

Artículo original

Prevalencia y características clínicas de la enfermedad arterial periférica en la población general del estudio Hermex

Francisco J. Félix-Redondo^{a,*}, Daniel Fernández-Bergés^b, María Grau^c, José M. Baena-Diez^d, José M. Mostaza^e y Joan Vila^c

^a Centro de Salud Villanueva Norte, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Unidad de Investigación Área de Salud, Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Servicio Extremeño de Salud y Fundesalud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^c Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM, Barcelona, España

^d Centro de Salud La Marina, Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, Institut Català de la Salut e IMIM, Barcelona, España

^e Unidad de Arteriosclerosis, Hospital Carlos III, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 15 de octubre de 2011

Aceptado el 5 de marzo de 2012

On-line el 22 de junio de 2012

Palabras clave:

Enfermedad arterial periférica
Claudicación intermitente
Índice tobillo-brazo
Epidemiología
Factor de riesgo
Enfermedad cardiovascular
Consumo de alcohol
Actividad física

RESUMEN

Introducción y objetivos: Determinar la prevalencia de enfermedad arterial periférica mediante el índice tobillo-brazo y evaluar los factores de riesgo, clínicos y diagnósticos asociados.

Métodos: Estudio transversal realizado entre 2007 y 2009, con muestra aleatoria de 2.833 sujetos entre 25 y 79 años representativa del área de salud de Don Benito (Badajoz). Se consideró diagnóstico de enfermedad arterial periférica un índice tobillo-brazo < 0,90. Se utilizó el cuestionario de Edimburgo para identificar formas sintomáticas. Se evaluaron las recomendaciones actuales de cribado, los cambios del riesgo coronario estimado conseguidos con su uso y la asociación con los factores de riesgo.

Resultados: La prevalencia de enfermedad arterial periférica fue del 3,7% (intervalo de confianza del 95%, 3,0-4,5%); el 5,0% (3,9-6,3%) en varones y el 2,6% (1,8-3,5%) en mujeres ($p = 0,001$). Las prevalencias acumuladas a partir de 50, 60 y 70 años fueron del 6,2, el 9,1 y el 13,1% respectivamente. La enfermedad era sintomática en el 13,3% (6,8-19,8%) de los casos. Las recomendaciones actuales de cribado no detectaron al 29,6% de los enfermos asintomáticos. El uso del índice aumentó el 32,7% los casos de riesgo coronario alto. Se halló asociación positiva de la enfermedad con edad, tabaquismo, hipercolesterolemia, sedentarismo, microalbuminuria y enfermedad cardiovascular, y negativa con el consumo de alcohol.

Conclusiones: El uso del índice tobillo-brazo es aconsejable para el diagnóstico de esta enfermedad, dada la baja prevalencia de formas sintomáticas y su capacidad para cambiar el riesgo coronario estimado. Se debería adaptar los grupos de cribado a la población española. Tabaquismo e hipercolesterolemia son los principales factores de riesgo.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence and Clinical Characteristics of Peripheral Arterial Disease in the Study Population Hermex

ABSTRACT

Introduction and objectives: To estimate the prevalence of peripheral arterial disease as measured on ankle-brachial index and evaluate the associated risk, clinical, and diagnostic factors.

Methods: Cross-sectional study conducted in a random population-based sample of 2833 individuals aged 25 to 79 years from Don Benito health area (Badajoz). Peripheral arterial disease was considered for ankle-brachial index < 0.90. To identify symptomatic disease we used the Edinburgh questionnaire. The current screening recommendations, changes to other categories of estimated coronary risk associated with index measurements, and the association with risk factors were assessed.

Results: The prevalence of peripheral arterial disease was 3.7% (95% confidence interval, 3.0%-4.5%), 5.0% (3.9%-6.3%) in men and 2.6% (1.8%-3.5%) in women ($P = .001$). The cumulative prevalence in those aged 50, 60 and 70 years were 6.2%, 9.1%, and 13.1% respectively. The disease was symptomatic in 13.3% (6.8%-19.8%) of cases and 29.6% of asymptomatic patients were not detected as recommended for high-risk groups. The use of ankle-brachial index increased the number of individuals with high coronary risk by 32.7%. Peripheral arterial disease was positively associated with age, smoking, hypercholesterolemia, sedentary lifestyle, microalbuminuria and history of cardiovascular disease, and negatively with alcohol consumption.

Conclusions: The use of ankle-brachial index for peripheral arterial disease diagnosis is advisable because of the low prevalence of symptomatic cases and the associated change in estimated coronary

Keywords:

Peripheral arterial disease
Intermittent claudication
Ankle brachial index
Epidemiology
Risk factor
Cardiovascular disease
Alcohol consumption
Physical activity

* Autor para correspondencia: Centro de Salud Villanueva Norte, Pl. Salamanca 9, 06700 Villanueva de la Serena, Badajoz, España.

Correo electrónico: felixredondofj@gmail.com (F.J. Félix-Redondo).

risk. Screening groups should be adapted to the Spanish population. Smoking and hypercholesterolemia are major associated risk factors.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

EAP: enfermedad arterial periférica
ITB: índice tobillo-brazo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) comprende un variado conjunto de síndromes caracterizados por estenosis, de origen aterosclerótico en la mayoría de los casos, de las arterias no coronarias. Actualmente este nombre ha quedado relegado a describir la afección de las arterias de las extremidades inferiores¹.

El interés que ha adquirido esta enfermedad en los últimos años se debe a que tiene una gran importancia pronóstica para la predicción de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios arteriales de órganos como corazón o cerebro². Dado que la mayoría de la población afectada está asintomática¹, se recomienda detectar las formas subclínicas^{1,2}, ya que su presencia mejora la predicción de las actuales funciones de riesgo cardiovascular³, y parece que la terapia preventiva disminuye el riesgo de muerte⁴.

Para su detección se dispone de un método fácil, reproducible, barato y con alto valor predictivo de estenosis arterial como es el índice tobillo-brazo (ITB)⁵. La prevalencia de EAP así detectada es muy variable, dependiendo de la población de origen, la franja de edad y el riesgo cardiovascular asociado¹. En España sólo disponemos de tres estudios de base poblacional, dos procedentes de población catalana^{6,7} y uno nacional⁸. El interés del presente trabajo radica en conocer, en primer lugar, cómo se distribuye la enfermedad en una muestra de la población general de una comunidad con una mortalidad cardiovascular superior a la media nacional⁹ y los factores de riesgo a los que se asocia, y en segundo, ayudar a establecer cómo y entre qué sujetos se debería realizar el cribado de esta enfermedad, dado que no parece que haya acuerdo^{10,11}.

El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia de EAP mediante la medición del ITB en la población general. Los objetivos secundarios son evaluar la rentabilidad diagnóstica del cuestionario de Edimburgo, las actuales propuestas de cribado en población asintomática, la capacidad del ITB para modificar el riesgo estimado de cardiopatía isquémica y la asociación de la enfermedad con los factores de riesgo.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo transversal sobre una muestra de base poblacional representativa de un área de salud de Extremadura. El estudio forma parte de uno más amplio que trata de definir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad arteriosclerótica subclínica en población extremeña (estudio Hermex). La descripción detallada de metodología, tasa de respuesta y variables demográficas ya se publicó previamente¹². En resumen, entre los años 2007 y 2009, se estudió una muestra de

población entre 25 y 79 años de edad, seleccionada aleatoriamente a partir de la base de datos del sistema sanitario extremeño. Esta tiene cobertura universal (99,4%). La muestra procede de 16 poblaciones del área de salud Don Benito-Villanueva de la Serena (Badajoz), con una población diana de 75.455 habitantes. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los hospitales Don Benito-Villanueva (Don Benito) e Infanta Cristina (Badajoz). Se excluyó a las mujeres embarazadas, los sujetos institucionalizados, con enfermedad grave o terminal y a quienes no vivían en la localidad referida. Para la participación fue necesario que todos los elegibles dieran su consentimiento. El tamaño muestral se calculó para estimar la prevalencia de distintas características de la población, con el máximo grado de indeterminación y una precisión del 2%, lo que resultó en 2.400 sujetos. Una vez eliminadas las exclusiones, quedaron 3.521, de los que participaron 2.833 sujetos, el 80,5% de los elegibles. El índice de participación fue similar en todos los tramos de edad en ambos sexos, salvo en el decenio de población más joven, donde hay una menor representación de varones respecto a la población de estudio. Se excluyó del análisis del ITB un caso por falta de registro de la medición y otro por amputación de ambas extremidades inferiores por isquemia.

De los 688 que no quisieron o no pudieron participar, el 58,2% eran varones. La media de edad fue $50,4 \pm 16,4$ años. No hubo diferencias respecto a la edad ($p = 0,77$), pero sí en la respuesta por sexo ($p < 0,01$) con respecto a los que sí participaron. De los no participantes, se pudo recoger una encuesta sobre otros factores sociodemográficos y de riesgo cardiovascular de 458 (66,6%), cuyos resultados comparados con los participantes se exponen en la tabla 1.

Tabla 1

Comparación de variables sociodemográficas y antecedentes de factores de riesgo o enfermedad cardiaca isquémica entre la población participante y la no participante

Variables	Participantes (n = 2.833)	No participantes (n = 688)
Edad (años)	51,2 ± 14,7	50,3 ± 16,2
Varones (%)	46,5	53,8
Resultados	Estudio Hermex, n = 2.833	Encuesta de no participantes, n = 458
Nivel formativo (%)		
Analfabeto	12,7	12,7
Enseñanza primaria	54,2	56,8
Secundaria/bachillerato	20,8	14,8
Superior	12,3	10,5
No contesta	—	5,3
Tabaquismo actual (%)	31,6	30,8
Ex fumadores (%)	22,3	20,5
Antecedentes ^a de HTA (%)	29,2	20,1
Antecedentes ^a de DM (%)	10,8	9,0
Antecedentes ^a de hipercolesterolemia (%)	27,7	15,5
Antecedentes ^a de CI ^b (%)	3,0	2,0

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

^a Sólo factor de riesgo conocido.

^b Angina o infarto.

Mediciones

Se realizaron encuestas sobre antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o ictus) y factores de riesgo¹³, incluyendo su tratamiento farmacológico, si seguían tratamiento antiagregante o anticoagulante, el cuestionario de Edimburgo para la detección de claudicación intermitente¹⁴, de actividad física en el tiempo libre de Minnesota^{15,16} y sobre frecuencia de consumo de alcohol en la última semana. Se recogieron datos antropométricos, de presión arterial (tres mediciones en cada brazo) y muestras sanguínea y de orina matinal en ayunas, después del reposo nocturno.

El ITB se midió siguiendo las recomendaciones actuales¹. Tras 5 min de reposo en decúbito supino y con las extremidades desnudas, se colocó el manguito inflable en la zona braquial de la extremidad superior derecha, 2 cm por encima de la flexura del codo y en ambas extremidades inferiores por debajo de la rodilla, 2 cm por encima de los maléolos. Se registró mediante Doppler (HADECO® Minidop ES 8 Mhz) la presión arterial sistólica de cada extremidad, y en las extremidades inferiores se recogieron las procedentes de las arterias tibial posterior y pedia. Se calculó el ITB para cada pierna como la razón entre la presión arterial sistólica obtenida en el tobillo (la más elevada obtenida entre la arteria tibial posterior y la pedia) y la del brazo derecho. El motivo de utilizar sólo la medición de uno de los brazos se debió a la necesidad de optimizar el tiempo de exploración de los participantes, debido a la extensión de las variables recogidas. Se consideró ITB representativo de cada individuo la cifra de la extremidad inferior con el ITB más bajo.

Todas las encuestas y las exploraciones realizadas fueron similares a las de estudios previos^{6,7} y las llevaron a cabo en los centros de salud y consultorios de cada localidad dos enfermeras que habían sido entrenadas por esos mismos equipos.

Variables

Se consideraron para el análisis: el índice de masa corporal (IMC), con punto de corte en $IMC \geq 30$ para definir la obesidad, los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes o hipercolesterolemia si habían sido diagnosticadas previamente por su médico, estaban en tratamiento farmacológico para estas afecciones o presentaban en las exploraciones una presión arterial media de la segunda y la tercera medición $\geq 140/90$ mmHg, glucemia basal ≥ 126 mg/dl o un colesterol total ≥ 240 mg/dl respectivamente. Otras variables consideradas fueron la presencia de síndrome metabólico¹⁷, la función renal estimada según la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease-4*¹⁸, con punto de corte en 60 ml/min para definir insuficiencia renal, la excreción urinaria de albúmina según la relación albúmina/creatinina en primera orina matinal¹⁹, el sedentarismo si contestaban no realizar ninguna actividad física reglada en el tiempo libre en el cuestionario de Minnesota, y el consumo de alcohol si se había producido en la última semana en algún grado. Además se consideraron las cifras medias de presión arterial sistólica y diastólica, de presión de pulso, glucemia, glucohemoglobina, colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) medido por el método directo, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos.

Se consideró EAP si el ITB era $< 0,90$ o había antecedentes de revascularización o amputación por isquemia. Se consideró sintomática cuando además respondían positivamente al cuestionario de Edimburgo para la claudicación intermitente tanto de localización típica (pantorrillas) como atípica (glúteos y muslos). Se valoró la capacidad diagnóstica de este cuestionario para la detección de EAP mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad,

valores predictivos positivo y negativo y el índice kappa utilizando el ITB como patrón de referencia. Este análisis se realizó para toda la muestra y también para los mayores de 59 años exclusivamente, con el fin de comprobar si la validez de la prueba se incrementaba por encima de esa edad, dado que los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad. También se clasificó la muestra según cuatro categorías pronósticas del ITB ($< 0,90$, $0,90-0,99$, $1,00-1,40$ y $> 1,40$)².

A pesar de que se ha asociado cifras de ITB por encima de 1,40 con un incremento del riesgo cardiovascular³, no se incluyó a estos sujetos en el diagnóstico de EAP¹, ya que presentan un mecanismo fisiopatológico distinto de la estenosis propia de la enfermedad y no se la incluye en la definición de esta^{1,20}.

Para evaluar la capacidad de detección de formas asintomáticas, según las actuales recomendaciones de cribado²⁰ en la población, se calcularon los casos que no serían detectados por estar fuera de los grupos de especial riesgo. Estos quedaron definidos por una edad ≥ 70 años, entre 50 y 69 años con antecedentes de tabaquismo o diabetes y en todos aquellos con riesgo cardiovascular moderado definido por una puntuación de la función de Framingham entre el 10 y el 19%. Para esta última definición utilizamos la función calibrada para España²¹, entre las cifras de riesgo del 5 y el 9,9%, tal como han recomendado recientemente sus autores²², para definir el riesgo intermedio. Además se evaluó el riesgo cardiovascular, según la misma función, de todos los sujetos entre 35 y 74 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, y se categorizó en niveles de riesgo bajo ($< 5\%$), intermedio ($5-9,9\%$) y alto ($\geq 10\%$) para hallar a cuántos sujetos la detección de un ITB $< 0,90$ reclasificaba a la categoría de riesgo alto^{2,3}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan mediante la media \pm desviación estándar o la mediana [amplitud intercuartílica] según la distribución normal de la variable. Las variables discretas se presentan según su frecuencia absoluta y relativa, con el respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las diferencias de medias se calcularon mediante la t de Student y la U de Mann-Whitney cuando la variable no seguía una distribución normal. Las diferencias entre proporciones se estimaron mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher.

Se construyó un modelo de regresión logística binaria con el fin de estimar la independencia y la fuerza de la asociación entre distintas variables independientes y la EAP. En el modelo se incluyeron variables de interés epidemiológico, las asociadas de manera significativa ($p < 0,05$) en el análisis bivariado y otras que hacían variar al menos un 20% los coeficientes de alguna de las restantes. Estas fueron: edad, sexo, fumador activo, ex fumador, hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, IMC, consumo de alcohol, sedentarismo, albuminuria y enfermedad cardiovascular previa. Se dejó en el modelo las variables que mantenían el nivel de significación de la asociación, aquellas con indudable interés epidemiológico (sexo) y otras que están reconocidas en la bibliografía como factores etiológicos de la EAP. No se incluyeron otras con las que pudiera haber colinealidad por estar fuertemente relacionadas (p. ej., factores de riesgo y su tratamiento o los parámetros biológicos que lo definen), con el objeto de evitar un sobreajuste del modelo y cumplir el principio de parsimonia.

RESULTADOS

La media de edad de la muestra era $51,2 \pm 14,7$ años, y el 46,5% eran varones. Hubo 1 caso de amputación de extremidades inferiores

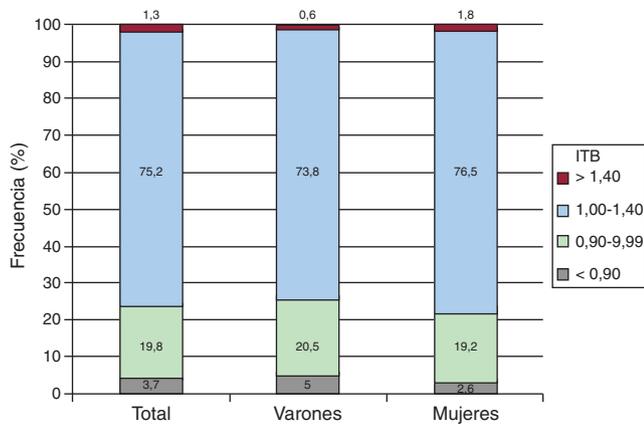


Figura 1. Prevalencias según categorías de índice tobillo-brazo con interés pronóstico. ITB: índice tobillo-brazo.

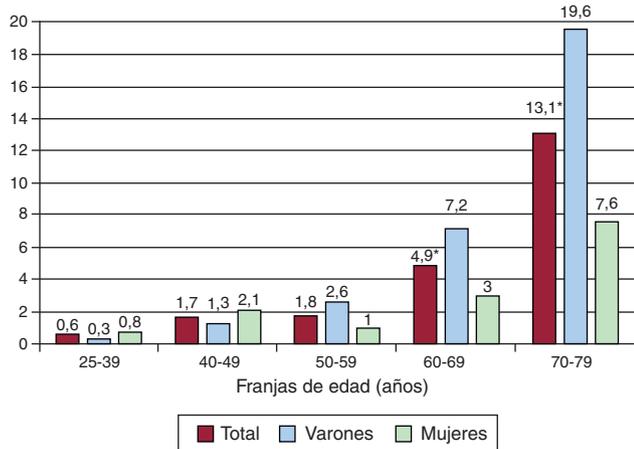


Figura 2. Prevalencia de enfermedad arterial periférica según índice tobillo-brazo < 0,90 por decenios de edad. * $p < 0,01$ respecto al decenio anterior.

por isquemia y 2 casos de revascularización mediante cirugía aortofemoral, todos varones, que se consideró diagnósticos de EAP. La prevalencia de EAP fue del 3,7% (IC95%, 3,0-4,5), superior en los varones (5,0%; IC95%, 3,9-6,3%) que en las mujeres (2,6%; IC95%, 1,8-3,5%; ($p = 0,001$)). Los sujetos con ITB 0,90-0,99 fueron alrededor del 20% y aquellos con ITB > 1,40 fueron el 1,3%, con predominio de mujeres (fig. 1). La prevalencia aumentó con la edad, tanto en el total de la muestra como por sexos ($p < 0,001$), con incremento significativo ($p < 0,01$) a partir de los 60 años (fig. 2). Las prevalencias acumuladas en los sujetos con edad ≥ 50 , ≥ 60 y ≥ 70 años fue del 6,2, el 9,1 y el 13,1% respectivamente. La prevalencia ajustada por población mundial fue del 2,6% (IC95%, 2,1-3,1%); entre los varones, del 3,5% (IC95%, 2,7-4,3%), y entre las mujeres, del 1,3-2,5%.

En la tabla 2 se muestran las características y los factores de riesgo según la presencia de EAP por sexos. Entre los varones, la EAP se asoció con mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos y de recibir tratamiento farmacológico para ellos y con microalbuminuria, insuficiencia renal estimada, enfermedad cardiovascular previa y síntomas de claudicación intermitente. También aumentaba con la edad y presentaba mayores cifras de glucemia, glucohemoglobina, presión arterial sistólica, presión de pulso, microalbuminuria y riesgo cardiovascular estimado. Por el contrario, esta asociación era inversa con el filtrado glomerular, consumo de alcohol y con las cifras de cLDL. Entre las mujeres se asoció positivamente con todos los factores de riesgo, salvo el tabaquismo y el síndrome metabólico, además de con edad, IMC,

glucohemoglobina, presión arterial sistólica, presión de pulso, cLDL, triglicéridos, microalbuminuria, antecedentes de enfermedad cardiovascular y síntomas de claudicación intermitente. Tanto varones como mujeres con EAP recibían más tratamiento antiagregante, y en el caso de las mujeres, también anticoagulante.

El 1,6% de los sujetos respondieron positivamente el cuestionario de Edimburgo, sin diferencias entre sexos ($p = 0,438$) (tabla 3), pero quedaron en el 0,5% cuando se confirmó mediante un ITB < 0,90. La EAP, entendida por un ITB < 0,90, fue sintomática según el cuestionario en el 13,3% (IC95%, 6,8-19,8%) de los casos, más frecuente en varones (16,7%) que en mujeres (7,7%), sin diferencias significativas ($p = 0,191$). La sensibilidad del cuestionario para detectar EAP fue del 13,3%; la especificidad, del 96,7%; el valor predictivo positivo, del 31,8%, y el valor predictivo negativo, del 96,7% ($\kappa = 0,170$). Estos mismos parámetros para la edad ≥ 60 años no mostraron mejora apreciable (tabla 3).

Respecto al rendimiento del cribado con ITB, en grupos de mayor riesgo que proponen las recomendaciones actuales²⁰, el 29,6% de los casos asintomáticos no serían detectados, y la mayor parte de ellos (76,2%) correspondería a sujetos de menos de 50 años.

La prevalencia de EAP se incrementó con la categoría de riesgo estimada de cardiopatía isquémica (bajo, 1,6%; intermedio, 3,2%; alto, 9,7%; $p < 0,001$) en el total y por sexos (varones: bajo, 1,7%; intermedio, 3%; alto, 9,8%; $p < 0,001$; mujeres: bajo, 1,5%; intermedio, 3,7%; alto, 9,5%; $p < 0,01$). La medición de un ITB < 0,90 hizo cambiar la categoría de riesgo de cardiopatía isquémica de 37 sujetos, lo que incrementó la prevalencia de riesgo alto en un 32,7%, el 16,4% entre los varones y el 90,5% entre las mujeres (tabla 4).

En el análisis multivariable (tabla 5), la EAP se asoció de forma positiva e independiente con la edad, el tabaquismo actual y pasado, la hipercolesterolemia, la albuminuria, el sedentarismo y los antecedentes de enfermedad cardiovascular y negativamente con el consumo de alcohol, ajustando por sexo, IMC y antecedentes de hipertensión arterial y diabetes. El sexo perdió la asociación con la entrada del tabaquismo y la diabetes y la hipertensión arterial con la edad.

DISCUSIÓN

Con el presente estudio mostramos la prevalencia de EAP en la población general en nuestro medio, que es más frecuente y temprana en los varones y se eleva de forma muy importante con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. Los casos sintomáticos no llegan al 20%, y es poco rentable el uso de cuestionarios como única forma de detección de la enfermedad. También mostramos que la realización del ITB incrementa la prevalencia de sujetos con alto riesgo estimado de cardiopatía isquémica, sobre todo entre las mujeres, y que las actuales recomendaciones de uso para cribar casos asintomáticos deja alrededor del 30% de ellos sin diagnosticar. Los dos factores de riesgo principales asociados a la presencia de EAP son el tabaquismo y la hipercolesterolemia.

Prevalencia de enfermedad arterial periférica

La prevalencia de esta enfermedad es muy variable dependiendo de la franja de edad estudiada, pues la mayoría de los casos se concentran en la última etapa de la vida. La encontrada en este trabajo (3,7%) es similar a las del resto de los estudios de nuestro país si la estratificamos por edad (fig. 3) y también a la encontrada en la *National Health and Nutrition Examination Survey* estadounidense²³ en población mayor de 40 años (el 4,3 frente al 4,8% de este estudio) y en el decenio mayor de 70 años (el 14,5 frente al

Tabla 2

Características demográficas, antropométricas y clínicas asociadas a la presencia de enfermedad arterial periférica según el índice tobillo-brazo < 0,90, por sexos

	Varones			Mujeres			Total		
	ITB < 0,90	ITB ≥ 0,90	p	ITB < 0,90	ITB ≥ 0,90	p	ITB < 0,90	ITB ≥ 0,90	p
Sujetos	66 (5,0)	1.249 (95,0)	—	39 (2,6)	1.477 (97,4)	—	105 (3,7)	2.726 (96,3)	—
Edad (años)	68,5 ± 10,9	50,4 ± 14,2	< 0,001	63,5 ± 15,3	50,8 ± 14,7	< 0,001	66,6 ± 12,9	50,6 ± 14,5	< 0,001
Hipercolesterolemia	48 (72,7)	481 (38,5)	< 0,001	22 (56,4)	545 (36,9)	0,013	70 (66,7)	1.026 (37,7)	< 0,001
Tratamiento de hipercolesterolemia	36 (54,5)	187 (15,0)	< 0,001	12 (30,8)	237 (16,0)	0,014	48 (45,7)	424 (15,6)	< 0,001
HTA	52 (78,8)	531 (42,5)	< 0,001	26 (66,7)	513 (34,7)	< 0,001	78 (74,3)	1.044 (38,3)	< 0,001
Tratamiento de HTA	37 (56,1)	284 (22,7)	< 0,001	21 (53,8)	356 (24,1)	< 0,001	58 (55,2)	640 (23,5)	< 0,001
Diabetes	23 (34,8)	182 (14,6)	< 0,001	12 (30,8)	182 (12,3)	0,001	35 (33,3)	364 (13,4)	< 0,001
Tratamiento de diabetes	19 (28,8)	83 (6,6)	< 0,001	8 (20,5)	102 (6,9)	0,001	27 (25,7)	185 (6,8)	< 0,001
Tabaquismo ^a	59 (89,4)	877 (70,2)	0,001	11 (28,2)	576 (39,0)	0,172	70 (66,7)	1.453 (53,3)	0,007
Obesidad ^b	32 (48,5)	463 (37,1)	0,062	23 (59,0)	471 (31,9)	< 0,001	55 (52,4)	934 (34,3)	< 0,001
SM	30 (45,5)	403 (32,3)	0,026	18 (46,2)	542 (36,7)	0,227	48 (45,7)	945 (34,7)	0,020
Glucemia (mg/dl)	111,5 [99,8-138,3]	102,0 [95,0-112,0]	< 0,001	102,0 [89,0-120,0]	95,0 [89,0-104,0]	0,067	103,5 [88-119]	99,0 [90,5-107,5]	< 0,001
HbA _{1c} (%)	6,0 ± 1,4	5,2 ± 0,8	< 0,001	5,6 ± 1,2	5,1 ± 0,8	0,028	5,8 ± 1,3	5,2 ± 0,8	< 0,001
PAS (mmHg)	146,9 ± 20,4	132,2 ± 18,7	< 0,001	139,9 ± 27,4	121,5 ± 23,1	< 0,001	144,3 ± 23,4	126,4 ± 21,9	< 0,001
PAD (mmHg)	76,4 ± 11,1	78,9 ± 10,1	0,055	77,4 ± 11,1	74,4 ± 11,1	0,087	76,8 ± 11,1	76,4 ± 10,8	0,735
PP (mmHg)	70,5 ± 19,8	53,3 ± 15,1	< 0,001	62,4 ± 25,9	47,1 ± 17,5	0,001	67,5 ± 22,5	50,0 ± 16,7	< 0,001
cLDL (mg/dl)	114,4 ± 33,6	124,5 ± 32,2	0,014	133,8 ± 39,9	117,6 ± 30,7	0,001	121,6 ± 37,1	120,7 ± 31,6	0,786
cHDL (mg/dl)	49,2 ± 12,3	51,8 ± 13,4	0,120	58,9 ± 14,7	60,7 ± 14,1	0,427	52,8 ± 14,0	56,6 ± 14,5	0,008
TGC (mg/dl)	113,5 [78,0-147,0]	103,0 [75,0-153,0]	0,355	101,0 [79,0-147,0]	84,0 [62,0-115,0]	0,003	113,5 [75,5-151,5]	93 [60,5-125,5]	0,001
IMC	30,3 ± 5,9	29,1 ± 4,6	0,054	32,2 ± 8,3	28,0 ± 5,7	0,002	31,0 ± 6,9	28,5 ± 5,3	< 0,001
FG (ml/min/1,73 m ²)	94,4 ± 18,8	87,2 ± 21,1	0,002	93,4 ± 20,9	86,6 ± 23,7	0,045	87,0 ± 22,0	93,9 ± 20,0	0,001
EUA (mg/g) ^c	6,2 [2,5-22,9]	2,4 [1,6-4,4]	< 0,001	4,7 [2,7-9,7]	2,9 [1,8-5,2]	0,004	4 [0,8-7,1]	2,6 [1,1-4,1]	< 0,001
Sedentarismo ^d	10 (15,2)	113 (9,0)	0,097	2 (5,1)	14 (0,9)	0,062 ^e	12 (11,4)	127 (4,7)	0,002
Alcohol	32 (48,5)	800 (64,1)	0,011	3 (7,7)	188 (12,7)	0,467 ^e	35 (33,3)	988 (36,2)	0,542
FG < 60 ml/min ^f	5 (7,6)	31 (2,5)	0,013	4 (10,3)	70 (4,7)	0,119 ^e	9 (8,6)	101 (3,7)	0,011
Microalbuminuria ^g	16 (24,2)	70 (5,6)	< 0,001	7 (17,9)	56 (3,8)	< 0,001	23 (21,9)	126 (4,6)	< 0,001
CI	11 (16,7)	12 (1,0)	< 0,001	3 (7,7)	18 (1,2)	< 0,001 ^e	14 (13,3)	30 (1,1)	< 0,001
Riesgo de cardiopatía isquémica ^h (%)	7,1 [2,6-11,3]	3,4 [1,9-6,0]	0,001	2,5 [1,1-5,1]	1,7 [0,8-3,2]	0,071	4,2 [0,7-7,9]	2,4 [0,8-4,1]	< 0,001
Antecedente ⁱ de ECV	21 (31,8)	64 (5,1)	< 0,001	3 (7,7)	42 (2,8)	< 0,001 ^e	24 (22,9)	106 (3,9)	< 0,001
Antiagregados	30 (45,5)	83 (6,6)	< 0,001	7 (17,9)	90 (6,1)	0,003	37 (35,2)	173 (6,3)	< 0,001
Anticoagulados	3 (4,5)	25 (2,0)	0,163	6 (15,4)	25 (1,7)	< 0,001	9 (8,6)	50 (1,8)	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: claudicación intermitente; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; EUA: excreción urinaria de albúmina; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: glucosilhemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso; SM: síndrome metabólico; TGC: triglicéridos.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [amplitud intercuartílica].

^a Antecedentes de tabaquismo pasado o actual.

^b IMC ≥ 30.

^c Mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease-4*.

^d Ausencia de actividad física en el tiempo libre.

^e Test exacto de Fisher.

^f Razón albúmina/creatinina.

^g Relación albúmina/creatinina ≥ 22 mg/g (varones), ≥ 31 mg/g (mujeres).

^h Edad 35-74 años sin ECV.

ⁱ Cardiopatía isquémica o ictus.

Tabla 3

Prevalencia de claudicación intermitente y valor diagnóstico del cuestionario de Edimburgo para la detección de enfermedad arterial periférica

Prevalencia de claudicación intermitente	Varones	Mujeres	Total
Total muestra	23 (1,7) [1,0-2,25]	21 (1,4) [0,8-2,0]	44 (1,6) [1,1-2,0]
Confirmada por ITB < 0,90 en total muestra	11 (0,8) [0,3-1,3]	3 (0,2) [0-0,4]	14 (0,5) [0,2-0,8]
Sólo entre aquellos con ITB < 0,90	11 (16,7) [7,7-25,7]	3 (7,7) [0-35,7]	14 (13,3) [6,8-19,8]
Valor diagnóstico del cuestionario de Edimburgo			
Total muestra	Sensibilidad, 13,3%; especificidad, 96,7%; VPP, 31,8%; VPN, 96,7%; κ = 0,170 (IC95%, ± 0,084); p < 0,001		
Edad ≥ 60 años	Sensibilidad, 16,5%; especificidad, 97,3%; VPP, 38,2%; VPN, 92,1%; κ = 0,186 (IC95%, ± 0,104); p < 0,001		

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ITB: índice tobillo-brazo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) [IC95%].

Tabla 4

Diferencias (incremento relativo) en la clasificación del riesgo estimado de cardiopatía isquémica después de utilizar el índice tobillo-brazo

Nivel riesgo Framingham calibrado ^{19,20}	Distribución en categorías de riesgo* (n=2.105)		
	Sin ITB	Con ITB	Diferencia (%)
< 5%	1.651 (78,4)	1.625 (77,2)	-1,6
5-10%	341 (16,2)	330 (15,7)	-3,2
≥ 10%	113 (5,4)	150 (7,1)	32,7
Varones (n=977)			
< 5%	653 (66,8)	642 (65,7)	-1,7
5-10%	232 (23,7)	225 (23,0)	-3,1
≥ 10%	92 (9,4)	110 (11,3)	16,4
Mujeres (n=1.128)			
< 5%	998 (88,5)	983 (87,1)	-1,5
5-10%	109 (9,7)	105 (9,3)	-3,8
≥ 10%	21 (1,9)	40 (3,5)	90,5

ITB: índice tobillo-brazo.

La detección de un ITB < 0,90 clasificaba al sujeto en riesgo ≥ 10%.

* Población entre 35 y 74 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Tabla 5

Análisis multivariable de las variables asociadas con enfermedad arterial periférica mediante regresión logística binaria

Variables	OR (IC95%)	p
Edad	1,09 (1,07-1,11)	< 0,001
Exfumador ^a	3,11 (1,63-5,93)	0,001
Fumador ^b	4,48 (2,23-8,98)	< 0,001
Hipercolesterolemia	2,06 (1,31-3,22)	0,002
Antecedentes de ECV	2,05 (1,15-3,64)	0,014
Albuminuria ^c	2,51 (1,41-4,45)	0,002
Sedentarismo ^d	2,48 (1,22-5,01)	0,012
Alcohol ^e	0,53 (0,31-0,89)	0,017

ECV: enfermedad cardiovascular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*. *pModelo ajustado por todas las variables que aparecen en la tabla junto con sexo, índice de masa corporal, diabetes e hipertensión arterial. Calibración del modelo (Brier score) = 0,032. Discriminación del modelo completamente ajustado (área bajo la curva *receiver operating characteristic*) = 0,851 (0,809-0,893).

^a Más de 1 año de abstinencia.

^b Tabaquismo actual o ex fumador < 1 año.

^c Relación albúmina/creatinina ≥ 22 mg/g (varones) o ≥ 31 mg/g (mujeres).

^d Ausencia de actividad física en el tiempo libre.

^e Consumo de alguna cantidad de alcohol en la última semana.

13,1%). La prevalencia es superior en la población masculina, dada la mayor asociación de factores de riesgo en los varones¹² y aparece más tempranamente que en las mujeres; a partir de los 60 años es cuando se produce el mayor incremento en ellos y en el decenio siguiente en las mujeres. Era esperable una mayor prevalencia que en otros estudios^{6,7} que muestran menor asociación de factores de riesgo clásicos²⁴, pero pueden estar implicados factores protectores contra la enfermedad, como las concentraciones de cHDL, que en nuestra población mostró los mayores valores²⁴ u otros no conocidos.

Prevalencia de enfermedad arterial periférica sintomática

La EAP transcurre asintomática en un importante número de casos, que varía de un estudio a otro, dado que depende de la actividad física regular de los sujetos²⁰. En la cohorte de *Framingham Offspring Study*²⁵, las formas sintomáticas supusieron el 56% de los varones y el 18% de las mujeres. En los estudios españoles, salvo en el ARTPER⁷ (32%), las formas sintomáticas

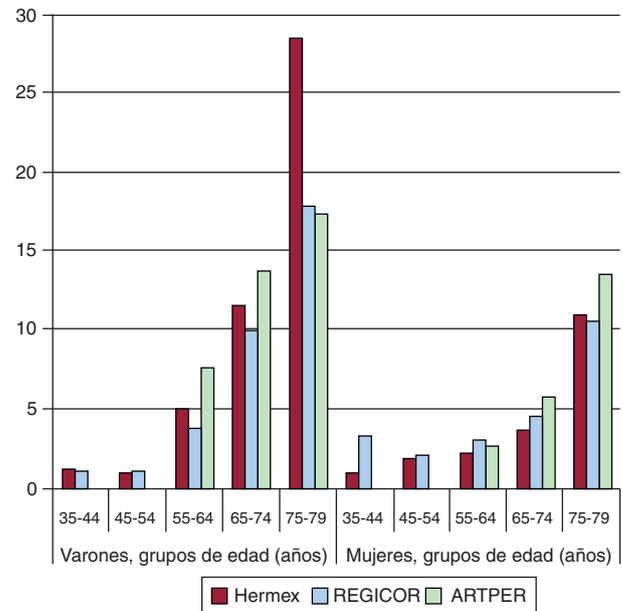


Figura 3. Comparación de las prevalencias de enfermedad arterial periférica según índice tobillo-brazo < 0,90 por decenios de edad con los estudios REGICOR⁶ y ARTPER⁷. Los casos con índice tobillo-brazo > 1,40 están excluidos del total de la población en los tres estudios.

respecto a las totales fueron muy inferiores: ESTIME⁸, el 14%; REGICOR⁶, el 13,7%, y el presente, el 13,3%; en todos ellos también fue inferior entre las mujeres. Por lo tanto, el cuestionario de Edimburgo tiene un valor diagnóstico limitado como prueba de cribado en nuestro medio y sobre todo en las mujeres, que no mejora incluso cuando se utiliza en las cohortes de mayor prevalencia, como a partir de los 60 años.

Cribado en población asintomática

Con las actuales recomendaciones²⁰, quedaría sin detectar una parte importante de las formas asintomáticas, por lo que sería aconsejable adaptar a nuestro medio herramientas que identifiquen a los sujetos con mayor probabilidad de padecer de EAP. En este sentido, recientes propuestas como las de Ramos et al²⁶ pueden ser muy útiles para la práctica clínica.

Valor del índice tobillo-brazo en la reclasificación de la categoría de riesgo

El ITB incrementó la prevalencia de la categoría de riesgo alto de cardiopatía isquémica en el 16,4% de los varones y el 90,5% de las mujeres, cifras parecidas a las obtenidas en el estudio ARTPER²⁷ (el 19,1% de los varones y el 151,6% de las mujeres). Esto muestra la utilidad que puede tener esta prueba para mejorar el riesgo estimado, si bien sería necesario el seguimiento de las cohortes y el registro de eventos cardiovasculares para poder confirmar la validez de este cambio en nuestro medio, tal como se ha demostrado en otros estudios³. Sin embargo, no se ha considerado la inclusión de los sujetos con ITB 0,90-0,99 y ≥ 1,40, que también tienen un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular³ y en el presente estudio superan el 20% de la población.

Variables asociadas a la enfermedad arterial periférica

Todos los factores de riesgo clásicos se han relacionado etiológicamente con la EAP, aunque las distintas franjas de edad

y perfiles de riesgo de las poblaciones estudiadas pueden mostrar diferentes grados de asociación con ellos²³. En el presente estudio estaba asociado con todos ellos excepto con la obesidad en varones y con el síndrome metabólico y el tabaquismo en mujeres. La falta de asociación con el tabaquismo en las mujeres, uno de los principales factores etiológicos de la enfermedad, puede explicarse por la casi nula presencia del antecedente de tabaquismo en las cohortes de más edad (datos no mostrados). La asociación negativa con las cifras de cLDL en varones se debe a la elevada proporción de sujetos que tomaban estatinas, y esta relación desapareció cuando se excluyó a los que la tomaban (datos no mostrados). Es de destacar, sin embargo, por lo novedoso, la asociación con la excreción urinaria de albúmina y el filtrado glomerular estimado, que sólo muestran en nuestro país la población hipertensa²⁸, la falta de actividad física en el tiempo libre o el consumo de alcohol. En el análisis multivariable, sólo mostraron asociación entre los factores de riesgo clásicos la edad y los antecedentes de tabaquismo e hipercolesterolemia. Es de destacar, en primer lugar, que la inclusión del antecedente de tabaquismo hiciera desaparecer el exceso de riesgo en la población masculina, por lo que es un dato de importancia sobre el posible impacto del control de este factor de riesgo de EAP en la población. La ausencia de asociación con otros factores de riesgo de EAP reconocidos, como la diabetes o la hipertensión arterial, ya se había producido en otros estudios^{6,25} y puede obedecer a las limitaciones propias de los estudios transversales, la falta de un número suficiente de casos de la enfermedad o los distintos perfiles de riesgo de las poblaciones por el poco tiempo de exposición a estos factores de riesgo o la poca intensidad de estos. La asociación con otras enfermedades vasculares subclínicas o sintomáticas es una constante en la mayoría de los estudios^{6-8,20,21} y pone de manifiesto que la arteriosclerosis afecta a todo el territorio vascular y el ITB puede ponerlo de manifiesto de forma más temprana³. La asociación con el sedentarismo también ha sido descrita en otros trabajos en nuestro país⁷; sin embargo, debemos ser cautelosos en su interpretación, dado el carácter transversal del estudio, ya que esta asociación puede obedecer a una menor capacidad funcional de los sujetos con EAP. Por último, la asociación negativa encontrada con el consumo de alcohol se podría explicar por los beneficios ya conocidos en el perfil lipídico y de la coagulación²⁹, pues hay trabajos prospectivos que muestran una asociación negativa con la enfermedad³⁰.

Fortalezas y limitaciones del estudio

El estudio presenta como fortalezas que recoge información epidemiológica de la EAP en una muestra de amplia gama de edades, representativa de la población general y procedente de una región de nuestro país con alta prevalencia de factores de riesgo^{12,24}. El uso de la misma metodología que en los demás estudios poblacionales españoles publicados lo hace comparable a estos.

Como limitaciones, además de las intrínsecas al diseño del estudio, en el que no se puede interpretar las asociaciones encontradas como una relación etiológica, está que sólo se utilizó la presión arterial sistólica del brazo derecho como referencia para las obtenidas en las extremidades inferiores; esto pudo disminuir el número de casos con EAP. La baja prevalencia de enfermedad en las mujeres pudo limitar la capacidad para mostrar algunas asociaciones en ellas. La muestra obtenida es representativa de un área de salud, por lo que no se puede proyectar sus resultados a otras poblaciones, aunque no hay datos de que pudiera ser distinta del resto de la comunidad. La presencia de población joven, hasta 25 años, junto con la ausencia de mayores de 79 años condiciona la prevalencia encontrada de la enfermedad, dada su intensa asociación con la edad. La falta de participación de un 20%

de la población elegible pudo haber influido en los resultados, aunque de la encuesta de no participantes realizada por dos tercios de ellos no se deduce que haya podido ser así de manera determinante.

CONCLUSIONES

La prevalencia de EAP encontrada es similar a la de otros estudios realizados en nuestro país. El cuestionario de Edimburgo para la claudicación intermitente tiene una utilidad muy limitada como único método diagnóstico de la EAP. El uso del ITB modificó el riesgo estimado de cardiopatía isquémica en un número apreciable de personas. Ambas cuestiones, baja prevalencia de formas sintomáticas y capacidad para mejorar la estimación del riesgo coronario, aconsejan el uso de esta prueba diagnóstica. Sin embargo, se debería adaptar a la población española los criterios que definen los grupos de riesgo para mejorar su rentabilidad diagnóstica. Tabaquismo e hipercolesterolemia son los principales factores de riesgo que mostraron asociación con la enfermedad, por lo que deberíamos intensificar la intervención terapéutica sobre ellos.

FINANCIACIÓN

Plan Nacional de Investigación Científica 2004-2007 (PI 071218), ayudas a grupos emergentes (EMER 07/046), ayudas intensificación investigación (INT 07/289, 09/030), Contrato Río Hortega (CM08/00141) del Instituto de Salud Carlos III, beca del Plan Integral Enfermedades Cardiovasculares de Extremadura, Funde-salud, Junta de Extremadura.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1-192.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *Circulation*. 2010;122:e584-636.
- Ankle brachial index collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
- Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease. *Circulation*. 2011;124:17-23.
- Fowkes FG. The measurements of atherosclerosis peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol*. 1988;17:248-54.
- 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;38:305-11.
- Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Totán P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38.
- Blanes JL, Cairóls MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral arterial disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol*. 2009;28:20-5.
- Tasas estandarizadas de mortalidad cardiovascular por comunidades. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2009 [citado 9 Sep 2011]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
- Bertomeu-Martínez V, Toro-Solórzano M, Moreno-Arribas J. ¿Debemos determinar el índice tobillo-brazo en el paciente hipertenso o diabético? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9:18D-23D.
- Mostaza JM, Lahoz C. ¿A quién medir el índice tobillo-brazo? *Med Clin (Barc)*. 2010;135:312-3.
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez F, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura. Estudio HERMEX. *Aten Primaria*. 2011;43:426-34.

13. WHO MONICA project principal investigators. The WHO MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:105-14.
14. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1101-9.
15. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1197-209.
16. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1431-7.
17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
18. Levey AS, Greene T, Jusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A1828.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Renata C, Fagard G, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
20. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-70.
21. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Córdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
22. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:385-94.
23. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110:738-43.
24. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
25. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143:961-5.
26. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis.* 2011;214:474-9.
27. Baena-Díez JM, Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Sorribes M, et al. El índice tobillo-brazo mejora la clasificación del riesgo cardiovascular: estudio ARTPER/PERART. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:186-92.
28. Mostaza J, Suarez C, Manzano L, Cairols M, García-Iglesias F, Sanchez-Alvarez J, et al. Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17 Suppl 3:S201-5.
29. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319:1523-8.
30. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology.* 2007;58:689-97.