

Valor pronóstico de la enfermedad arterial periférica en la cardiopatía isquémica

Pedro Morillas-Blasco y Jesús Castillo-Castillo

Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Sant Joan d'Alacant. Alicante. España.

La aterosclerosis es un proceso fisiopatológico progresivo que puede afectar simultáneamente a múltiples territorios vasculares y tiene origen en diversos factores como la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hipertensión arterial o la dislipemia. Consecuentemente, la coexistencia de enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica (EAP) es frecuente. Recientemente se han publicado datos que indican que la EAP en el paciente con enfermedad coronaria podría implicar un pronóstico peor que el meramente establecido por los factores de riesgo clásicos. Éstos señalan a la EAP como un marcador de riesgo independiente en los distintos subgrupos de pacientes con cardiopatía isquémica. Por lo tanto, la criba de EAP mediante el índice tobillo-brazo en esta población parece un paso obligado para detectar a pacientes en mayor riesgo e intensificar en ellos las medidas preventivas y terapéuticas de que disponemos.

Palabras clave: *Enfermedad arterial periférica. Enfermedad coronaria. Pronóstico.*

Prognostic Implications of Peripheral Arterial Disease for Ischemic Heart Disease

Atherosclerosis is a progressive pathophysiologic process that can simultaneously affect a number of different vascular beds and that can be caused by a range of factors such as diabetes mellitus, smoking, hypertension and dyslipidemia. Consequently, coronary artery disease and peripheral arterial disease (PAD) frequently coexist. Recently published data suggest that the presence of PAD in a patient with coronary artery disease implies a poorer prognosis than would be expected from classical risk factors alone. These findings indicate that PAD is an independent risk factor in different subgroups of patients with ischemic heart disease. Consequently, early diagnosis of PAD in these patients by measuring the ankle-brachial index would appear to be an essential step in identifying those at a high risk and in bringing about an increase in the use of currently available preventive and therapeutic measures in these patients.

Key words: *Peripheral arterial disease. Coronary artery disease. Prognosis.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es actualmente la principal causa de muerte en los países industrializados. Los programas de prevención primaria y secundaria basados en la reducción de factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad han sido parcialmente eficaces para frenar el avance de la enfermedad, lo que indica que otras aproximaciones podrían ser útiles para reducir su impacto. La aterosclerosis es el proceso subyacente a la cardiopatía isquémica. Ésta se desarrolla de forma progresiva y difusa afectando simultáneamente a múltiples territorios vasculares, frecuentemente de manera silente durante muchos años, por lo que un abordaje basado en la determinación de

marcadores de aterosclerosis permitiría identificar a sujetos en mayor riesgo e implementar en ellos medidas preventivas más eficaces¹⁻³.

Se han propuesto algunos marcadores como potenciales predictores de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, entre ellos los tests no invasivos de detección de enfermedad aterosclerótica asintomática como son el grosor íntima-media carotídeo, la calcificación aórtica o el índice tobillo-brazo (ITB)⁴. De ellos, la determinación del ITB probablemente sea el factor más ampliamente estudiado. Dada la reconocida relación entre enfermedad arterial periférica (EAP) y otras formas de enfermedad aterosclerótica, muchos estudios han analizado la relación del ITB y el pronóstico de morbimortalidad en la población con o sin enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida⁵⁻⁷. Un ITB bajo se asocia a un exceso de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, EAC y enfermedad cerebrovascular en la población general. El impacto pronóstico de la EAP también ha sido evaluado en el ámbito de la prevención secundaria, especialmente en pacientes

Correspondencia: Dr. P. Morillas-Blasco.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan.
Ctra. Valencia-Alicante, s/n. 03550 Sant Joan d'Alacant. Alicante.
España.
Correo electrónico: pedromorillas@teleline.es

ABREVIATURAS

EAC: enfermedad arterial coronaria.
 EAP: enfermedad arterial periférica.
 ITB: índice tobillo-brazo.
 SCA: síndrome coronario agudo.

con EAC. Las primeras series que surgieron en este sentido analizaron el valor pronóstico de la EAP en pacientes que eran sometidos a revascularización coronaria quirúrgica, pero luego se han publicado estudios que inciden en el impacto de la EAP en las distintas esferas de la cardiopatía isquémica. El presente trabajo pretende profundizar en el papel pronóstico de la EAP en pacientes con cardiopatía isquémica establecida y, especialmente, en pacientes que han sufrido síndrome coronario agudo (SCA) y/o los sometidos a revascularización coronaria, ya sea percutánea o quirúrgica.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA

Es bien conocido desde hace varias décadas que la cardiopatía isquémica en los pacientes con EAP es mucho más frecuente que en la población general, y es la principal causa de muerte en ellos⁶⁻⁸. Sin embargo, tanto la prevalencia como el impacto de la EAP en pacientes con enfermedad coronaria establecida no se han analizado específicamente hasta hace unos años. Debido a que la mayoría de los datos disponibles hasta el momento proviene de series de pacientes sometidos a revascularización percutánea o quirúrgica, es difícil saber cuál es la prevalencia real de la EAP en esta población, ya que los pacientes sometidos a revascularización presentan un peor perfil clínico y más afección coronaria. Por otro lado, habitualmente no se establece el diagnóstico de EAP mediante la estimación del ITB en la mayoría de los estudios, sino que se define por los antecedentes de arteriopatía periférica o por la presencia de claudicación intermitente, y es conocido que gran parte de los pacientes no refieren la historia típica de claudicación, por lo que dicha entidad se encuentra infradiagnosticada. Uno de los primeros trabajos que evaluó la presencia de EAP mediante la determinación del ITB en pacientes con enfermedad coronaria establecida indicó una prevalencia en torno al 20%⁹. No obstante, de los datos de ese estudio se desprende que las cifras de prevalencia pueden variar, dependiendo del espectro de pacientes incluidos en los distintos estudios. Por ejemplo, únicamente el 11% de los pacientes con afección coronaria de un vaso presentaron un ITB

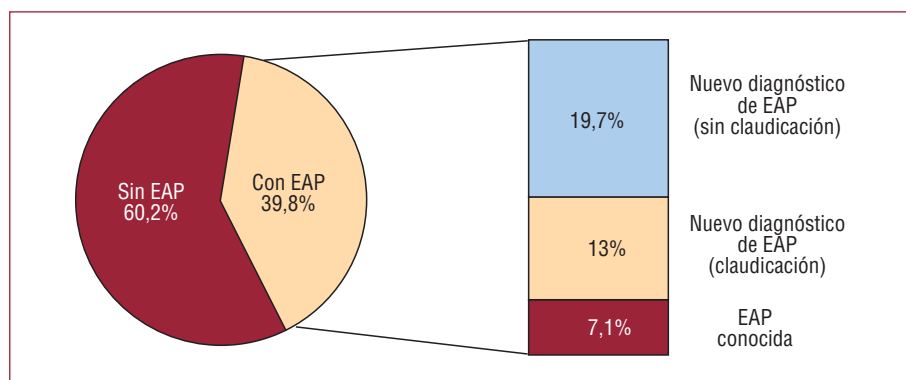
patológico, mientras que eran el 30% de los pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos.

Valor pronóstico

Hasta la fecha no existen estudios que hayan evaluado específicamente el papel de la EAP en pacientes con angina estable. Los escasos datos que hay al respecto se deben extrapolar de series de pacientes sometidos a coronariografía con fines diagnósticos o de pacientes con cardiopatía isquémica conocida a los que se realizó una coronariografía. Papamichael et al⁹ evaluaron la influencia del ITB en 165 pacientes remitidos de manera electiva para coronariografía, excluyendo a los que previamente habían sido sometidos a revascularización, ya fuera quirúrgica o percutánea. El ITB se relacionó inversamente con la intensidad y la extensión de la enfermedad coronaria y se estableció como un indicador de ulterior revascularización. Durante el seguimiento, los pacientes con un ITB < 0,9 presentaron un peor pronóstico en cuanto a mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y angina inestable, independientemente de la presencia de otros factores asociados. Además, diversos estudios, incluido este último, han demostrado la asociación del ITB con otros marcadores de aterosclerosis precoz, como el grosor íntima-media carotídeo y femoral⁹⁻¹¹, lo que confirma su valor para identificar a pacientes con un proceso aterosclerótico más avanzado y, por lo tanto, subsidiarios de medidas preventivas más agresivas con el fin de reducir los eventos cardiovasculares a medio y largo plazo.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los antecedentes de EAP en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo han sido evaluados en diversos estudios y se sitúan entre el 7 y el 12%^{12,13}. Dado que el cribado de arteriopatía periférica mediante la determinación del ITB no se incluye en el protocolo de evaluación pronóstica del paciente con SCA en estos estudios, la verdadera prevalencia de dicha entidad está muy subestimada². Para dar respuesta a esta cuestión se realizó en nuestro país el registro PAMISCA¹⁴ (Prevalencia de Afectación en Miembros Inferiores en el paciente con Síndrome Coronario Agudo). En este estudio prospectivo y multicéntrico se incluyó a 1.410 pacientes de 40 o más años de edad que ingresaron en los 94 hospitales participantes con el diagnóstico establecido de SCA y a los que se realizó de manera protocolizada la determinación del ITB. Según estos datos, casi el 40% de los pacientes que sufren un SCA en nuestro país presentan un ITB ≤ 0,9. Sin



embargo, únicamente el 7,1% de estos pacientes tenía un diagnóstico previo de EAP y tan sólo un tercio del total de pacientes con ITB patológico presentaba clínica de claudicación intermitente (fig. 1).

Valor pronóstico

Como ya se ha comentado, la presencia de arteriopatía periférica se asocia con un aumento de la mortalidad y con la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la extensión de esta asociación en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo no ha sido evaluada hasta fechas recientes. Los primeros datos al respecto surgen del estudio OPUS-TIMI (Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction)¹². En dicho estudio se incluyó a más de 10.000 pacientes con SCA y se analizó la influencia de la historia de EAP y de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en su pronóstico. Los pacientes con enfermedad vascular extracardíaca tenían el doble de riesgo de mortalidad y reinfarcto que aquellos sin enfermedad vascular extracardíaca. Durante la estancia hospitalaria, los pacientes con EAP presentaron una peor clase Killip, además de precisar un soporte hemodinámico y ventilatorio más profundo. En la coronariografía, estos pacientes presentaron una enfermedad coronaria más extensa, con mayor prevalencia de enfermedad de tres vasos (el 31,6 frente al 17,3%; $p < 0,001$) y precisaron más frecuentemente revascularización quirúrgica que los pacientes sin diagnóstico de EAP. Un hallazgo llamativo de este estudio fue el manejo menos agresivo de esta población en alto riesgo, con menos prescripción de agentes bloqueadores beta, lo que podría explicar, al menos en parte, esa peor evolución. Estos datos han sido confirmados por otros autores, como el estudio GRACE¹³, que también observó un incremento del objetivo combinado de muerte, shock, angina e ictus en pacientes con antecedentes de EAP (*odds ratio* [OR] = 1,17; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08-1,26), mayor mortalidad que se

mantenía a los 6 meses de seguimiento, así como una menor utilización de fármacos beneficiosos como antiagregantes, bloqueadores beta e hipolipemiantes en esta población. No obstante, al igual que ocurre con la prevalencia de arteriopatía periférica, la mayoría de estos estudios no realizó una búsqueda activa de EAP, por lo que el impacto podría ser todavía mayor. El estudio PAMISCA, además de estimar la prevalencia de EAP, analizó la influencia de ésta en la evolución intrahospitalaria de estos pacientes¹⁴. Ese grupo presentó una mayor mortalidad cardiovascular intrahospitalaria (OR = 5,45; IC del 95%, 1,16-25,59; $p < 0,05$), así como un incremento en la incidencia de complicaciones hospitalarias como isquemia miocárdica recurrente, insuficiencia cardíaca y fibrilación o aleteo auricular (fig. 2). Asimismo se evidenció que los pacientes hipertensos con un ITB patológico presentaban en mayor proporción hipertrofia ventricular izquierda y mayor prevalencia de enfermedad multivascular¹⁵ (fig. 3). Agnelli et al¹⁶, en un seguimiento de 1.003 pacientes con SCA durante 1 año, también han puesto de manifiesto esa peor evolución en los pacientes con un ITB disminuido, con una mayor incidencia de infarto no fatal y mortalidad por cualquier causa (OR = 1,96; IC del 95%, 1,36-2,81), especialmente en el grupo de pacientes con menor ITB.

Por otro lado, la calcificación de la arteria tibial diagnosticada por radiografía, comúnmente observada en la diabetes mellitus¹⁷ y la insuficiencia renal terminal¹⁸, es un marcador de mal pronóstico. Esta calcificación hace que la arteria sea incompresible y que el ITB resulte aumentado, habitualmente por encima de 1,4. Recientemente, el Strong Heart Study¹⁹ ha aportado importante información a este respecto, ya que demuestra una clara asociación en forma de «U» entre el ITB y la mortalidad en la población general. Los datos del Cardiovascular Health Study²⁰ y, más recientemente, los publicados por un metaanálisis⁷ que incluyó 16 estudios y a más de 45.000 pacientes confirman esta asociación no lineal y establecen un pronóstico peor en quienes

Fig. 2. Complicaciones hospitalarias clasificadas según el valor del índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con síndrome coronario agudo. El registro PAMISCA. Adaptada de Bertomeu et al¹⁴.

^ap < 0,005.

^bp < 0,01.

^cp < 0,001.

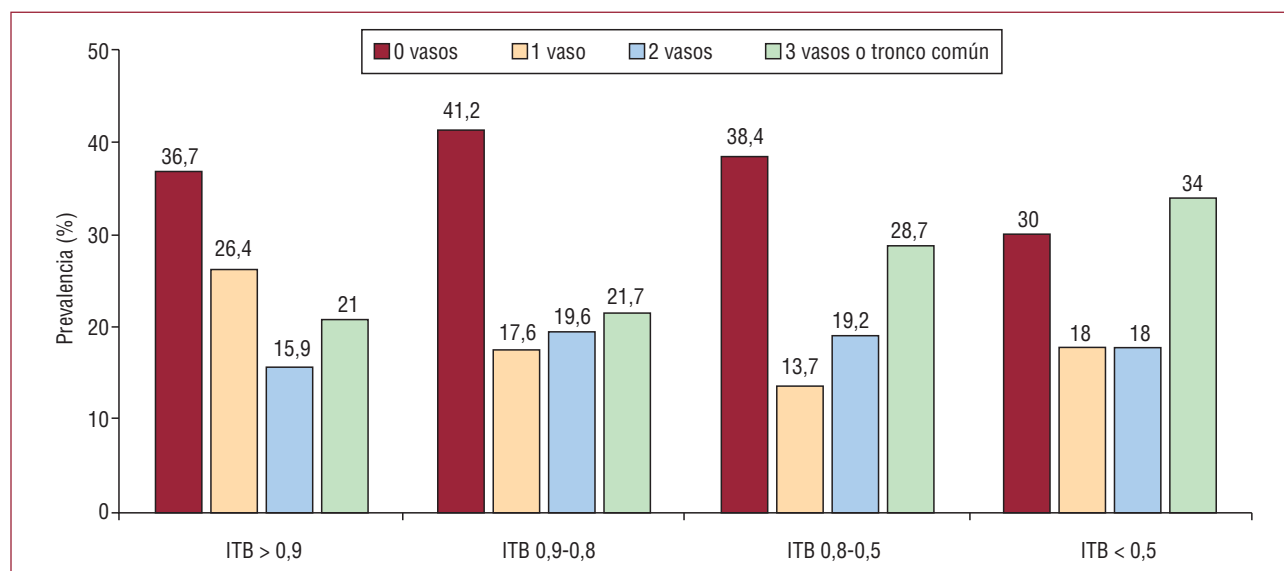
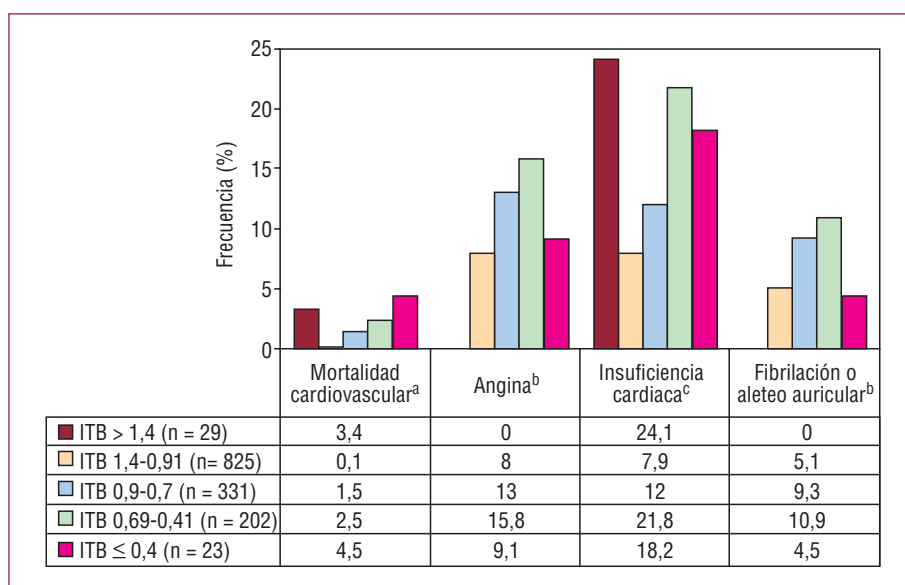


Fig. 3. Prevalencia de lesiones coronarias significativas según el valor del índice tobillo-brazo (ITB) en población hipertensa con síndrome coronario agudo. El registro PAMISCA.

Adaptada de Morillas et al¹⁵.

presentan un ITB < 1-1,1 y > 1,4 (fig. 4). Esta asociación también ha sido confirmada en pacientes con SCA, ya que en el estudio PAMISCA¹⁴ los pacientes con ITB > 1,4 presentaron una mortalidad comparable a la de quienes tenían un ITB < 0,7, así como una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca que el resto de subgrupos analizados (fig. 2).

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES SOMETIDOS A REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Probablemente donde mejor se ha estudiado el impacto de la EAP sea el grupo de pacientes some-

tidos a revascularización coronaria. Las primeras series arrojaron una prevalencia de EAP en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica entre el 15 y el 26%^{21,22}. Sin embargo, la falta de datos objetivos que identifiquen a pacientes asintomáticos con EAP en alguna de estas series hace pensar que la cifra puede ser mayor. En este sentido, en los últimos años han aparecido trabajos que indican que esta cifra podría ser superior al 30%. Uno de los primeros estudios que estimó la prevalencia de EAP mediante la determinación del ITB en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica fue el BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)²³. Dicho estudio

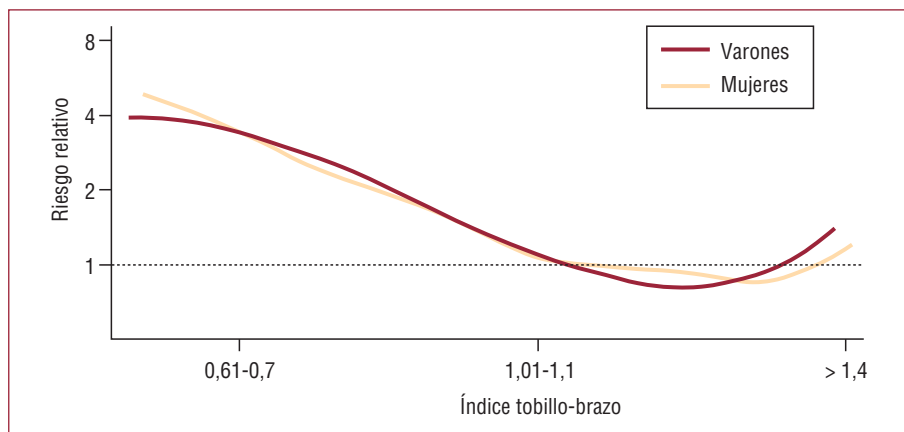


Fig. 4. Riesgo relativo de mortalidad total en varones y mujeres en relación con el índice tobillo-brazo. Adaptada de Fowkes et al⁷.

estableció una prevalencia de EAP en torno al 17% en esta población. Sin embargo, los pacientes incluidos en ese trabajo tenían una media de edad inferior a 60 años, un porcentaje de diabéticos inferior al 20% y una prevalencia de enfermedad coronaria de tres vasos del 33%, por lo que probablemente esta cifra no sea representativa de la población quirúrgica. Posteriormente, Aboyans et al²⁴ incluyeron una población con un perfil sensiblemente peor. La media de edad era 67 años, el 26% de los pacientes eran diabéticos y un 64% de ellos tenían lesiones angiográficas significativas en tres vasos. La prevalencia de EAP basada en criterios clínicos fue del 14% en esta población, pero ascendía hasta el 27% si se incluía a los pacientes con EAP asintomática según un ITB < 0,85 y al 39% si se incluía a pacientes con calcificación de la arteria tibial (ITB > 1,5).

Valor pronóstico

Como hemos comentado, la EAP es una afección frecuente en los pacientes sometidos a revascularización coronaria quirúrgica. En estos pacientes, la determinación clínica de EAP se ha asociado con un peor pronóstico a corto²⁵ y a largo plazo^{21,22,26}. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios, la arteriopatía periférica también se define según haya antecedente de revascularización o claudicación intermitente, lo que podría suponer que se subestime el impacto pronóstico de esta afección. Los datos sobre el impacto de EAP subclínica en los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica eran escasos hasta hace unos años. Los primeros resultados provienen de dos estudios. Un subestudio del BARI²³ incluyó a 405 pacientes revascularizados consecutivamente (el 46% mediante cirugía) y estudió el impacto de un ITB bajo en la evolución a medio plazo de estos pacientes. Aunque en dicho estudio no se hizo una distinción entre EAP sinto-

mática y asintomática, el riesgo relativo de mortalidad fue casi 5 veces mayor en el grupo de pacientes con un ITB < 0,9. El segundo estudio lo realizó un grupo finlandés, que encontró una asociación inversa entre el ITB y el infarto de miocardio postoperatorio o la fibrilación auricular²⁷. Posteriormente se ha publicado resultados más robustos que confirman estos datos iniciales sobre la influencia en la mortalidad de la EAP²⁴ (tabla 1). Como se ha comentado previamente, la presencia de un ITB elevado tiene una importancia pronóstica similar a la de un ITB disminuido. Este aspecto ha sido analizado en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica y, al igual que ocurre con la población general, un ITB aumentado conlleva un pronóstico ominoso²⁴.

Diversos autores han analizado el papel de la EAP en pacientes sometidos a revascularización percutánea. Los primeros datos provienen también del estudio BARI²³. Los pacientes con EAP presentaron menores tasas de éxito tras angioplastia, un aumento significativo de complicaciones intrahospitalarias y un pronóstico a largo plazo peor que los pacientes sin EAP. Además, las tasas de oclusión coronaria fueron mayores después de la angioplastia. Posteriores trabajos realizados en pacientes revascularizados mediante *stent* han confirmado estos resultados. El grupo de la Clínica Mayo incluyó a más de 7.000 pacientes a los que se realizó angioplastia con *stent*²⁸. El 18% de los pacientes tenían antecedente de EAP, aunque no se les determinó el ITB. Este grupo presentó una tasa de mortalidad 3 veces superior a la de los pacientes sin EAP. Además, las tasas de infarto de miocardio intrahospitalario, ictus, isquemia cerebral transitoria y hemorragia fueron también mayores, mientras que el éxito del procedimiento se alcanzó en una proporción de pacientes menor (el 95 frente al 97%; $p < 0,001$). Por otro lado, en pacientes revascularizados percutáneamente, la EAP adquiere especial importancia, ya que el acceso del procedimiento

TABLA 1. Predictores independientes de mortalidad total y cardiovascular en pacientes sometidos a revascularización quirúrgica

Variable	Mortalidad total		Mortalidad cardiovascular	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Edad	1,04 (1,01-1,07)	0,004	—	NS
Sexo	1,70 (1,10-2,62)	0,016	2,00 (1,16-3,46)	0,013
Arritmia supraventricular	—	NS	1,93 (1,04-3,57)	0,035
Insuficiencia renal	2,68 (1,45-4,95)	0,002	—	NS
Fracción de eyección < 40%	—	NS	2,43 (1,32-4,48)	0,002
Cirugía valvular concomitante	2,62 (1,71-4,05)	< 0,0001	3,51 (2,07-5,95)	< 0,0001
EAP asintomática	2,15 (1,26-3,67)	0,005	3,34 (1,69-6,61)	0,0005
Calcificación arterial	2,05 (1,17-3,60)	0,012	2,59 (1,29-5,20)	0,0075
EAP sintomática	2,62 (1,53-4,49)	0,0004	3,38 (1,70-6,72)	0,0005

Modificada de Aboyans et al²⁴.

suele ser femoral en muchos centros y podría estar complicado por placas de aterosclerosis y calcificación en la zona de punción. Por último, diagnosticar la EAP podría ayudar a dirigir la actitud terapéutica en pacientes con EAC multivaso. Un estudio publicado recientemente encontró más mortalidad en pacientes con EAP y EAC multivaso sometidos a revascularización percutánea que en los que fueron sometidos a revascularización quirúrgica²⁹.

CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios publicados destacan la intensa relación entre los distintos territorios vasculares, de tal manera que la afección aterosclerótica de uno de ellos multiplica el riesgo de que otros resulten afectados, lo que repercute de manera significativa en el pronóstico cardiovascular de estos pacientes. A la luz de todas estas evidencias, se debería recomendar la determinación sistemática del ITB en todos los pacientes con enfermedad coronaria, con el objetivo de identificar un subgrupo con alto riesgo en el que probablemente estaría indicada la adopción de medidas terapéuticas más agresivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med*. 1998;3:257-60.
- Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón JC, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-10.
- Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:921-9.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;10:E16-22.
- Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61-9.
- Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27:1743-9.
- 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;300:197-208.
- Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71:510-5.
- Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatielopoulou KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:615-8.
- Ogren M, Hedblad B, Isasson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet*. 1993;342:1138-41.
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremities arterial atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Atheroscler Thromb*. 1994;14:1885-91.
- Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, et al. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*. 2003;145:622-7.
- Froelich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006;151:1123-8.
- Bertomeu V, Morillas P, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients ≥ 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:189-96.

15. Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, González-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, et al. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. *J Hypertens*. 2009;27:341-7.
16. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S; the Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2599-606.
17. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:978-83.
18. Fishbane S, Youn S, Kowalski EJ, Frei GL. Ankle-arm blood pressure index as a marker for atherosclerotic vascular diseases in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;25:34-9.
19. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
20. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;24:388-93.
21. 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.
22. Birkmeyer JD, Quinton HB, O'Connor NJ, McDaniel MD, Leavitt BJ, Charlesworth DC, et al. The effect of peripheral vascular disease on long-term mortality after coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg*. 1996;131:316-21.
23. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:716-21.
24. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rollé F, Cornu E, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:815-20.
25. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
26. Chu D, Bakaeen FG, Wang XL, Dao TK, LeMaire SA, Coselli JS, et al. The impact of peripheral vascular disease on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1175-80.
27. Lopenon P, Taskinen P, Laakkonen E, Nissinen J, Peltola T, Wistbacka JO, et al. Peripheral vascular disease as predictor of outcome after coronary artery bypass grafting. *Scand J Surg*. 2002;91:160-5.
28. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1113-8.
29. O'Rourke DJ, Quinton HB, Piper W, Hernandez F, Morton J, Hettelman B, et al. Survival in patients with peripheral vascular disease after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:466-70.