec;26:3333–41.

18. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991 Jan;83:356-62.
19. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208.
20. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46:158:65.
21. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Tur Marí J, Mataix Verdú J, Llopis González J, Tojo R, Foz Sala M. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003 May 3;120(16):608-12.
22. Aranceta J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005 Oct 8;125: 460-6.
23. Armstrong DW, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*. 2010 Dec;26(10):e346–50.
24. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis*. 1998;9:49-50.
25. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. Hypertension-related mortality and arterial pressure in Spain. *Med Clin (Barc)*. 1999 April 9;112:489-94.
26. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The problem of arterial hypertension in Spain. *Rev Clin Esp*. 2002 Jan;202:12-5.

27. Barrios Y, Martínez E, González J, Bastidas G. Lipid profile and cholesterol ester transfer protein (CETP) in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy (HRT). *Salus*. 2007 Apr;11(1):23-27.
28. Bascom PA, Johnston KW, Cobbold RS, Ojha M. Defining the limitations of measurements from Doppler spectral recordings. *J Vasc Surg*. 1996 Jul;24:34-44; discussion 44-5.
29. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004 Aug;29:439-93.
30. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Oct;21:1618-22.
31. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Peters RJ, Langenberg M, Büller HR, Prins MH. Applicability of the ankle brachial index measurement as screening device in general practice for high cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Jul 30;12:59.
32. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 1;156(9):871-81.
33. Basisoendial RJ, Hovingh GK, de Groot E, Kastelein JJ, Lansberg PJ, Stroes ES. Measurement of subclinical atherosclerosis: beyond risk factor assessment. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Dec;13:595-603.
34. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral artery disease and its associated Risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol*. 2009 Feb;28:20-5.
35. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med*. 2001 Jul;18: 528–32.

36. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Usefulness of coronary risk assessment using the equation of the Framingham study: a case control study. *Med Clin (Bar)*. 2003 Sep 20;121(9):327-30.
37. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Spanish adaptation of the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Rev Esp Salud Pública*. 2004 Jul-Aug;78(4):435-43.
38. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, MD, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006 Oct 2;114:1761-91.
39. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, Shea S, Lima JA, Blumenthal RS. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):554-61.
40. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the adult US population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-1991. *Hypertension*. 1995 Mar;25(3):305-13.
41. Calduch JV, Andreu L, Díaz M, Segarra MM, Belso A. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica en las unidades médicas de corta estancia en España. Estudio UCEs. *Clin Invest Arterioscl*. 2010;22(3):85-91.
42. Camara AD, Spijker JJ. Super size Spain? A cross-sectional and quasi-cohort trend analysis of adult overweight and obesity in an accelerated transition country. *J Biosoc Sci*. 2010 May;42(3):377-93.
43. Campos MG, Oliart RM, Martínez A, Méndez GF, Angulo JO. Metabolic syndrome reversion by polyunsaturated fatty acids ingestion. *Med Clin (Barc)*. 2013 Dec 21;141(12):513-8.

44. Carmo GA, Mandil A, Nascimento BR, Arantes BD, Bittencourt JC, Falqueto EB, Ribeiro AL. Can we measure the ankle-brachial index using only a stethoscope? A pilot study. *Fam Pract*. 2009 Feb;26(1):22–6.
45. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1179-87.
46. Chervu A, Clagett GP, Valentine RJ, Myers SI, Rossi PJ. Role of physical examination in detection of abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1995 Apr;117(4):454–57.
47. Chesbro SB, Asongwed ET, Brown J, John EB. Reliability of Doppler and stethoscope methods of determining systolic blood pressures: considerations for calculating an ankle-brachial index. *J Natl Med Assoc*. 2011 Sep-Oct ;103(9-10):863–9.
48. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, Kim HK, Choi DJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 29;52(5):357-65.
49. Clairotte C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1231-6.
50. 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*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Jun;16(3):304-14.
52. Córdoba R. Smoking prevalence and mortality in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2015 Aug 3 [Epub ahead of print].

53. Córdoba R, Camarelles F, Lizarbe V, Jiménez M. Tackling the risk of alcohol consumption from primary care. *Aten Primaria*. 2011 Nov;44(11):635-7.
54. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2(3):221-6.
55. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992 Feb 6;326(6):381-6.
56. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, Gamst A, Bundens WP, Fronck A. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2703-7.
57. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM Jr, Graham LM, Lindenauer M, Stanley JC. Intermittent claudication: current results of nonoperative management. *Arch Surg*. 1994 Apr;119(4):430-6.
58. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005 Jan;85(1):9-23.
59. Currie IC, Wilson YG, Scott J, Day A, Stansbie D, Baird RN, Lamont PM, Tennant WG. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. *Br J Surg*. 1996 Sep;83(9):1238-41.
60. Dachun X, Jue Li, Liling Zou, Yawei Xu, Dayi Hu, Pagoto SL, Yunsheng Ma. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010 Oct;15(5):361-9.
61. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1312-4.
62. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults: the Muscatine study. *Circulation*. 1999 Aug 24;100(8):838-42.

63. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens.* 2004 Aug;22(8):1623–30.
64. De Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol.* 1996 Apr;3(4):361-9.
65. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European guidelines on CVD prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Reh.* 2003 Aug;10(4):S1-S10.
66. DeFilippis AP, Kramer HJ, Katz R, Wong ND, Bertoni AG, Carr J, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. Association between coronary artery calcification progression and microalbuminuria: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Jun;3(6):595–604.
67. Demer LL. Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to balloon dilatation. *Circulation.* 1991 Jun;83(6):2083-93.
68. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336-45.
69. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J. Gen. Inter. Med.* 2004 Dec;19(12):1175-80.
70. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME study. *Eur Heart J.* 2003 Nov;24(21):1903-11.

71. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO-MONICA Project. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30 Suppl 1:S35-40.
72. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
73. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):7-12.
74. Farkouh ME. The clinical examination for peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med*. 1996;11(3):46.
75. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad arterial periférica en la población general del estudio Hermex. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(8):726–33.
76. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2104-13.
77. Ferreira AC, Macedo FY. A review of simple, non-invasive means of assessing peripheral arterial disease and implications for medical management. *Ann Med*. 2010 Mar;42(2):139–50.
78. Fine JJ, Hopkins CB, Ruff N, Newton FC. Comparison of accuracy of 64 slices cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006 Jan 15;97(2):173-4.
79. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991 Jan;20(2):384–92.

80. Fowkes FL, Lee A, Murray G. On behalf of the ABI collaboration. Ankle-brachial index as an independent indicator of mortality in fifteen international population cohort studies. *Circulation*. 2005;112:3704.
81. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health*. 2002;26(3):219–24.
82. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991 Feb;1(3):263-76.
83. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain, Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1030-40.
84. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 1991 Apr;23(4):402-8.
85. Gary T, Pichler M, Schilcher G, Hafner F, Hackl G, Rief P, Eller P, Brodmann M. Elevated Blood Urea Nitrogen is Associated With Critical Limb Ischemia in peripheral arterial disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(24):e948.
86. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4): 421-6.
87. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):159–68.

88. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1531–40.
89. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):503–16.
90. Goel M, Wong ND, Eisenberg H, Hagar J, Kelly K, Tobis JM. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol*. 1992 Oct 15;70(11):977-80.
91. Gornik HL, Garcia B, Wolski K, Jones DC, Macdonald KA, Fronck A. Validation of a method for determination of the ankle-brachial index in the seated position. *J Vasc Surg*. 2008 Nov; 48(5):1204–10.
92. Gornik HL. Rethinking the morbidity of peripheral arterial disease and the “normal” ankle-brachial index. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 24; 53(12):1063–4.
93. Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP, Fitzgerald DE, Keates JS, MacMillan D. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology*. 1971 Jan;22(1):52-5.
94. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414.
95. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Apr;64(4):295-304.

- 96.Greenhalgh RM, Rosengarten DS, Mervart I, Lewis B, Calnan JS, Martin P. Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1971 Oct 30;2(7731):947-50.
- 97.Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on. Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103.
- 98.Greig C, Butler F, Skelton D, Mahmud S, Young A. Treadmill walking in old age may not reproduce the real life situation. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Jan;41(1):15-8.
- 99.Haberl R, Tittus J, Böhme E, Czernik A, Richartz BM, Buck J, Steinbigler P. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1112-9.
- 100.Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61-9.
- 101.Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr, McDermott M, Moneta G, Oka R, Newman AB, Pearce WH. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2826-9.
- 102.Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1472-9.
- 103.Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner Jg, Mossack KF. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1988 Dec 20;8:525-32.
- 104.Hijazi R. Glycated hemoglobin also predicts cardiovascular risk in adults without diabetes. *BMJ*. 2009;338:b215.

- 105.Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE. Microalbuminuria is common, also in nondiabetic, nohypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factor and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001 Jun;249(6):519-26.
- 106.Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001 Sep 19;286(11):1317–24.
- 107.Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463–654.
- 108.Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1239-312.
- 109.Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, Mahn M, Kunert J, Groh S, Pittrow D, von Bilderling P, Sternitzky R, Diehm C. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med.* 2007 May;12(2):105–12.
- 110.Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJ, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non–insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jan;18(1):133-8.

111. Hoogeveen EK, Mackaay AJ, Beks PJ, Kostense PJ, Dekker JM, Heine RJ, Nijpels G, Rauwerda JA, Stehouwer CD. Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*. 2008 May;38(5):290-5.
112. Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):206–10.
113. International Diabetes Federation. El atlas de la diabetes. 6ª Edición. 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas/es>.
114. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Becker CR. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 2004 Apr;25(2):145–55.
115. Janssen A. Pulsatility index is better than ankle-brachial Doppler index for non-invasive detection of critical limb ischaemia in diabetes. *Vasa*. 2005 Nov;34(4):235–41.
116. Jayasekara H, English DR, Room R, MacInnis RJ. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014 May;179(9):1049-59.
117. Johnson TR, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Leber AW, von Ziegler F, Rist C, Buhmann S, Knez A, Reiser MF, Becker CR. Dual-source CT cardiac imaging: initial experience. *Eur Radiol*. 2006 Jul;16(7):1409-15.
118. Jönsson B, Lindberg LG, Skau T, Thulesius O. Is oscillometric ankle pressure reliable in leg vascular disease? *Clin Physiol*. 2001 Mar;21(2):155–63.
119. Jorgensen JJ, Strandén E, Gjolberg T. Measurements of common femoral artery flow velocity in the evaluation of aortoiliac atherosclerosis: comparisons between pulsatility index, pressures measurements and pulse-volume recordings. *Acta Chir Scand*. 1988 Apr;154(4):261-6.
120. Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in

- peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999 Jul;18(1):25-9.
- 121.Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Jan;33(1):13-8.
- 122.Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med.* 1996 Mar;13(3):243-6.
- 123.Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(945):217-23.
- 124.Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-causes mortality in Western and Eastern Europe between 1970-2000. *Eur Heart J.* 2006 Jan;27(1):107-13.
- 125.Khilnani NM, Winchester PA, Prince MR, Vidan E, Trost DW, Bush HL Jr, Watts R, Wang Y. Peripheral vascula disease: combined 3D bolus chase and dynamic 2D MR angiography compared with x-ray angiography for treatment planning. *Radiology.* 2002 Jul;224(1):63-74.
- 126.Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ.* 2002 Oct 19;325(7369):857.
- 127.Klein S, Hage JJ. Measurement, calculation, and normal range of the ankle-arm index: a bibliometric analysis and recommendation for standardization. *Ann Vasc Surg.* 2006 Mar; 20(2):282-92.
- 128.Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation.* 2004 Mar 23;109(11):1349-53.

- 129.Kramer CM. All high risk patients should not be screened with computed tomographic angiography. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1333-9.
- 130.Kramer H, Jacobs DR Jr, Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R, Tracy R, Cooper R, Liu K. Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):38–43.
- 131.Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Bunker CH. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Sep;19(9):2189–98.
- 132.Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003 Nov;8(4):237–42.
- 133.Lahoz C, Mostaza JM. Ankle-brachial index: a useful tool for stratifying cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Jul;59(7):647-9.
- 134.Lahoz C, Vicente I, Laguna F, García-Iglesias MF, Taboada M, Mostaza JM. Metabolic syndrome and asymptomatic peripheral artery disease in subjects over 60 years of age. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):148-50.
- 135.Lahoz C, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Mostaza JM. Ankle/arm index and cardiovascular risk estimated by score function in non-diabetic subjects in primary prevention. *Clin Invest Arterioscl*. 2006 Apr;18(2):45-50.
- 136.Lallukka MT, Sarlio-Lähteenkorva S, Roos E, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E. Working conditions and health behaviours among employed women and men: the Helsinki Health Study. *Prev Med*. 2004 Jan;38(1):48-56.
- 137.Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):147-54.

- 138.Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005 Jun 24;96(12):1221–32.
- 139.Leyendecker JR, Elsass KD, Johnson SP, Diffin DC, Cull DL, Light JT, Dawson DL. The role of infrapopliteal MR angiography in patients undergoing optimal contrast angiography for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Interv Radiol.* 1998 Jul-Aug;9(4):545-51.
- 140.Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
- 141.Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Alvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: CEIPC 2008 Spanish adaptation. *Rev Esp Salud Publica.* 2008 Nov-Dec;82(6):581-616.
- 142.Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Bild DE, Detrano R. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 22;49(20):2013–20.
- 143.Luisis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
- 144.MacDonald LA, Cohen A, Baron S, Burchfiel CM. Occupation as Socioeconomic Status or Environmental Exposure? A Survey of practice among population-based cardiovascular studies in the United States. *Am J Epidemiol.* 2009 Jun 15;169(12):1411-21.
- 145.Maintz D, Tombach B, Juergens KU, Weigel S, Heindel W, Fischbach R. Revealing in-stent stenoses of the iliac arteries: comparison of multidetector CT with MR angiography and digital radiographic angiography in a Phantom model. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Nov;179(5):1319-22.
- 146.Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent–induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1333-40.

147. Marks LA, Groch A. Optimizing cuff width for noninvasive measurement of blood pressure. *Blood Press Monit.* 2000 Jun ;5(3):153–8.
148. Marmot MG, Rose G, Shipley M, Hamilton PJ. Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *J Epidemiol Community Health.* 1978 Dec;32(4):244-9.
149. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covas M, Aubó C, Elosua R. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health.* 1998 Nov;52(11):707-15.
150. McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg.* 1989 Jul;3(3):273-7.
151. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, Wu C, Homma S, Sharrett AR. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease. *Am J Epidemiol.* 2005 Jul 1;162(1):33–41.
152. McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 26;82(10B):30T-6T.
153. McGrowder D, Riley C, Morrison EY, Gordon L. The role of High-Density Lipoproteins in reducing the risk of vascular diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol.* 2011;2011:496925.
154. McPhail IR, Spittell PC, Weston SA, Bailey KR. Intermittent claudication: an objective office-based assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1381-85.
155. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc).* 2005 Apr 30;124(16):606-12.
156. Megnien JL, Sene V, Jeannin S, Hernigou A, Plainfosse MC, Merli I, Atger V, Moatti N, Levenson J, Simon A. Coronary calcification and its relation to

- extracoronary atherosclerosis in asymptomatic hypercholesterolemic men. the PCV METRA Group. *Circulation*. 1992 May;85(5):1799–1807.
- 157.Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Feb;18(2):185-92.
- 158.Mendoza-Rodríguez V, Llenera CLR, Olivares EW, Cabrera JO, Armas NB, Hernández J. The calcium score related to coronary disease severity. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2010;16(1):84-98.
- 159.Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, Ditrano CJ, Leon MB. Patterns of calcification in coronary artery disease: a statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation*. 1995 Apr 1;91(7):1959-65.
- 160.Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med*. 1992 Mar;231(3):273-9.
- 161.Molina JM. Riesgo cardiovascular, ocupación y riesgos laborales en una población laboral de Catalunya. *Med Segur Trab*. 2008 Sep;54(212):91-8.
- 162.Mostaza JM, Lahoz C. Tables for cardiovascular risk estimation: many questions remain. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 15;126(14):535-36.
- 163.Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, Lahoz C. Ankle brachial index and cardiovascular risk. *Med Clin*. 2003 Jun 14;121(2):68-73.
- 164.Mowat BF, Skinner ER, Wilson HM, Leng GC, Fowkes FG, Horrobin D. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 1997 Jun;131(2):161-6.
- 165.Mundt KA, Chambless LE, Burnham CB, Heiss G. Measuring ankle systolic blood pressure: validation of the Dinamap 1846 SX. *Angiology*. 1992 Jul;43(7):555–66.

- 166.Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease--study design and objectives. *Am Heart J.* 2010 Jul;160(1):49-57.
- 167.Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1981–87.
- 168.Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002 Jun;143(6):961-5.
- 169.Nagle FJ, Balke B, Naughton JP. Gradational step tests for assessing work capacity. *J Appl Physiol.* 1965 Jul;20(4):745-8.
- 170.Nam SC, Han SH, Lim SH, Hong YS, Won JH, Bae JI, Jo J. Factors affecting the validity of ankle-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. *Angiology.* 2010 May;61(4):392-6.
- 171.Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease:meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology.* 2000 Oct;217(1):105-14.
- 172.Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, O'Leary D, Kronmal R, Burke GL, Kuller LH. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1674-9.
- 173.Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation.* 2001 Nov 24;104(22):2679–84.
- 174.Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. 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 Mar;19(3):538-45.

175. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):837-45.
176. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2292-300.
177. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(suppl 1):S1-S75.
178. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1745-51.
179. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1046-51.
180. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):326-40.
181. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: Data from the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Apr;55(4):583-9.

182. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. A critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982 Jun;91(6):686–93.
183. Ouriel K, Zarins CK. Doppler ankle pressure: an evaluation of three methods of expression. *Arch Surg*. 1982 Oct;117(10):1297–1300.
184. Parameswaran GI, Brand K, Dolan J. Pulse oximetry as a potential screening tool for lower extremity arterial disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):442–6.
185. Park HE, Heo NJ, Kim M, Choi SY. Significance of microalbuminuria in relation to subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic nonhypertensive, nondiabetic subjects. *J Korean Med Sci*. 2013 Mar;28(3):409-14.
186. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):388–91.
187. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
188. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):697–716.

- 189.Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, McCulloch C, Callister TQ, Browner WS. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk. *BMC Medicine*. 2004 Aug 24;2:31.
- 190.Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jan;41(1):110-6.
- 191.Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):e44.
- 192.Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002 Aug 28;288(8):980-7.
- 193.Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(5):344-53.
- 194.PyöräläK, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994 Oct;15(10):1300–31.
- 195.Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):552-7.
- 196.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 Surg*. 2009 Sep;38(3):305-11.
- 197.Ray SA, Srodon PD, Taylor RS, Dormandy JA. Reliability of ankle-brachial pressure index measurement by junior doctors. *Br J Surg*. 1994 Feb;81(2):188–90.
- 198.Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker PM. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul; 36(1):39–43.
- 199.Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011 Jul;32:(14)1769-818.
- 200.Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):733-9.
- 201.Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425-8.
- 202.Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1959-65.
- 203.Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):437-43.
- 204.Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR. From Framingham´s equation to cardiovascular prevention. *Med Clin (Barc)*. 2003 Sep 20;121(9):334-6.

205. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, de Zeeuw D, van Der Schouw YT. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2001 Jun 26;103(25):3057-61.
206. Rubio MA. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr*. 2006;53(1):86.
207. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2157-62.
208. Rutherford RB, Lowenstein DH, Klein MF. Combining segmental systolic pressures and plethysmography to diagnose arterial occlusive disease of the legs. *Am J Surg*. 1979 Aug;138(2):211-8.
209. Rutter MK, Massaro JM, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Fasting glucose, obesity, and coronary artery calcification in community-based people without diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):1944–50.
210. Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg*. 2003 Aug;38(2):313-8.
211. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, Cabrera-Sierra M, García-García A, Rueda-Vicente J, Gálvez-Moraleda A, González-Quintela A. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population. *Rev Esp Cardiol*. 2006 May;59(5):421–30.
212. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2007 May;60(5):476-85.
213. Sans S, Paluzie G, Balañá L, Puig T, Balaguer-Vintró I. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension between 1986 and 1996: the MONICA-Catalonia study. *Med Clin (Barc)*. 2001 Sep 15;117(7):246-53.

- 214.Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006 Sep;44(3):531–6.
- 215.Schroder H, Elosua R, Vila J, Marti H, Covas MI, Marrugat J. Secular trends of obesity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Mar;15(3):557-62.
- 216.Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, Wijns W. Meta Analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for non-invasive coronary angiography. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):404-11.
- 217.Schulte PA, Wagner GR, Ostry A, Blanciforti LA, Cutlip RG, Krajnak KM, et al. Work, Obesity, and Occupational Safety and Health. *Am J Public Health.* 2007 Mar;97(3):428-36.
- 218.Segura A, Rius MG. Cardiovascular risk factors in a rural population of Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol.* 1999 Aug;52(8):577-88.
- 219.Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of an risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004 Aug 10;110(6):738-43.
- 220.Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):421-31.
- 221.Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glicated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):800-11.
- 222.Serrano FJ, Martín A. Peripheral artery disease:pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Sep;60(9):969-82.

- 223.Simon A, Giral P, Levenson J. Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men: association with coronary risk profile. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1414–21.
- 224.Simonsick EM, Gardner AW, Poehlman ET. Assessment of physical function and exercise tolerance in older adults: reproducibility and comparability of five measures. *Aging (Milano)*. 2000 Aug;12(4):274-80.
- 225.Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-Density Lipoprotein as a therapeutic target. A Systematic Review. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):786-98.
- 226.Smith FB, Lee AJ, Price JF, van Wijk MC, Fowkes FG. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg*. 2003 Dec;38(6):1323-30.
- 227.Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.
- 228.Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classifications of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
- 229.Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006 Feb;11(1):29–33.
- 230.Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1401–05.
- 231.Stoffers J, Kaiser V, Kester A, Schouten H, Knottnerus A. Peripheral arterial occlusive disease in general practice: the reproducibility of the ankle-arm systolic pressure ratio. *Scand J Prim Health Care*. 1991 Jun;9(2):109–14.

232. Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, Egawa K, Shimizu S, Maegawa H, Haneda M, Yasuda H, Morikawa S, Inubushi T, Kikkawa R. Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2107–14.
233. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Musa R, Kurokawa W, Yoshinaka T, Fukui T. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract*. 2006 Feb;23(1):10–4.
234. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010. Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):e525-55.
235. Taylor LM Jr, DeFrang RD, Harris EJ Jr, Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 1991 Jan;13(1):128-36.
236. The ARIC investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol*. 1989 Apr;129(4):687-702.
237. The INTERSALT Co-operative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium. *BMJ*. 1988 Jul 30;297:319-28.
238. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2006 Feb;13(1):104-14.

- 239.Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, Myers SI, Clagett GP. Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1994 Apr;19(4):668-74.
- 240.Van Montfrans GA. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Press Monit.* 2001 Dec;6(6):287–90.
- 241.Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1;345(18):1291-7.
- 242.Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza JM. Prevalence of an abnormal ankle-brachial index in relation to the cardiovascular risk estimated by the Framingham function. *Med Clin (Barc ).* 2005 May 7;124(17):641-4.
- 243.Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza Prieto JM. Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Rev Clin Esp.* 2006 May;206(5):225-9.
- 244.Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology.* 2000 Jul;216(1):67-77.
- 245.Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2005 Nov 29;112(22):3501–08.
- 246.Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1189-91.
- 247.Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1662-7.

248. Weber C, Begemann P, Wedegärtner U, Meinertz T, Adam G. Calcium scoring and coronary angiography performed with multislice CT-Clinical experience. *Rofo*. 2005 Jan;177(1):50-9.
249. Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013 Nov 12;128(20):2241-50.
250. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2206–10.
251. Willmann JK, Mayer D, Banyai M, Desbiolles LM, Verdun FR, Seifert B, Marincek B, Weishaupt D. Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):465-74.
252. Willmann JK, Wildermuth S, Pfammatter T, Roos JE, Seifert B, Hilfiker PR, Marincek B, Weishaupt D. Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):798-811.
253. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May;97(18):1837-47.
254. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*. 1950 Aug;220(2):117–26.
255. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
256. Xing FY, Neeland IJ, Gore MO, Ayers CR, Paixao AR, Turer AT, Berry JD, Khera A, de Lemos JA, McGuire DK. Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1c levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function: Observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2014 Jan;11(1)11–8.

257. Yamada Y, Ishizaki M, Tsuritani I. Prevention of weight gain and obesity in occupational populations: a new target of health promotion services at worksites. *J Occup Health*. 2002;44:373-84.
258. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969 Sep;56(9):676-79.
259. Yataco AR, Gardner AW. Acute reduction in ankle/brachial index following smoking in chronic smokers with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology*. 1999 May;50(5):355-360.
260. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993 Jul;36(7):615-21.
261. Zimmermann M, González MF, Galán I. Cardiovascular risk profiles by occupation in Madrid region, Spain. *Rev Esp Salud Pública*. 2010 May-Jun;84(3):305-20.



# **ANEXOS**

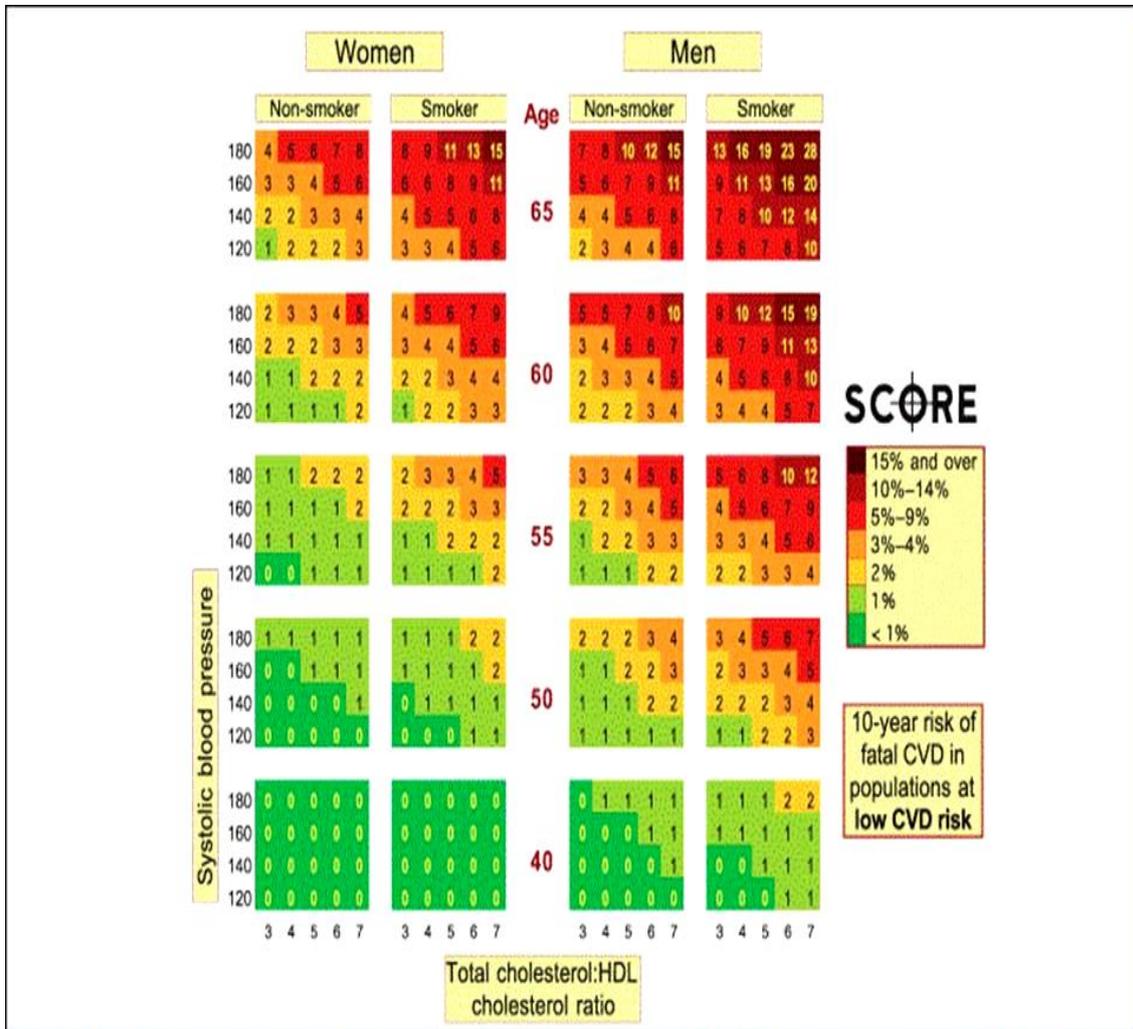


**Anexo I. Niveles de evidencia y grados de recomendación.**

<b>CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE</b>	
<b>Ia</b>	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
<b>Ib</b>	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
<b>IIa</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
<b>IIb</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
<b>III</b>	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
<b>IV</b>	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.
<b>GRADOS DE RECOMENDACIÓN</b>	
<b>A</b>	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib).
<b>B</b>	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, II b y III).
<b>C</b>	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV).



Anexo II. Tabla SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular utilizando el cociente colesterol total/ colesterol HDL.





## **Anexo III. Hoja de información al paciente y consentimiento informado del proyecto AWHS.**



Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud  
Programa de Investigación Cardiovascular de Aragón



### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TRABAJADOR**

#### **Naturaleza del proyecto**

Aragón, al igual que otros países desarrollados, está sufriendo una epidemia de sobrepeso y de obesidad, que conlleva un mayor riesgo de padecer diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedades hepáticas, respiratorias y músculo-esqueléticas. Sin embargo no afecta por igual a todas las personas, algunas están más predispuestas que otras. Sabemos que los factores genéticos y ambientales (como el estilo de vida) pueden influir en el desarrollo futuro de la enfermedad.

Con esta preocupación nace el estudio de los trabajadores de Aragón, también llamado AWHS (Aragón Workers' Health Study),

El objetivo de este estudio es conocer qué factores ambientales y genéticos hacen que progresen los factores de riesgo (obesidad, diabetes, colesterol elevado, tabaquismo, sedentarismo, etc.) y nos lleven a sufrir la enfermedad clínica: angina de pecho, infarto de miocardio, claudicación de extremidades, accidente cerebrovascular, etc.

El fin último es lograr una prevención cardiovascular más eficaz, centrándola sobre los trabajadores más predispuestos o con mayor riesgo de sufrir la enfermedad.

Los investigadores responsables de este estudio pertenecen al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), a la Universidad de Zaragoza, al Centro Nacional de investigaciones cardiovasculares (CENIC) y al Servicio Aragonés de la Salud (SALUD).

La duración del estudio será de 10 años, comenzando en el 2007.

*En qué consiste la participación.*

Solicitamos su consentimiento informado para que usted nos autorice a:

- Acceder a los datos clínicos que se han recogido en el reconocimiento médico anual habitual en su empresa, de forma totalmente anónima y exclusivamente con fines de investigación.

Utilizar los restos de sangre, suero y plasma que son desechados tras el análisis de sangre rutinario de su reconocimiento médico anual para realizar en esos restos los análisis bioquímicos y genéticos que nos permitan encontrar un marcador que nos indique de forma temprana el riesgo de enfermedad cardiovascular que tiene cada trabajador.

- Realizar distintas técnicas de imagen incruentas, no invasivas y exentas de riesgo, a individuos seleccionados, para poder detectarle lesiones precoces de enfermedad aterosclerótica en sus arterias, y poder así aplicarle la mejor prevención cardiovascular posible.

*Qué hacen los investigadores con las muestras de sangre.*

Las muestras de sangre se procesarán en el laboratorio para poder separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para, posteriormente, hacer análisis bioquímicos. De las células sanguíneas se extrae el material genético (el DNA) con el que se harán los análisis.

Parte del plasma y del DNA de su muestra se depositará congelado en el banco de muestras para análisis futuros con el mismo objetivo. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación, procedimiento que siempre se hará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias. El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud y el Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares serán los responsables de la custodia de dichas muestras.

*Qué hacen los investigadores con los datos que recogen.*

Los datos se guardan en ficheros, en soporte de papel o en bases de datos informatizadas. Estos ficheros identifican a cada participante con un código, por tanto no contienen ni su nombre ni otro dato que pueda ir contra su derecho a la confidencialidad. Con los datos de estos ficheros después se hacen análisis estadísticos para relacionarlos con los resultados de los análisis genéticos. Finalmente los resultados derivados de estos análisis se publican en revistas científicas. Estos datos no se utilizarán para otra finalidad que no sea la descrita y para su uso se seguirá siempre: su voluntad, la normativa vigente respecto a protección de datos de carácter personal y en general a la ética en la investigación científica.

Los resultados de los análisis de sangre, tanto de los habituales, como de los especiales y de DNA, así como los resultados de las exploraciones de imagen, son entregados directamente al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de General Motors Figueruelas, para que sea su médico de empresa el que le transmita la información confidencial a cada trabajador.

*Beneficios y riesgos de participar en el estudio.*

El beneficio del estudio para la sociedad es profundizar en el conocimiento de la enfermedad cardiovascular y así intentar encontrar herramientas (marcadores) para detectar la enfermedad antes de que provoque síntomas, para mejorar su prevención y tratamiento, detectando a las personas que tienen más riesgo de padecer enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, angina, infarto cerebral etc. Este estudio ayudará a identificar rasgos de la enfermedad y genes que contribuyan a descubrir nuevas posibilidades diagnósticas y nuevos tratamientos.

A corto plazo no se prevé que los resultados obtenidos del estudio puedan beneficiar directamente al individuo participante, aunque esperamos obtener estas herramientas diagnósticas útiles a partir de los tres años de iniciado el estudio. Por ello, es probable que usted pueda salir beneficiado de unas novedosas e incruentas técnicas de imagen para el diagnóstico de enfermedad subclínica y un conocimiento más profundo sobre sus metabolismo, hábitos de vida y, por tanto, sobre su riesgo cardiovascular.

Los riesgos para los participantes del estudio son inexistentes.

*Garantía de participación voluntaria.*

Si a pesar de todo decide no participar, su atención por el personal médico de la factoría General Motors España Figueruelas no se verá afectada en nada, Además, en el caso que usted acepte participar, ha de saber que se puede retirar en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, y en tal caso, su muestra será retirada del banco de almacenamiento.

*Confidencialidad y anonimato.*

El Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, a través de sus investigadores, se responsabiliza de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación y los datos del participante. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente sólo constan en la historia clínica. Todos los datos de esta investigación, se guardan informatizados en unos ficheros especialmente diseñados para la investigación y no aparecerá ni su nombre ni ningún otro dato que le pueda identificar. Cada participante se identifica con un código, para evitar utilizar su nombre, que le identifica en todo el estudio (en las muestras, en los análisis, en las bases de datos, etc.). Los investigadores que no pertenecen al equipo de asistencia, como por ejemplo los del laboratorio, reciben las muestras identificadas sólo con el código. Estos procedimientos están sujetos a la Ley Orgánica 15 /1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal ya la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****PROYECTO: Estudio de la salud de los trabajadores de Aragón**

Yo, ..... (nombre y apellidos)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: .....(nombre y apellidos del  
investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos, y analíticos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado Firma del Investigador

Fecha:

## Anexo IV. Documento de aprobación del proyecto AWHs por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)  
Avda. Gómez Laguna, 25 planta 3  
50009 Zaragoza

Dña. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

### CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado “Aragón Workers Health Study”

Investigador Principal: **Dr. Jose Antonio Casasnovas Lenguas**.

Ha sido evaluado por este Comité y tras la revisión de la documentación aportada, este CEIC resuelve **AUTORIZAR** la realización del estudio, según consta en el acta 09/2007, de 16 de mayo de 2007, y en este sentido se informa al Investigador Principal del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 23 de mayo de 2007.

María González Hinjos





## Anexo V. Documento de aprobación de la presente tesis por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.



**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0132

29 de julio de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/07/2015, Acta Nº 13/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Detección precoz de la patología cardiovascular en población activa: Medición del índice de tobillo brazo. Factores socio-laborales y nuevos factores de riesgo cardiovascular.**

**Investigador Principal: Alberto Royo Villa. Universidad de Zaragoza**

**Versión protocolo: junio/2015**

**Versión hoja de información a los participantes y consentimiento informado: junio/2015**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza, a 29 de julio de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

