

## Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes

Ana Huelmos<sup>a</sup>, Julia Jiménez<sup>a</sup>, Carlos Guijarro<sup>b</sup>, Juan C. Belinchón<sup>b</sup>, Enrique Puras<sup>c</sup>, Carmen Sánchez<sup>d</sup>, María L. Casas<sup>e</sup> y Lorenzo López-Bescos<sup>a</sup>, en representación de los investigadores del estudio AIRVAG

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

<sup>c</sup>Departamento de Cirugía Vascular. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

<sup>d</sup>Departamento de Neurología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

<sup>e</sup>Laboratorio de Bioquímica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La enfermedad arterial/vascular periférica frecuentemente se asocia con enfermedad coronaria. El objetivo es evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes entre pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) con o sin enfermedad vascular periférica.

**Pacientes y método.** Realizamos un estudio prospectivo en 141 pacientes (< 70 años) que ingresaron consecutivamente por síndrome coronario agudo. El diagnóstico de enfermedad arterial periférica (EVP) se basó en un índice tobillo-brazo  $\leq 0,9$ . Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y se midieron las concentraciones séricas de proteína C reactiva, homocisteína, amiloide A, lipoproteína (a), fibrinógeno, apolipoproteína A1 y B100, y microalbuminuria. Además, se determinaron varios genotipos.

**Resultados.** Los pacientes fueron estratificados en 2 grupos de acuerdo con la presencia ( $n = 37$ , el 26% del total, grupo SCA-EVP) o ausencia ( $n = 104$ , grupo SCA) de enfermedad arterial periférica. Los pacientes del grupo SCA-EVP eran más viejos y tenían una significativa mayor prevalencia de diabetes e hipertensión. Las concentraciones de proteína C reactiva, homocisteína, amiloide A y microalbuminuria fueron significativamente mayores en el grupo SCA-EVP (3,1 frente a 2,18 mg/l [ $p < 0,05$ ]; 11,45 frente a 9,4 mmol/l [ $p < 0,01$ ]; 5,2 frente a 3,7 mg/ml [ $p < 0,05$ ], y 4,89 frente a 3,1 mg/l [ $p < 0,05$ ], respectivamente). El análisis de regresión logística mostró que la diabetes mal controlada, la exposición al tabaco

tiempo-dependiente y la presión de pulso fueron predictores independientes de la presencia de EVP.

**Conclusiones.** Varios factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes son más prevalentes en pacientes con SCA y enfermedad arterial periférica, y algunos de ellos son predictores independientes de ésta.

**Palabras clave:** *Enfermedad arterial periférica. Enfermedad coronaria. Factores de riesgo cardiovascular.*

### Underrecognized Peripheral Arterial Disease in Patients With Acute Coronary Syndrome: Prevalence of Traditional and Emergent Cardiovascular Risk Factors

**Introduction and objectives.** Peripheral arterial disease (PAD) frequently coexists with coronary artery disease. Our objective was to determine the prevalence of traditional and emergent cardiovascular risk factors in patients with acute coronary syndrome (ACS), with or without PAD.

**Patients and method.** A prospective study of 141 consecutive patients (< 70 years old) admitted to our hospital with ACS was performed. PAD was diagnosed when the ankle-brachial index (ABI) was  $\leq 0.9$ . Traditional cardiovascular risk factors were evaluated. C-reactive protein, homocysteine, amyloid A, lipoprotein (a), fibrinogen, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B100 serum levels, and microalbuminuria were measured. Specific genotypes were also determined.

**Results.** Patients were divided into two groups according to whether PAD was present (37 patients, 26% of total, ACS-PAD group) or absent (104 patients, ACS group). In the ACS-PAD group, patients were older, and diabetes and hypertension were significantly more common. Moreover, levels of C-reactive protein (3.1 mg/L vs 2.18 mg/L;  $P < .05$ ), homocysteine (11.45 mmol/L vs 9.4 mmol/L;  $P < .01$ ), amyloid A (5.2 mg/mL vs 3.7 mg/mL;  $P < .05$ ), and microalbuminuria (4.89 mg/L vs 3.1 mg/L;  $P < .05$ ) were significantly higher in this group. Logistic re-

Este estudio ha sido financiado por la compañía farmacéutica SANOFI-AVENTIS y por el Fondo de Investigación Sanitaria Instituto de Salud Carlos III (FIS 00/0412-03/1570).

Correspondencia: Dra. A. Huelmos.  
Fundación Hospital Alcorcón.  
Avda. Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid. España.  
Correo electrónico: aihuelmos@fhacorcon.es

Recibido el 12 de abril de 2005.  
Aceptado para su publicación el 19 de agosto de 2005.

## ABREVIATURAS

EC: enfermedad coronaria.  
EVP: enfermedad vascular/arterial periférica.  
FRC: factores de riesgo cardiovascular.  
ITB: índice tobillo-brazo.  
SCA: síndrome coronario agudo.

gression analysis showed that poorly controlled diabetes (OR = 6.3; 95% CI, 1.1-36.7), time-dependent tobacco exposure (OR = 1.5 per decade; 95% CI, 1.2-2.0), and high pulse pressure (OR = 1.9 per 10 mmHg; 95% CI, 1.3-2.7) were independent predictors of the presence of PAD.

**Conclusions.** Several traditional and emergent cardiovascular risk factors were more prevalent in patients with acute coronary syndrome and peripheral arterial disease. Moreover, some factors were independent predictors of peripheral arterial disease.

**Key words:** *Peripheral arterial disease. Coronary disease. Cardiovascular risk factors.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que implica la totalidad del árbol vascular arterial. Se ha demostrado que los pacientes con lesiones sintomáticas en un territorio vascular tienen lesiones ateroscleróticas adicionales, muchas veces asintomáticas, en otras regiones vasculares<sup>1</sup>. Igualmente, se sabe que los pacientes con aterosclerosis en múltiples regiones vasculares tienen peor pronóstico que los pacientes con aterosclerosis en un solo territorio vascular. Así, en pacientes con enfermedad coronaria (EC) conocida, la presencia adicional de enfermedad arterial/vascular periférica (EVP) empeora considerablemente el pronóstico<sup>2,3</sup>. Por otra parte, algunos estudios ponen de manifiesto la diferente implicación de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) en el desarrollo de aterosclerosis en diferentes regiones vasculares<sup>4</sup>. La búsqueda de lesiones ateroscleróticas no diagnosticadas en territorios vasculares periféricos no es una práctica sistemática en pacientes ingresados por un evento coronario. Además, no sólo determinados FRC tradicionales, sino también algunos de los más novedosos, podrían desempeñar un papel en el desarrollo de lesiones periféricas asociadas a lesiones coronarias.

Así pues, nuestros objetivos fueron:

1. Detectar aterosclerosis coexistente en varias regiones vasculares en pacientes ingresados por síndrome co-

ronario agudo (SCA), siguiendo una estrategia de trabajo sistemática basada en técnicas diagnósticas no invasivas.

2. Evaluar la prevalencia de los FRC tradicionales, así como de los llamados emergentes en estos pacientes en presencia o ausencia de EVP.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Se incluyó en el estudio, de forma prospectiva, a 141 pacientes (de entre 35 y 70 años de edad) que ingresaron consecutivamente con el diagnóstico de SCA. Estos pacientes fueron diagnosticados y tratados siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>5,6</sup>.

Estos pacientes forman el grupo de pacientes cardiológicos incluidos en una cohorte más amplia, que constituye el estudio AIRVAG. El estudio AIRVAG (Atención Integral al Riesgo Vascular Global) es un estudio prospectivo iniciado en nuestro hospital en el año 2000 y en el que se lleva a cabo el seguimiento de una cohorte de pacientes que ingresaron con un evento isquémico en diferentes territorios vasculares. Nuestro artículo se centra en el grupo de pacientes que ingresaron con un evento coronario agudo.

Los criterios de exclusión fueron la insuficiencia renal crónica avanzada con creatinina sérica > 4 mg/dl o en diálisis y la coexistencia de enfermedades no vasculares que se sabe acortan la supervivencia a corto-medio plazo (neoplasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] severa).

### Método

#### Diseño del estudio

Tras la inclusión prospectiva de pacientes llevada a cabo durante el ingreso, éstos eran citados 1 mes después del evento coronario para realizar las exploraciones y las determinaciones analíticas mencionadas a continuación.

Posteriormente, para el análisis de los datos y de acuerdo con los objetivos de nuestro estudio, se dividió a los pacientes en 2 grupos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de EVP según el índice tobillo-brazo (ITB).

#### Procedimientos realizados

Todos los estudios y las determinaciones analíticas se realizaron un mes después del ingreso por el evento coronario.

*Métodos de valoración de aterosclerosis en territorios vasculares diferentes del coronario.* Se analizaron las variables clínicas y los métodos diagnósticos que se describen a continuación:

1. Variables clínicas: presencia de claudicación intermitente, antecedentes de cirugía previa de carótida y cirugía vascular periférica.

2. Métodos diagnósticos:

– Examen del flujo sanguíneo de las arterias de los brazos y las piernas mediante ultrasonografía Doppler. Se determinó así la presión arterial sistólica para cada extremidad y se calculó el índice ITB mediante el cociente entre la presión arterial del tobillo y la del brazo. Se diagnosticó EVP cuando este índice era  $\leq 0,9$ , siguiendo el criterio de autores expertos en este campo<sup>7</sup>.

– Búsqueda de aterosclerosis carotídea mediante la realización de una eco-Doppler de troncos supraaórticos con eco-Doppler ATL-HDI 3500 con cabezas multifrecuencia de 5-2 y 7-4 MHz. Se valoró la presencia de placas carotídeas (áreas definidas de engrosamiento), grosor mediointimal (media del grosor de la pared de tres medidas a 2, 4 y 6 cm proximal a la bifurcación carotídea común), y estenosis carotídea según los criterios de la University of South Florida<sup>8</sup>.

– Medida del diámetro máximo de la aorta infrarrenal mediante ecografía de aorta abdominal. La presencia de aneurisma se diagnosticó cuando el diámetro era  $> 3$  cm.

*Valoración de los factores de riesgo cardiovascular.* Entre los FRC tradicionales se valoraron los siguientes:

1. Dislipemia. Se realizó un perfil lipídico tras ayuno de 12 h y se determinaron el colesterol total y sus fracciones, y los triglicéridos. Se consideró que había dislipemia cuando el paciente estaba en tratamiento con un fármaco hipolipemiante o presentaba cualquiera de los siguientes criterios: colesterol total  $\geq 240$  mg/dl, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)  $< 40$  mg/dl.

2. Tabaquismo. Se consideró en cada paciente si era no fumador, fumador activo o ex fumador (si llevaba 6 meses sin fumar). Además, en los fumadores se evaluó la exposición al tabaco por el índice paquetes-año y los años de tabaquismo.

3. Diabetes. Se definió por el uso de un fármaco hipoglucemiante o por dos determinaciones de glucosa en ayunas  $\geq 125$  mg/dl.

4. Hipertensión. Se definió por el uso de tratamiento antihipertensivo o por una presión arterial en reposo  $\geq 140/90$  mmHg (sistólica [PAS] o diastólica [PAD]). En el análisis de los datos se consideraron la presión arterial casual y la presión de pulso, definida como la diferencia entre la PAS y la PAD.

*Determinaciones analíticas en relación con los factores de riesgo cardiovascular.*

1. FRC tradicionales. Perfil lipídico completo: colesterol total, cHDL y cLDL, triglicéridos y glucemia. En los pacientes diabéticos se determinó la hemoglobina glucosilada.

2. FRC emergentes. Fibrinógeno, lipoproteína (a), apolipoproteínas A1 y B, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, homocisteína, amiloide sérico tipo A y microalbuminuria (técnicas previamente validadas<sup>9</sup>).

*Otros factores de riesgo cardiovascular.* En cuanto a los marcadores genéticos, se determinaron los siguientes genotipos: apo E (E2E3, E2E4, E3E3, E3E4, E4E4), enzima de conversión de la angiotensina (IECA: DD, II, ID), glucoproteína IIB-III (PIA: A1A1, A2A2, A1A2) e inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1: 4G4G, 5G5G, 4G5G)<sup>10</sup>.

## Análisis estadístico

Hemos utilizado el test de la  $\chi^2$  y el test de la t de Student para comparar las características clínicas y analíticas entre los 2 grupos cuando los valores seguían una distribución normal. Para distribuciones no normales realizábamos previamente la transformación logarítmica de los valores.

El análisis de regresión logística multivariable se usó para determinar la asociación entre las distintas variables y la EVP. Las variables asociadas ( $p < 0,1$ ) con la presencia de EVP se incluyeron en un análisis de regresión logística por pasos hacia delante, con el fin de determinar las variables asociadas de modo independiente con la EVP.

## RESULTADOS

### Detección de enfermedad arterial periférica no conocida

En 37 pacientes se obtuvo un ITB  $\leq 0,9$  y, por definición, se consideró a estos pacientes portadores de EVP (grupo SCA-EVP). El resto de los pacientes ( $n = 104$ ) constituían el grupo en que no había evidencia de EVP (grupo SCA).

Por tanto, la prevalencia de EVP en nuestra población de pacientes ingresados por SCA es del 26%, con un intervalo de confianza (IC) del 95% calculado de acuerdo con el tamaño de la muestra de 18,7-33,2%.

Un total de 20 pacientes del grupo SCA-EVP referían historia de claudicación intermitente y en 2 se había realizado un *bypass* vascular periférico.

### Detección de aterosclerosis en otros territorios vasculares

1. Índice íntima-media carotídeo. En el grupo SCA-EVP, el índice íntima-media era significativamente superior ( $0,119 \pm 0,04$  frente a  $0,0905 \pm 0,02$ ;  $p = 0,007$ ).

2. Presencia de placas carotídeas. El 64,9% de los pacientes con EVP asociada presentaba placas carotídeas. Este porcentaje era significativamente superior ( $p < 0,001$ ) al de los pacientes del grupo SCA (24%).

3. Detección de aneurismas de aorta abdominal. En la serie total se detectaron aneurismas aórticos en 8 pacientes. Seis de ellos pertenecían al grupo SCA-EVP (p = 0,0011).

### Estudio de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular según la presencia de enfermedad vascular periférica

1. Edad y sexo. La edad de los pacientes del grupo SCA-EVP era significativamente mayor que la del grupo SCA (62 ± 6 frente a 58 ± 9 años, p = 0,022). No había diferencias en cuanto a la presencia de varones (el 83,8% en el grupo SCA-EVP frente al 84,6% en el grupo SCA).

#### 2. FRC tradicionales:

– Hiperlipemia. No había diferencia entre los 2 grupos en la prevalencia de dislipemia (el 75,7% en SCA-EVP y el 86,5% en SCA).

Tampoco se encontraron diferencias en los valores de colesterol y triglicéridos (tabla 1).

– Tabaquismo. No había diferencia entre los dos grupos en cuanto a los antecedentes personales de tabaquismo, con 31 pacientes del grupo SCA-EVP (83,8%) fumadores o ex fumadores y 80 del grupo SCA (76,9%).

Sin embargo, cabe destacar que, entre los que tenían historia de tabaquismo, los pacientes del grupo SCA-EVP habían sido fumadores durante más años que los pacientes del grupo SCA y que estas diferencias son significativas. Además, los primeros habían fumado mayor cantidad de tabaco que los segundos, con diferencias casi significativas (tabla 2).

– Diabetes. Encontramos una significativa mayor prevalencia de diabetes en el grupo SCA-EVP (el 35,1 frente al 19,2%). Además, hemos determinado la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de los diabéticos de ambos grupos y hemos observado que era significativamente superior en el grupo SCA-EVP (tabla 2). Igualmente, el porcentaje de pacientes diabéticos con HbA<sub>1c</sub> > 7% era superior en este mismo grupo (tabla 2).

– Presión arterial. Destacamos una significativa mayor prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de

TABLA 1. Parámetros lipídicos en ambos grupos

	Grupo SCA	Grupo SCA-EVP	p
CT, mg/dl	176,9 ± 35,4	183,5 ± 33,6	NS
cLDL, mg/dl	106,4 ± 27,9	112,9 ± 29,7	NS
cHDL, mg/dl	43,6 ± 11,2	43,8 ± 10,8	NS
Triglicéridos, mg/dl	111 <sup>a</sup>	170 <sup>a</sup>	NS

CT: colesterol total; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; grupo SCA: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo; grupo SCA-EVP: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica asociada.

<sup>a</sup>Mediana, dada en los valores que no siguen una distribución normal.

TABLA 2. Otros parámetros en relación con los factores de riesgo cardiovascular

	Grupo SCA	Grupo SCA-EVP	p
Tabaquismo, años	34,7 ± 10,9	41,4 ± 9,8	0,004
Paquetes-año	46,3 ± 29	58,2 ± 30,5	0,063
HbA <sub>1c</sub> , mg/dl	5,9 ± 1,5 (n = 31)	6,8 ± 0,6 (n = 13)	0,05
Microalbuminuria	3,1 <sup>a</sup>	4,9 <sup>a</sup>	0,028
HbA <sub>1c</sub> > 7%	3,8%	13,5%	0,039
PAS casual, mmHg	123 ± 18	132 ± 23	0,025
PAD casual, mmHg	77 ± 11	77 ± 11	ns
Presión pulso, mmHg	45 ± 14	55 ± 19	0,007

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; grupo SCA: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo; grupo SCA-EVP: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica asociada.

<sup>a</sup>Mediana, dada en los valores que no siguen una distribución normal.

pacientes con SCA-EVP que en el grupo con SCA (el 81 frente al 53%). Además, la PAS en la toma casual fue significativamente mayor en el primer grupo, al igual que la presión de pulso, pero no así la PAD (tabla 2).

### Factores de riesgo cardiovascular emergentes

1. En relación con los lípidos. No encontramos diferencias entre los dos grupos en las concentraciones de lipoproteína (a), apo A1 y apo B (tabla 3).

2. Marcadores inflamatorios y homocisteína. Objetivamos valores significativamente superiores de PCR y amiloide en el grupo SCA-EVP (tabla 4).

Además, los valores de fibrinógeno eran más altos en este grupo, aunque de forma casi significativa, al igual que los de homocisteína.

3. Estudio genético. Se determinaron los genotipos mencionados. Se analizaron a continuación los alelos y los genotipos que se asocian con enfermedad cardiovascular y que, según la bibliografía, son el alelo *E4*, *PIA2* y el genotipo *DD*. También se estudió el alelo *4G*, que parece ser protector.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de alguno de estos genotipos en pacientes con o sin EVP (tabla 5).

TABLA 3. Otros parámetros en relación con los lípidos

	Grupo SCA	Grupo SCA-EVP	p
Lipoproteína (a)	21,2 <sup>a</sup>	35,6 <sup>a</sup>	NS
apo A1	132,1 ± 30,6	136,1 ± 26,9	NS
apo B	88,8 ± 20,4	95,2 ± 21	NS

Grupo SCA: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo; grupo SCA-EVP: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica asociada.

<sup>a</sup>Mediana, dada en los valores que no siguen una distribución normal.

TABLA 4. Parámetros en relación con marcadores de riesgo cardiovascular

	Grupo SCA	Grupo SCA-EVP	p
PCR, mg/l <sup>a</sup>	2,18	3,1	0,016
Amiloide, mg/ml <sup>a</sup>	3,7	5,2	0,043
Fibrinógeno	340,3 ± 73,3	369,3 ± 91,2	0,057
Homocisteína, mmol/l <sup>a</sup>	9,4	11,45	0,067

PCR: proteína C reactiva; grupo SCA: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo; grupo SCA-EVP: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica asociada.

<sup>a</sup>Mediana dada en los valores que no siguen una distribución normal.

## Análisis multivariable

El análisis de regresión logística mostró que la diabetes mal controlada (definida como HbA<sub>1c</sub> < 7%), el tiempo de exposición al tabaco (evaluado por décadas) y el incremento de la presión de pulso (por cada 10 mmHg de aumento) fueron predictores independientes de la presencia de EVP (tabla 6).

## DISCUSIÓN

Uno de los resultados más relevantes de nuestro estudio es, sin duda, el hallazgo de una prevalencia mayor de estos nuevos o emergentes FRC en pacientes con cardiopatía isquémica y EVP asintomática o no diagnosticada, en comparación con los pacientes con cardiopatía isquémica aislada.

En los últimos años han surgido numerosos estudios que analizan estos novedosos FRC en poblaciones de pacientes con EC<sup>11,12</sup>. Al igual que algunos FRC tradicionales son más prevalentes en pacientes con EVP asociada a EC, cabe esperar que algunos de estos nuevos factores sean también más prevalentes. Son muy pocos los estudios publicados que se han centrado en pacientes coronarios y han realizado una búsqueda activa de aquellos con EVP no diagnosticada o subclínica asociada para posteriormente analizar si hay diferencias en los mencionados FRC.

En nuestra serie de pacientes hemos encontrado una prevalencia de EVP determinada por el ITB del 26%. De estos 37 pacientes, 15 permanecían asintomáticos, por lo que hay un alto porcentaje de casos que escapa a la valoración clínica sin más.

La prevalencia de EVP en pacientes con EC oscila en un amplio rango (15-35%), dependiendo de la manera de detección de la enfermedad periférica y de la población estudiada. Así, no es lo mismo detectar la enfermedad que se manifiesta clínicamente que detectar la que está aún subclínica o asintomática. Nikolsky et al<sup>13</sup> encontraron una prevalencia del 18,9% de EVP sintomática. Narins et al<sup>14</sup>, en un estudio realizado en 1.045 pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio, encontraron que un 7,5% refería claudicación intermitente.

TABLA 5. Factores genéticos en relación con el riesgo cardiovascular

	Grupo SCA	Grupo SCA-EVP	p
Alelo <i>E4</i> <sup>a</sup>	24,3%	13,9%	NS
Alelo <i>PIA2</i> <sup>b</sup>	31,1%	41,7%	NS
Genotipo <i>DD</i> <sup>c</sup>	45,6%	27,8%	NS
Alelo <i>4G</i> <sup>d</sup>	74,7%	75%	NS

Grupo SCA: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo; grupo SCA-EVP: grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica asociada.

<sup>a</sup>Gen *apo E*. <sup>b</sup>Gen glucoproteína IIb/III. <sup>c</sup>Gen enzima de conversión de la angiotensina. <sup>d</sup>Gen inhibidor-1 del activador del plasminógeno.

TABLA 6. Factores predictores de enfermedad arterial periférica en pacientes con síndrome coronario agudo

	Enfermedad vascular periférica
	OR (IC del 95%)
Diabetes mal controlada	6,3 (1,1-66,7)
Tiempo de exposición al tabaco	1,5 (1,2-2,0)
Presión de pulso	1,9 (1,3-2,7)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

En cuanto a la población estudiada, la edad y la severidad de la EC son determinantes de esta prevalencia<sup>15-17</sup>. Ness et al<sup>15</sup> han encontrado que un 26% de pacientes con EC de una edad media en torno a 80 años presenta EVP.

Dependiendo de la severidad de la EC, Atmer et al<sup>16</sup> han encontrado una prevalencia del 14% en pacientes con ninguna o mínima lesión ateromatosa y del 32% en pacientes con enfermedad severa.

Un estudio similar al nuestro en cuanto a la detección de EVP mediante el ITB es el estudio PIPS (Detection of Peripheral Arterial Disease in Patients Presenting for Coronary Angiography and/or Intervention Patients Study), diseñado por Moussa et al, cuyos resultados preliminares en 88 pacientes se expusieron en el Congreso del 2003 del American College of Cardiology<sup>18</sup>. La prevalencia de EVP encontrada es del 26%, la cual coincide con la nuestra.

La identificación de pacientes con EVP añadida a su EC nos parece un hecho interesante. En pacientes cuyo diagnóstico principal es la EVP (con o sin síntomas), la supervivencia a largo plazo es peor que en controles<sup>19,20</sup>. Cuando la EVP se asocia con enfermedad coronaria, empeora considerablemente el pronóstico<sup>14,21,22</sup>.

Es interesante comprobar que en los pacientes con EVP hay una mayor prevalencia de placas carotídeas (el 65 frente al 24%), lo que revela la afección más generalizada de la enfermedad aterosclerótica en estos pacientes y explicaría su peor pronóstico. La afección carotídea en pacientes con EC es frecuente, aunque varía según los autores<sup>23,24</sup>. Un estudio reciente publicado

por nuestro grupo muestra la alta incidencia de lesiones asintomáticas en otros territorios vasculares diferentes del territorio en que se manifiesta la afección clínica<sup>25</sup>.

Cuando analizamos la presencia de FRC tradicionales, encontramos una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes en los pacientes con EVP asociada. Es difícil comparar nuestros resultados con los de otros autores, pues no hay muchos trabajos con el mismo diseño, aunque la diabetes parece desempeñar un importante papel<sup>14,18,26</sup>. Por tanto, nuestros hallazgos en cuanto a los FRC tradicionales y su implicación como predictores independientes en la aparición de EVP son concordantes con los de otros trabajos ya realizados.

No encontramos diferencias en cuanto al perfil lipídico entre los dos grupos, al igual que Narins et al<sup>14</sup>.

Respecto a los marcadores inflamatorios, encontramos un aumento significativo de PCR, amiloide y fibrinógeno en los pacientes en los que coexisten la EC y la periférica. Hemos revisado ampliamente la bibliografía y hemos encontrado pocos estudios con un diseño similar que investiguen estos o parecidos marcadores. Uno de ellos ha sido publicado recientemente por Brevetti et al<sup>27</sup> y en él se compara a 134 pacientes con EC aislada con 40 con EVP asociada. En estos últimos, los marcadores inflamatorios estaban significativamente más elevados. Además, un porcentaje mayor de los pacientes con EVP asociada presentaba enfermedad multivasa. Narins et al<sup>14</sup> han encontrado resultados similares.

Este hallazgo respecto a los marcadores inflamatorios nos parece de gran relevancia. Nuestro estudio, al igual que otros, no es capaz de aclarar si este estado inflamatorio y protrombótico en pacientes con EC predispone al desarrollo de EVP o si simplemente refleja una afección aterosclerótica más difusa. Queda en el aire una duda razonable sobre si la elevación de los marcadores inflamatorios ocurre primero en determinados pacientes predispuestos a una enfermedad aterosclerótica más severa que con el paso del tiempo afecte a diversos territorios vasculares, o si es primero una afección vascular periférica que da lugar a la elevación de dichos marcadores.

En los últimos años, numerosos estudios han examinado los marcadores inflamatorios como predictores de eventos cardíacos recurrentes y de muerte tras un episodio coronario<sup>28-30</sup>. Incluso se han investigado en prevención primaria. La asociación más fuerte con el pronóstico se ha observado con el fibrinógeno y la PCR. La mayoría de estos estudios se ha realizado a largo plazo, pero en algunos se ha estudiado la supervivencia intrahospitalaria<sup>31,32</sup>. Datos recientes también han sugerido que la PCR puede ser un marcador de riesgo de reestenosis después de la revascularización percutánea<sup>33,34</sup>, pero no todos los estudios están de acuerdo con estos resultados<sup>35</sup>. Los valores elevados de PCR también predicen el pronóstico y los eventos recurrentes en pacientes con accidente cerebrovascular y EVP<sup>36-39</sup>. Recientemente, los grupos de trabajo del

American College of Cardiology/American Heart Association han realizado una revisión del tema y han incluido una clasificación de las recomendaciones<sup>40</sup>.

En cuanto a los valores de homocisteína, hemos encontrado que eran más elevados de forma casi significativa en los pacientes con EVP. Numerosos estudios han encontrado una relación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad cardiovascular<sup>41,42</sup>. Darius et al<sup>43</sup> objetivaron que la hiperhomocisteinemia sólo está ligeramente más relacionada con la EVP, pero no con la enfermedad coronaria y cerebrovascular.

En cuanto al estudio genotípico, no hemos encontrado una mayor prevalencia de ninguno de los genotipos en los pacientes con EVP asociada. Algunos estudios han demostrado una prevalencia mayor de determinados genotipos en pacientes con EVP como diagnóstico principal y de otros en pacientes con EC<sup>44,45</sup>. No hemos encontrado ningún estudio al respecto con un diseño similar al nuestro.

Beilby et al han encontrado que el polimorfismo (I/D) del gen de la ECA y el PIA1/A2 no están asociados con la EVP<sup>46</sup>.

### Limitaciones del estudio

Una limitación de nuestro estudio es el reducido tamaño de la población estudiada. Si bien es cierto que los resultados son muy acordes con los referidos en los pocos trabajos publicados con un diseño similar, hay que ser cautos a la hora de interpretar algunos de los hallazgos obtenidos. En particular, algunas tendencias detectadas en nuestro estudio podrían haber alcanzado la significación si se mantuvieran en una muestra más numerosa. Así, el pequeño tamaño reduce la capacidad de observar asociaciones entre los FRC estudiados y la EVP. De hecho, se observa que hay diferencias importantes en la concentración de triglicéridos entre ambos grupos (tabla 1) que, sin embargo, no alcanzan la significación estadística. Situaciones similares se observan para la lipoproteína (a) (tabla 3) y la distribución de genotipos (tabla 5). En estos casos no se puede saber si la asociación no existe o si el estudio carece de poder estadístico para ponerla de manifiesto.

### CONCLUSIONES

La EVP es relativamente común en pacientes con SCA y pasa desapercibida en la valoración clínica en un alto porcentaje de casos. Diversos FRC tradicionales y emergentes son más prevalentes en pacientes con SCA y EVP y algunos de ellos son predictores independientes de ésta.

### Implicaciones clínicas

Aunque no se pueden concluir directamente de nuestro estudio, creemos que sí se pueden derivar

una serie de consecuencias útiles en la práctica clínica.

La búsqueda de EVP no conocida en pacientes con enfermedad coronaria mediante métodos no invasivos, relativamente fáciles, nos parece de gran utilidad porque identifica a un subgrupo de pacientes no reconocidos en la exploración clínica convencional, con un peor pronóstico, que requerirían una modificación más agresiva de sus FRC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Criqui MH, Denenberg JO. The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med.* 1998;3:241-5.
- Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1091-5.
- Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1147-53.
- Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:453-9.
- López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1406-32.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286:1317-24.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis - Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q.* 2003;19:190-8.
- Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem.* 1999;45:1967-73.
- Lahoz C, Mostaza JM. Marcadores genéticos asociados con enfermedad cardíaca isquémica. *Med Clin (Barc).* 1999;113:463-70.
- Grewal J, Chan S, Frohlich J, Mancini GB. Assessment of novel risk factors in patients at low risk for cardiovascular events based on Framingham risk stratification. *Clin Invest Med.* 2003;26:158-65.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA.* 2003;290:932-40.
- Nikolsky E, Mehran R, Mintz GS, Dangas GD, Lansky AJ, Ayromong ED, et al. Impact of symptomatic peripheral arterial disease on 1-year mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Endovas Ther.* 2004;11:60-70.
- Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:440-6.
- Ness J, Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coronary artery disease, ischemic stroke, and symptomatic peripheral arterial disease and of associated risk factors in older men and women with and without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1255-6.
- Atmer B, Jogestrand T, Laska J, Lund F. Peripheral artery disease in patients with coronary artery disease. *Int Angiol.* 1995;14:89-93.
- Ciccone M, Di Noia D, Di Michele L, Corriero F, Di Biase M, Biasco MG, et al. The incidence of asymptomatic extracoronary atherosclerosis in patients with coronary atherosclerosis. *Int Angiol.* 1993;12:25-8.
- Moussa I, Mehran R, Roubin GS, Iyer S, Limpikankit T, Losquadro M, et al. Detection of peripheral arterial disease in patients presenting for coronary angiography and/or intervention patients study (PIPS) (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:113.
- Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Yaari S, Goldbourt U. Intermittent claudication in 8343 men and 21-year specific mortality follow-up. *Ann Epidemiol.* 1997;7:180-7.
- Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, Whittle JC, Tierney JA, Webster MW, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg.* 2001;33:251-8.
- Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381-6.
- Dawson I, Van Bockel JH, Brand R. Late nonfatal and fatal cardiac events after infrainguinal bypass for femoropopliteal occlusive disease during a thirty-one-year period. *J Vasc Surg.* 1993;18:249-60.
- Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol.* 1997;80:1429-33.
- Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis.* 2001;159:165-73.
- Luján S, Puras L, López-Bescos L, Belinchón JC, Gutiérrez M, Guijarro C. Occult vascular lesions in patients with atherothrombotic events: the AIRVAG Cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30:57-62.
- Tseng CH. Pulse pressure as a risk factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens.* 2003;25:475-85.
- Brevetti F, Piscione F, Sivestro A, Galasso G, Di Donato A, Oliva G, et al. Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2003;89:1058-63.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-6.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippon G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89:901-8.
- Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:145-9.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460-5.

32. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998;82:715-9.
33. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2001;104:992-7.
34. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2006-12.
35. Zhou YF, Csako G, Grayston JT, Wang SP, Yu ZX, Shou M, et al. Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-reactive protein levels or seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Cardiol.* 1999;84:595-8.
36. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke.* 2001;32:917-24.
37. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:800-3.
38. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Kaski JC. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa «vulnerable» y del paciente «vulnerable». *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:375-8.
39. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Martínez-Brotons A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:382-7.
40. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
41. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1392-403.
42. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Assanelli D, Archetti S, Ruggeri G, Salcuni N, et al. GENDIABE Investigators. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral arterial disease in Type 2 diabetic patients. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2540-7.
43. Darius H, Pittrow D, Haberl R, Trampisch HJ, Schuster A, Lange S, et al. Are elevated homocysteine plasma levels related to peripheral arterial disease? Results from a cross-sectional study of 6880 primary care patients. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:751-7.
44. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1250-5.
45. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens.* 1997;15:1579-92.
46. Beilby JP, Hunt CC, Palmer LJ, Chapman CM, Burley JP, McQuillan BM, et al. Perth carotid ultrasound disease assessment study. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with carotid plaque formation but not with intima-media wall thickening: results from the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Stroke.* 2003;34:869-74.

**APÉNDICE. Investigadores del estudio AIRVAG (Atención Integral Riesgo Vascular Global). Fundación Hospital Alcorcón**

---

Departamento de Medicina Interna: Carlos Guijarro (coordinador del estudio), Nieves Mesa, Juan Carlos Belinchón, Isabel González Anglada.

Departamento de Cirugía Vascular: Salvador Luján, Enrique Puras.

Departamento de Cardiología: Lorenzo López-Bescós, Ana Isabel Huelmos Rodrigo, Julia Jiménez, Nieves Tarín, Lidia Melgares.

Departamento de Neurología: Carmen Sánchez, Francisco J. Barriga.

Departamento de Laboratorio: María L. Casas,

Francisco J. Fernández, Miguel A. Treviño, Rosa M. Tolón.

---