

Enfermedad arterial no coronaria (I)

La aterosclerosis como enfermedad sistémica

Carlos Lahoz y José M. Mostaza

Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, generalizada y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de mediano tamaño. Clínicamente se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica (EAP). En nuestro país es la causa de 124.000 muertes anuales. A pesar de la tendencia a la disminución de la tasa ajustada por edad de la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, el impacto sanitario de éstas se espera que aumente. Los factores de riesgo son los mismos para los distintos territorios vasculares y se pueden clasificar como causales, condicionales o predisponentes. La presencia de aterosclerosis en un territorio vascular se asocia con frecuencia con la afectación de otros territorios. Las tablas para la estimación del riesgo, los marcadores de inflamación, las pruebas de imagen y el índice tobillo-brazo pueden ser útiles para detectar la presencia de aterosclerosis subclínica. Dado que es una enfermedad sistémica, el tratamiento con estatinas, antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina han demostrado consistentemente su beneficio, con independencia del lecho vascular afectado.

Palabras clave: Aterosclerosis. Factores de riesgo. Inflamación. Índice tobillo-brazo.

Atherosclerosis As a Systemic Disease

Atherosclerosis is a widespread, chronic progressive disease that mainly involves medium-sized arteries. Clinically, it can become apparent as ischemic heart disease, cerebrovascular disease, or peripheral arterial disease. In Spain, atherosclerosis is responsible for 124,000 deaths each year. Despite the trend towards a reduction in the aged-adjusted mortality rate for cardiovascular disease, the public health burden is expected to increase. The risk factors are the same for all affected vascular beds, regardless of location, and can be classified as either causal, conditional or predisposing. The presence of atherosclerosis in a particular vascular bed is frequently associated with disease in other vascular territories. Risk assessment tables, inflammatory markers, imaging, and the ankle-brachial index can help in identifying subclinical atherosclerosis. Given the systemic nature of the disease, treatment with statins, antiplatelet agents and angiotensin-converting enzyme inhibitors have consistently proven beneficial, irrespective of the vascular bed affected.

Key words: Atherosclerosis. Risk factors. Inflammation. Ankle-brachial index.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, independientemente de su tamaño. Cuando afecta a arterias de mediano y gran calibre se denomina aterosclerosis. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de atero-

ma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios¹.

La aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Este hecho causa parte de sus manifestaciones clínicas. De ahí que se utilice el término de enfermedad aterotrombótica, en un intento de incluir ambos procesos en una misma entidad.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales). Por lo tanto, la presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares².

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. C. Lahoz.
Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: clahoz.hcii@salud.madrid.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.
 AIT: accidente isquémico transitorio.
 CI: cardiopatía isquémica.
 EAP: enfermedad arterial periférica.
 ECV: enfermedades cardiovasculares.
 FR: factor de riesgo.
 HTA: hipertensión arterial.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IECA: enzima de conversión de la angiotensina.
 ITB: índice tobillo-brazo.
 PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno I.
 PAS: presión arterial sistólica.
 PCR: proteína C reactiva.
 TG: triglicéridos.

Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. En las coronarias se manifiesta por la aparición de síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita. En el cerebro cursa clínicamente como un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) o como un accidente isquémico transitorio (AIT), y los episodios repetidos pueden desembocar en una demencia multiinfarto. En las arterias periféricas, la expresión clínica es la claudicación intermitente o la isquemia aguda de los miembros inferiores. En cuanto a la forma de presentación puede ser crónica, por estenosis de la luz arterial, como en la angina estable o la claudicación intermitente, o aguda, por la súbita rotura de la placa y la formación de un trombo, como ocurre en los síndromes coronarios agudos o en los ictus isquémicos.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en nuestro país (fig. 1). En el año 2000, último año del que se dispone de datos de ámbito nacional, las ECV causaron 124.000 muertes (el 34,8% del total; el 29,4% en varones y el 36,1% en mujeres)³. Entre las ECV, la cardiopatía isquémica (CI) fue la primera causa de muerte en los varones seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres fue a la inversa⁴.

En cuanto a su distribución por comunidades autónomas, la mortalidad por CI es más alta en Canarias, Comunidad Valenciana, Murcia y Andalucía, y es menos frecuente en Madrid, Navarra y Castilla y León, siguiendo un patrón decreciente desde los territorios insulares al sur de la península, levante, centro y norte⁵. Esta diferente mortalidad entre comunidades no se explica completamente con la distinta prevalencia de los factores de riesgo clásicos en ellas, por lo que otros factores como el nivel socioeconómico, los factores dietéticos o la actividad física pueden desempeñar un papel importante.

Al comparar con otros países nuestra tasa de mortalidad coronaria ajustada por edad, es similar a la de los países mediterráneos y claramente inferior a las del centro y norte de Europa. Respecto a las tasas de mortalidad cerebrovascular, compartimos con los países mediterráneos una posición media-baja en el contexto europeo⁶.

Desde mediados de la década de los setenta se ha producido en nuestro país un descenso de las tasas ajustadas por edad de la mortalidad por ECV, fundamentalmente a expensas de la mortalidad cerebrovascular y, en menor medida, debido al descenso de la mortalidad por CI (7). Esta tendencia descendente se ha producido en todas las comunidades autónomas.

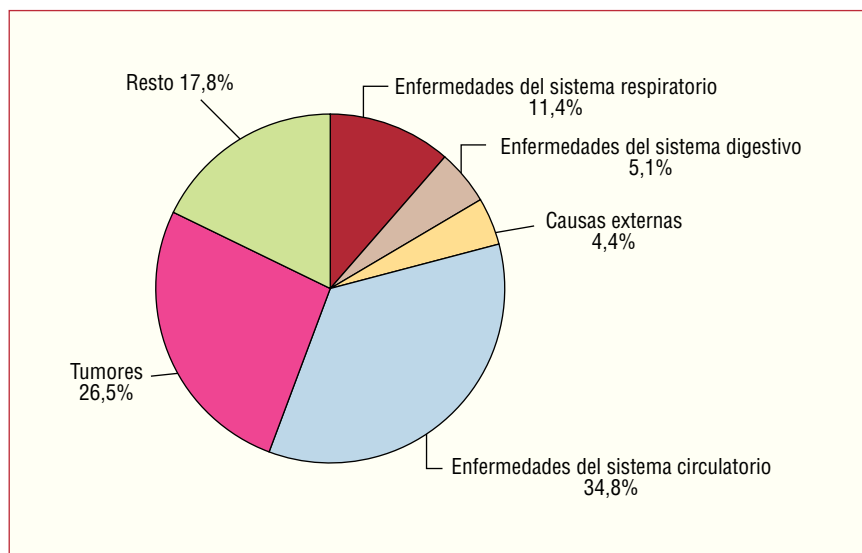


Fig. 1. Mortalidad proporcional por todas las causas en ambos sexos. España 2000. Tomada de Llacer y Fernández-Cuenca³.

Sin embargo, y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, el número de muertes por CI sigue aumentando. Respecto a las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV, no ha parado de aumentar desde la década los noventa, acelerándose especialmente en la década de los noventa. Por ello, el impacto sanitario y social de estas enfermedades seguirá incrementándose durante los próximos años⁷.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Están constituidos por cualquier hábito o característica biológica que sirva para predecir la probabilidad de un individuo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. La existencia de un factor de riesgo (FR) no implica obligatoriamente una relación causa-efecto con la enfermedad. El conocimiento y detección de los factores de riesgo desempeña un importante papel para la valoración del riesgo cardiovascular, pieza clave para las estrategias de intervención sobre dichas enfermedades. La presencia de varios FR en un mismo individuo multiplica su riesgo de forma importante. Si bien todos los FR favorecen el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica en los diferentes lechos vasculares, el poder predictivo de los FR es diferente para los distintos territorios. Así, el colesterol tiene mayor poder predictivo para el territorio coronario, el tabaco para el vascular periférico y la hipertensión arterial (HTA) para el cerebrovascular

Los FR se pueden dividir en 3 grupos: causales, condicionales y predisponentes⁸ (tabla 1).

Los FR causales son los que promueven el desarrollo de la arteriosclerosis y predisponen a la enfermedad coronaria; se dispone de abundantes datos que apoyan su papel causal, aunque los mecanismos precisos no estén claramente explicados. Estos factores de

TABLA 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo causales	
	Tabaco
	Hipertensión arterial
	Aumento del colesterol total (o cLDL)
	cHDL bajo
	Diabetes
	Edad avanzada
Factores de riesgo condicionales	
	Hipertrigliceridemia
	Partículas de LDL pequeñas y densas
	Homocisteína sérica elevada
	Lipoproteína (a) sérica elevada
	Factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-I)
	Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)
Factores de riesgo predisponentes	
	Obesidad (IMC > 30)
	Inactividad física
	Insulinorresistencia
	Obesidad abdominal (diámetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)
	Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura
	Características étnicas
	Factores psicosociales
	Factores socioeconómicos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno I; IMC: índice de masa corporal.

riesgo actúan con independencia unos de otros y sus efectos son sumatorios.

Los FR condicionales son los que se asocian con un aumento del riesgo de CI, pero su relación causal con ésta no está documentada, debido a que su potencial aterogénico es menor y/o a que su frecuencia en la población no es lo suficientemente grande.

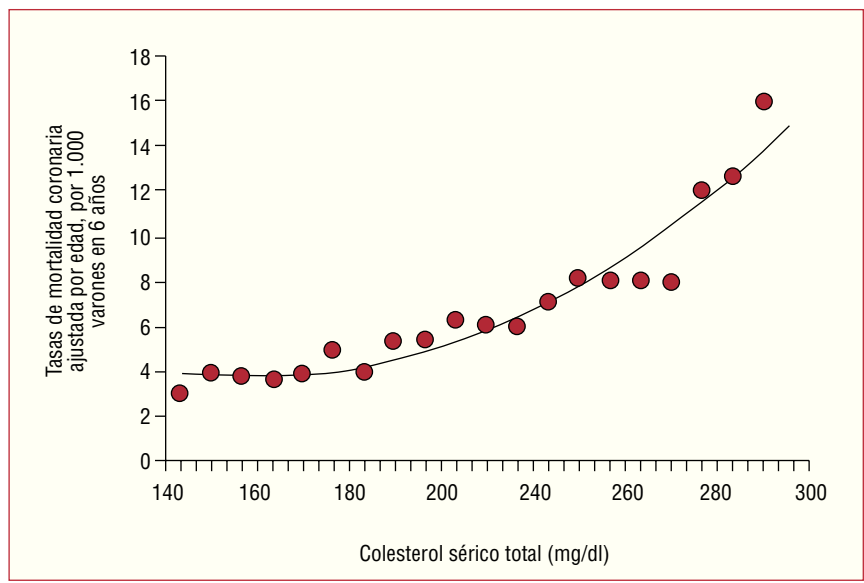


Fig. 2. Relación entre el colesterol total sérico y la mortalidad a los 6 años por enfermedad coronaria en varones de 35-57 años (Estudio MRFIT). Tomada de Stamler et al⁹.

Fig. 3. Riesgo de enfermedad coronaria para una determinada concentración de cLDL, según diversas concentraciones de cHDL (estudio Framingham). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Tomada de Kannel et al¹⁰.

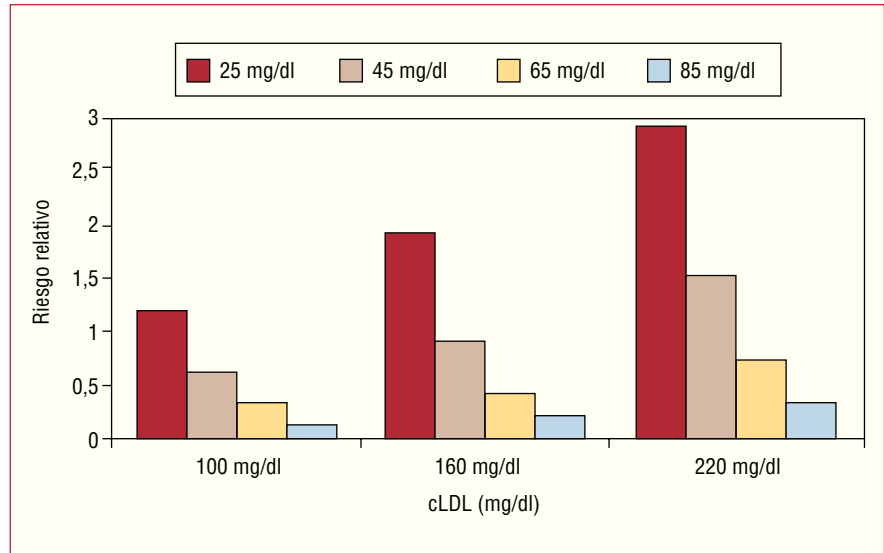
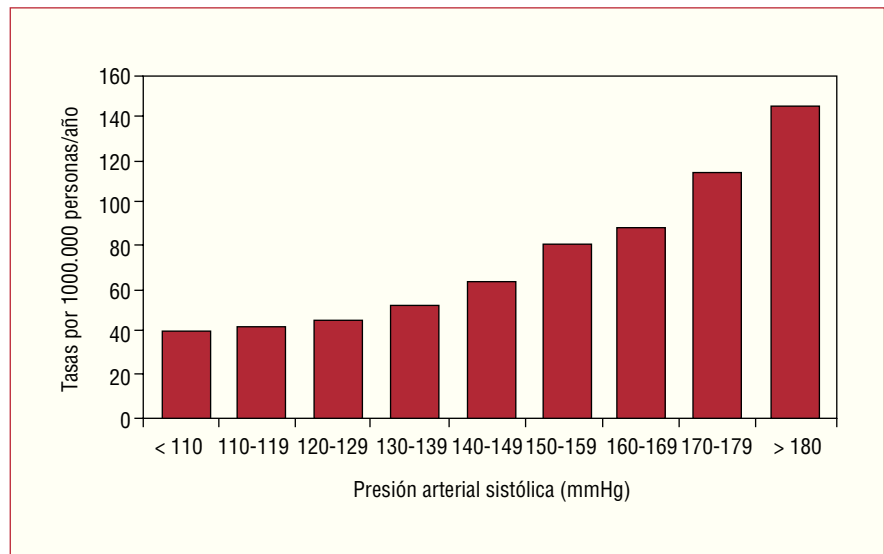


Fig. 4. Relación entre la presión arterial sistólica y la mortalidad total tras 11 años de seguimiento (estudio MRFIT). Tomada de Stamler et al¹⁷.



Por último, los FR predisponentes son los que empeoran los factores de riesgo causales. Su asociación con la enfermedad coronaria es compleja ya que, de una u otra forma, todos contribuyen a los factores de riesgo causales. Algunos de los factores predisponentes también afectan a los factores condicionales al elevar el riesgo de esta forma, aunque también podrían actuar a través de mecanismos causales no identificados. A continuación comentaremos brevemente los FR causales.

Hipercolesterolemia

La asociación entre el colesterol sérico y la incidencia de CI se ha demostrado en estudios experimentales y epidemiológicos^{9,10}. La relación entre el colesterol y la CI es continua, gradual y muy intensa⁹ (fig. 2). El

valor predictivo del colesterol disminuye con la edad y es realmente bajo a partir de la sexta década. El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia es debido al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Numerosos estudios de intervención han demostrado que el descenso del cLDL mediante fármacos hipolipemiantes se acompaña de reducciones significativas en la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria¹¹. No hay una clara correlación entre la concentración de colesterol y la incidencia de ictus, si bien el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ictus en pacientes con CI¹² o con un ictus previo¹³. El 46,6% de la población laboral española tiene un colesterol total < 200 mg/dl¹⁴.

Hay una correlación inversa e independiente entre las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo de presentar CI,

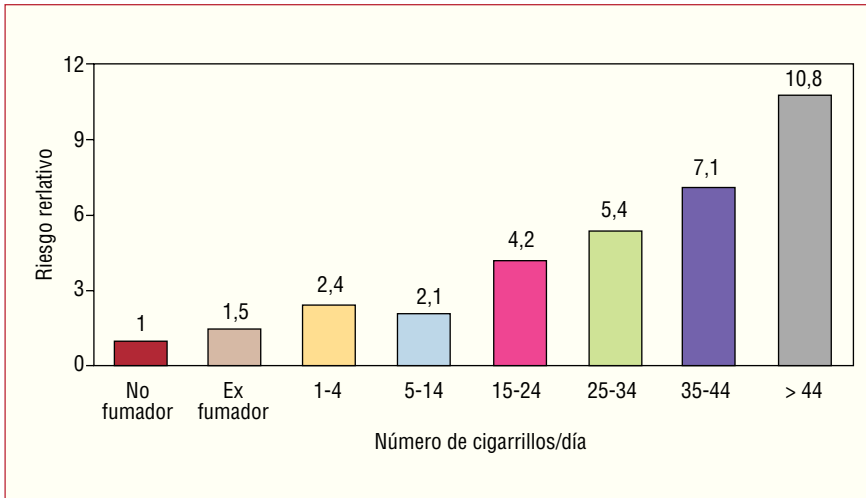


Fig. 5. Riesgo relativo de evento coronario según el número de cigarrillos consumidos. Tomada de Willet et al²².

avalada por varios estudios epidemiológicos¹⁵ (fig. 3). La protección ejercida por el cHDL es independiente de las cifras de cLDL. El National Cholesterol Education Program (NCEP) considera un cHDL < 40 mg/dl como FR, mientras que las concentraciones por encima de 60 mg/dl se valoran como un factor de riesgo negativo¹⁶. Un descenso del cHDL del 1% se asocia con un aumento del riesgo de CI de un 3-4% a los 6 años. Las concentraciones de cHDL se correlacionan negativamente con el consumo de cigarrillos, el peso y las concentraciones de triglicéridos (TG), y positivamente con el consumo de grasas y alcohol y el ejercicio físico. Un 25,6% de la población laboral española tiene el cHDL bajo¹⁴.

Hipertensión arterial

Es uno de los grandes factores de riesgo, con independencia de la edad, el sexo o la raza. Las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (ACV)¹⁷. El riesgo aumenta de forma continua en el rango de presiones, de forma que los individuos con hipertensión arterial límite tienen un riesgo algo superior que los normotensos (fig. 4). El papel de la HTA en el proceso de la aterosclerosis se conoce poco. Se ha postulado que el exceso de presión dañaría el endotelio y aumentaría su permeabilidad. Además, la HTA podría estimular la proliferación de las células musculares lisas o inducir la rotura de la placa. La presencia de lesión en los órganos diana (hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o microalbuminuria) se acompaña de un incremento del riesgo cardiovascular.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el descenso de la presión arterial se asocia con reducciones significativas en la tasa de ictus y, en menor medida, de eventos coronarios, lo que causa una disminu-

ción global de la mortalidad cardiovascular¹⁸. Así, reducciones de 5 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) reducen un 34% la incidencia de ictus, un 19% la de CI y un 23% la mortalidad cardiovascular en 5 años¹⁹.

Aproximadamente un 45% de la población española tiene una presión arterial (PA) > 140/90 mmHg o está en tratamiento con fármacos hipotensores, porcentaje que se eleva hasta casi el 70% en > 60 años, de los cuales casi la mitad recibe tratamiento hipotensor y solo un 10% está controlado²⁰.

Tabaco

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado claramente que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de CI, ictus, EAP y muerte súbita²¹. Hay una relación lineal entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de CI, sin que haya una dosis mínima segura²² (fig. 5). Los cigarrillos bajos en nicotina aumentan de igual manera el riesgo cardiovascular. Los fumadores de pipa o puros también tienen aumentado su riesgo cardiovascular, aunque algo menos que los fumadores de cigarrillos. Los fumadores pasivos tienen aumentado su riesgo de enfermedad coronaria entre un 10 y un 30%²³. Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2 años²⁴. Aproximadamente un 36% de la población española fuma en la actualidad⁷. Por sexos, cerca de la mitad de los varones y la cuarta parte de las mujeres fuman. Es llamativo el importante incremento de fumadores en el grupo de mujeres jóvenes.

Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece la aterosclerosis son múltiples y entre ellos destacan la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno y del

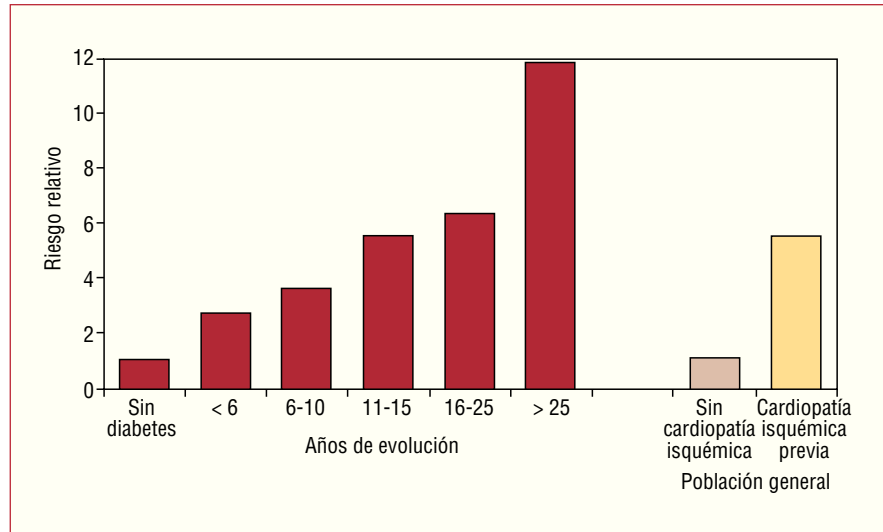


Fig. 6. Riesgo de muerte por enfermedad coronaria según los años de duración de la diabetes, comparado con el de la población general con y sin cardiopatía isquémica. Tomada de Hu et al²⁵.

factor VII, el aumento de la adherencia y la agregabilidad de las plaquetas, el aumento de la oxidación de las LDL y el descenso de la concentración de cHDL.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se asocia con un elevado riesgo de CI y enfermedad arterial periférica, independientemente de que sea insulino dependiente o no; asimismo, esta asociación es más estrecha en las mujeres. Las ECV encabezan las causas de muerte en los diabéticos. Hay una relación directa entre los años de duración de la diabetes y el riesgo de CI²⁵ (fig. 6). Los diabéticos de tipo II tienen un riesgo cardiovascular elevado que en ocasiones es similar al de los sujetos no diabéticos que ya han presentado un evento coronario²⁶. Por ello, las principales guías consideran a los diabéticos como sujetos de alto riesgo cardiovascular en los que se debe aplicar un tratamiento igual al de los pacientes que han presentado un episodio cardiovascular previo¹⁶. La diabetes mellitus favorece la aterotrombosis por distintos mecanismos: un perfil lipídico desfavorable (elevación de los triglicéridos, descenso del cHDL, partículas de LDL pequeñas y densas), presencia de LDL modificadas, hiperinsulinismo, hipercoagulabilidad y aumento de marcadores inflamatorios. La prevalencia global de diabetes en la población general en nuestro país es aproximadamente del 6%, si bien en > 60 años alcanza el 17%⁷.

Edad

Es el FR con mayor valor predictivo. La incidencia de las ECV aumenta con la edad, con independencia del sexo y de la raza. Es excepcional la aparición de ECV por debajo de los 40 años. En las recomenda-

ciones NCEP se considera como FR tener más de 45 años para los varones y más de 55 años para las mujeres¹⁶. El riesgo de CI es aproximadamente 4 veces superior en el varón que en la mujer, para una misma concentración de colesterol sérico. La edad de aparición de la CI se retrasa entre 10 y 15 años en las mujeres respecto a los varones. Con la menopausia aumenta de forma importante la incidencia de CI en mujeres, pero sin llegar a alcanzar la de los varones en ningún momento.

ATEROSCLEROSIS COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA: FRECUENCIA DE AFECTACIÓN COMÚN DE DIVERSOS TERRITORIOS VASCULARES

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que no está limitada a un único territorio arterial, ya que su distribución es universal en el organismo. La presencia de manifestaciones clínicas en un determinado territorio predispone a un incremento del riesgo de eventos isquémicos en otro territorio. A partir de los datos obtenidos en el estudio Framingham se puede estimar que la expectativa de vida después de un infarto agudo de miocardio (IAM), un ACVA o un diagnóstico de EAP es de 14, 9 y 16 años, respectivamente. En los sujetos que han presentado un ACVA previo y tiene un segundo ACVA o un IAM, las expectativas de vida se reducen a 4 años. Cuando un paciente diagnosticado de EAP presenta un IAM o un ACVA, su expectativa de vida queda reducida a 1,5 años. Por último, cuando los pacientes que ya han presentado un IAM tienen un segundo IAM o un ACVA, sus expectativas de vida son < 5 meses²⁷ (fig. 7). La frecuencia de la afectación vascular múltiple ha sido estudiada en función del territorio vascular que motivó la consulta, tanto en estudios transversales como prospectivos.

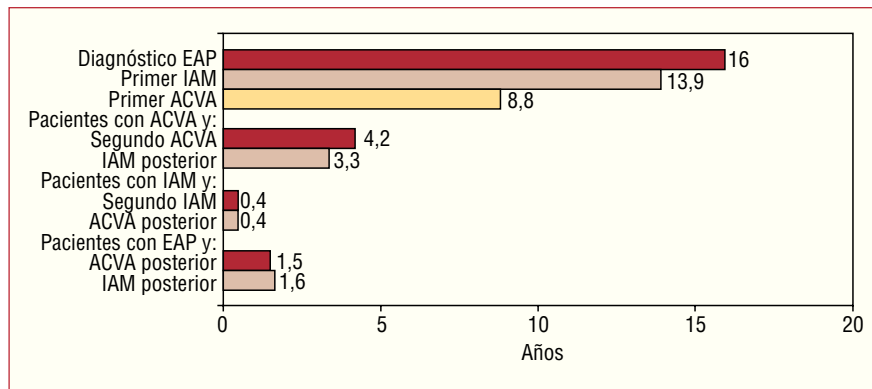


Fig. 7. Esperanza de vida de los pacientes con enfermedad vascular en función del número de territorios vasculares afectados y su localización. Tomada de Cupples et al²⁷.

Pacientes con infarto agudo de miocardio

Los sujetos que ingresan con un diagnóstico de IAM tienen una elevada prevalencia de afectación aterosclerótica en otras zonas. Aproximadamente un 10% de estos sujetos refiere una historia previa de claudicación intermitente, y entre un 5 y un 8% ha presentado un ACV. Estos resultados varían en función de la edad. Así, en un estudio realizado en pacientes ingresados en una unidad coronaria con diagnóstico de IAM, un 20,8% de los > 75 años había presentado un IAM previo frente a tan solo un 10% de los < 65 años²⁸. A su vez, un 15,8 frente a un 8,3% refería historia de EAP y un 6,9 frente a un 1,7% había presentado un ACVA²⁸.

Se ha estudiado también la relación entre la arteriosclerosis coronaria diagnosticada por coronariografía y la presencia de lesiones ateroscleróticas en otros lechos vasculares evaluada mediante ecografía. El porcentaje de sujetos con arteriosclerosis extracoronaria, en función de que hubieran presentado o no una coronariografía positiva, fue del 81 frente al 18% en el arco aórtico, del 91 frente al 32% en la aorta descendente, del 72 frente al 47% en la arteria femoral y del 77 frente al 42% en la arteria carótida, respectivamente²⁹.

Diversos estudios prospectivos han evaluado el riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas en otro territorio vascular en función de la presencia de manifestaciones coronarias previas. Después de 24 años de seguimiento, el estudio Framingham demostró que el riesgo de presentar un ACVA era 3 veces mayor si el sujeto había sido previamente diagnosticado de enfermedad coronaria³⁰. Este riesgo se mantuvo 2 veces mayor después de corregir por los FR clásicos. El riesgo de ictus isquémico fue también mayor, lo que indica que la relación entre afectación coronaria y ACVA no estaba mediada únicamente por un mayor riesgo de embolia.

Pacientes con un accidente cerebrovascular agudo

La prevalencia de afectación vascular fuera del territorio cerebral en caso de incidentes de infarto cerebral

ha sido estudiada en varios trabajos. En el Oxfordshire Community Stroke Project, un 38% de los sujetos ingresados con un ACVA tenía una historia previa de CI y un 25%, de EAP³¹. En el Rochester Minnesota Study, el 21% de los pacientes con ACVA tenía un diagnóstico previo de angina y un 15% había presentado un IAM³². La afectación cardiaca es más frecuente cuando el ACVA es embólico (el 51% de los pacientes), menor cuando es trombótico (22%) y aún inferior cuando es hemorrágico (9%)³³. En un estudio de casos y controles realizado en nuestro país, donde se incluyó a pacientes con ACVA y controles de iguales sexo y edad, la prevalencia de CI fue del 14,5% en los casos frente al 7,1% en los controles, y la de EAP sintomática del 7,9 frente al 2,7%, incrementándose hasta el 14,2 y el 6% cuando el diagnóstico se establecía mediante ecografía Doppler de miembros inferiores³⁴.

Pacientes con enfermedad arterial periférica

En el San Diego Artery Study, un 29,4% de los varones y 21,2% de las mujeres con EAP tenía, además, afectación cardiovascular o cerebrovascular, y ésta era 3 veces más frecuente que cuando no había EAP³⁵. Los sujetos con EAP tienen 4 veces mayor riesgo de de evento coronario y 2-3 veces mayor riesgo de ictus que los sujetos sin EAP³⁶. En el estudio AIRVAG, el 21% de los sujetos con EAP tenían afectación vascular asintomática en otro territorio vascular diagnosticada por ecografía carotídea, cardiaca o de aorta abdominal³⁷. En estudios prospectivos, la presencia de EAP condiciona el pronóstico. Así, el riesgo relativo de mortalidad a los 10 años del diagnóstico de EAP fue de 3,1; 5,9 y 6,6 para mortalidad total, cerebrovascular y coronaria, respectivamente, en comparación con el de sujetos libres de EAP al comienzo del seguimiento³⁵.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA ENFERMEDAD ATROSCLERÓTICA

El diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativa-

TABLA 2. Biomarcadores de la enfermedad aterotrombótica

Inflamación	Trombosis
Proteína C reactiva	Fibrinógeno
Interleucinas	Factor von Willebrand
Ligando CD40	Inhibidor del activador del plasminógeno I
Proteína amiloide A	Fibrinopéptido A
Moléculas de adhesión	Fragmento 1 + 2 de la protrombina

Tomada de Viles-González et al².

mente sencillo. Mucho más problemático es el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando está en fase subclínica. En estos pacientes, el diagnóstico precoz tiene gran interés porque muchas veces el primer episodio agudo es mortal o deja importantes secuelas. De ahí que una intervención intensiva en los sujetos con enfermedad aterosclerótica avanzada aunque asintomática puede ser especialmente eficiente. A continuación describimos los instrumentos que poseemos para el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica en fase subclínica.

Tablas de riesgo

La estimación del riesgo cardiovascular es una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica de un sujeto. Para el cálculo de este riesgo se han desarrollado varias tablas y ecuaciones, basadas en estudios de cohortes, en las que introduciendo diversos parámetros (edad, sexo, presencia de factores de riesgo) se obtiene una estimación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos años.

Las 2 tablas más utilizadas en nuestro medio son las del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)¹⁶ basadas en la ecuación de Framingham modificada por Wilson y las tablas europeas del proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)³⁸. La primera estima el riesgo de presentar un infarto mortal en los próximos 10 años y considera de alto riesgo a los sujetos con un riesgo > 20%. Por su parte, las tablas europeas estiman el riesgo de muerte por causa vascular en los próximos 10 años y consideran de alto riesgo a los que tienen un riesgo \geq 5%. Por lo general, la concordancia entre ambas es escasa y el porcentaje de sujetos clasificados como de alto riesgo es superior con la guía del NCEP-ATP III, si bien con el incremento de la edad, sobre todo a partir de los 60 años, muchos más individuos son catalogados como de alto riesgo y, por lo tanto, subsidiarios de tratamiento intensivo, al emplear las tablas del proyecto SCORE³⁹.

Si bien las tablas han sido un gran avance para el cálculo del riesgo cardiovascular y una gran ayuda para el tratamiento eficiente de los pacientes, tienen al-

gunas limitaciones. Entre ellas están su baja sensibilidad, la falta de inclusión de algunos factores de riesgo que podrían aumentar su valor predictivo (antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz, valores de triglicéridos, proteína C reactiva, etc.), no tener en cuenta la posible variabilidad de los factores de riesgo en un mismo sujeto con el tiempo y estimar el riesgo absoluto a corto plazo minimizando el riesgo de los jóvenes y magnificando el riesgo de las personas mayores⁴⁰.

Pruebas de imagen

La ecografía, las pruebas de disfunción endotelial, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética, las pruebas de medicina nuclear, la TC de haz de electrones son pruebas que pueden ofrecer importante información sobre la carga aterosclerótica de un paciente. Todas ellas serán tratadas más profundamente en otro capítulo de esta serie.

Biomarcadores séricos de aterosclerosis

Numerosos marcadores séricos se han propuesto en los últimos años como predictores de aterosclerosis y de su complicación trombótica² (tabla 2). Incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I). Entre todos ellos, el más estudiado es la PCR.

La PCR es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio. Se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta a la interleucina 6. Algunos autores han descrito varios mecanismos (oxidación de LDL, disminución de la producción de óxido nítrico, producción de factor tisular, producción de PAI-I, activación del complemento, etc.) por los que la PCR podría influir directamente en la vulnerabilidad vascular, por lo que no sería solamente un marcador pasivo del proceso inflamatorio⁴¹, aunque el tema está todavía en debate⁴².

En sujetos en prevención primaria se han descrito más de una docena de estudios prospectivos en los que la concentración de PCR es un robusto predictor de futuros eventos coronarios, ictus, EAP, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad cardiovascular⁴³. Esta relación es independiente de los factores de riesgo tradicionales, aunque pierde fortaleza tras ajustar por ellos. Al utilizar la determinación de PCR de alta sensibilidad se consideran valores < 1, 1-3 y > 3 mg/l como de bajo, medio y alto riesgo cardiovascular, respectivamente⁴⁴, aunque el gradiente de riesgo cardiovascular es continuo a lo largo de todo el espectro de valores mensurables. La concentración de PCR puede ser un marcador de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntima-

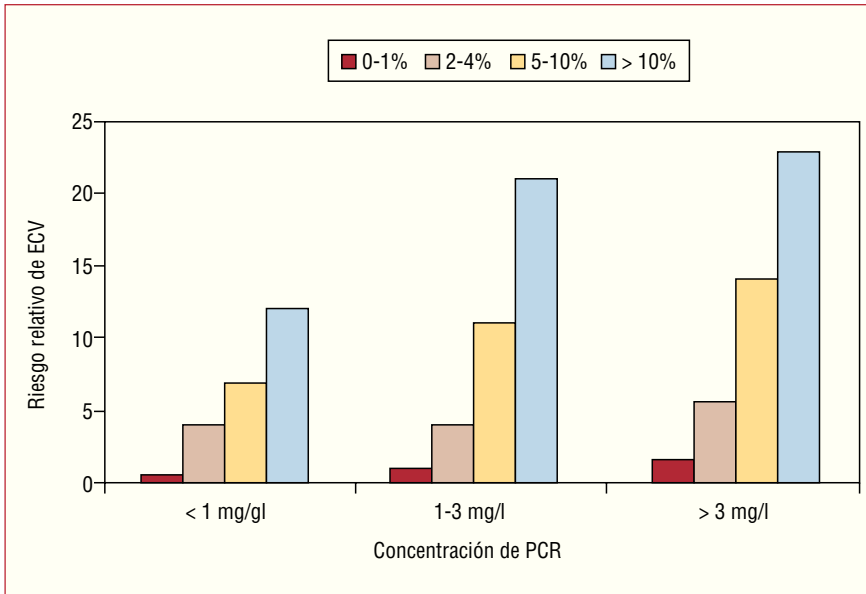


Fig. 8. Riesgo relativo ajustado de enfermedad cardiovascular (ECV) según la concentración de proteína C reactiva (PCR) y los valores de riesgo absoluto de enfermedad coronaria a 10 años según el algoritmo de Framingham en la población del Women's Health Study. Tomada de Lloyd-Jones et al⁴⁸.

media⁴⁵ y con el grado de calcificación de las arterias coronarias⁴⁶. En pacientes en prevención secundaria la PCR predice el riesgo de un nuevo evento, tanto en sujetos con enfermedad coronaria estable como en sujetos con un síndrome coronario agudo⁴³. Además, el tratamiento con estatinas reduce la PCR, independientemente del descenso del cLDL, y hay una mejor evolución clínica cuanto más baja sea la concentración de PCR alcanzada⁴⁷. Sin embargo, se desconoce si hay correlación entre el descenso de PCR y la mejoría clínica y si ésta es independiente del descenso del cLDL⁴⁸.

Para algunos autores, la concentración de PCR podría añadir información a la estimación del riesgo coronario calculada mediante el algoritmo de Framingham, especialmente en los sujetos con riesgo intermedio⁴⁹ (fig. 8). Sin embargo, en una reciente revisión crítica sobre el tema, se considera que la pequeña mejoría en la discriminación del riesgo que aporta la PCR a la ecuación de Framingham no hace recomendable su utilización de manera sistemática⁴⁸.

Índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba de realización sencilla y gran reproducibilidad, útil para la detección de la EAP. Es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así, se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Un ITB < 0,9 presenta una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar una obstrucción > 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en rela-

ción con la arteriografía. Pero, además, dado que la arteriosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a distintos territorios vasculares, los sujetos con ITB disminuido muestran una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular, tanto sintomática como no⁵⁰. La prevalencia de un ITB disminuido aumenta en relación con el riesgo cardiovascular⁵¹ y la presencia de diabetes⁵² o síndrome metabólico⁵³.

Un ITB disminuido se asocia con un mayor riesgo de mortalidad total⁵⁴, a expensas de la mortalidad cardiovascular⁵⁵, una mayor incidencia de complicaciones coronarias⁵⁴⁻⁵⁶ y de ictus^{55,56}. El valor predictivo del ITB se observa tanto en sujetos en prevención primaria como secundaria, así como en diabéticos⁵⁷, incluso tras ajustar por los factores de riesgo⁵⁶. Además, la presencia de un ITB disminuido mejora de forma significativa la predicción del riesgo obtenida con los factores de riesgo clásicos⁵⁵.

Recientemente se ha descrito que los sujetos con un ITB > 1,4 o incompresible, que habitualmente eran excluidos de los estudios, tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular similar al de los que tienen un ITB disminuido^{58,59} (fig. 9). Por lo tanto, los sujetos con un ITB disminuido, > 1,4 o incompresible tienen en común un elevado riesgo cardiovascular y se engloban dentro del denominado ITB patológico.

La determinación del ITB es una herramienta muy útil en la estratificación del riesgo cardiovascular, ya que identifica a sujetos con arteriosclerosis subclínica y alto riesgo cardiovascular. La determinación del ITB sería especialmente recomendable en los sujetos mayores de 60 años con un riesgo cardiovascular intermedio (del 10-20% según Framingham o del 3-4% según SCORE), dado que un resultado patológico cambiaría su clasificación de riesgo y obligaría a in-

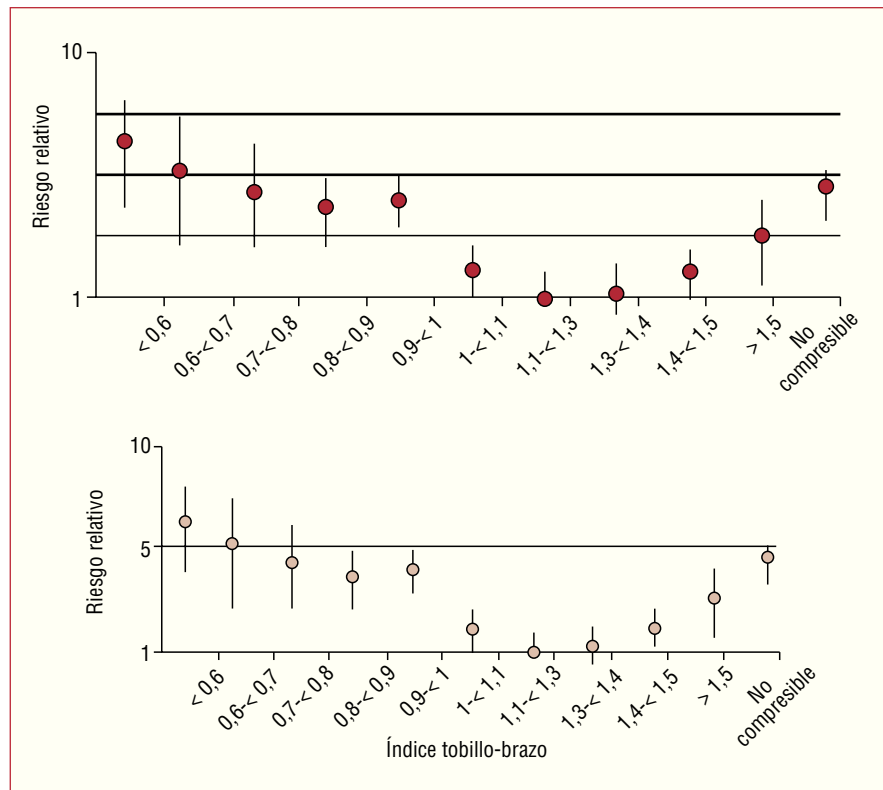


Fig. 9. Riesgo relativo ajustado de muerte según el índice tobillo-brazo en la cohorte del Strong Heart Study tras 8,3 años de seguimiento. Tomada de Resnick et al⁵⁹

tensificar el tratamiento de los factores de riesgo⁶⁰. También sería recomendable en los diabéticos > 50 años por su alto riesgo cardiovascular y alta prevalencia de EAP⁶¹.

UNA MISMA ENFERMEDAD, UN MISMO TRATAMIENTO

Como ya hemos comentado, la aterosclerosis es una misma enfermedad con diferentes localizaciones y formas de presentación, por lo que es lógico pensar que los tratamientos útiles para la enfermedad aterotrombótica lo serán con independencia del lecho vascular afectado.

En el Heart Protection Study (HPS), más de 20.000 pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes o hipertensión arterial fueron aleatorizados a tomar simvastatina 40 mg/día frente a placebo durante 5 años. El tratamiento con simvastatina redujo significativamente el riesgo de enfermedad coronaria, ictus y EAP alrededor de un 20%, con independencia de las concentraciones basales de cLDL¹².

Respecto al tratamiento antiagregante, en el metaanálisis del Antithrombotic Trialists' Collaboration con más de 135.000 pacientes en tratamiento antiagregante y 75.000 controles, la reducción del riesgo de nuevos eventos vasculares fue similar en los sujetos con enfermedad coronaria, ictus o EAP. En todos ellos la reducción del riesgo relativo fue aproximadamente del 20%⁶².

Por último, respecto a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en el estudio HOPE, en el que participaron 10.000 pacientes con enfermedad vascular o diabéticos con al menos un factor de riesgo, el tratamiento con ramipril 10 mg/día durante 5 años redujo un 20,9% el riesgo relativo de un nuevo evento vascular en los pacientes con un IAM previo, un 25,9% en los que habían tenido un ictus y un 22% en los pacientes con EAP⁶³.

Por lo tanto, diferentes fármacos (estatinas, antiagregantes, IECA) que actúan contra la enfermedad aterotrombótica en distintas localizaciones son igualmente eficaces, independientemente del territorio vascular afecto.

En conclusión, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, lentamente progresiva que, aunque afecta a diferentes territorios y tiene distintas formas de presentación, tiene una misma patogenia, unos mismos factores de riesgo, una misma aproximación diagnóstica y un mismo tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92:1355-74.

2. Viles-González JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25:1197-207.
3. Llacer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (I). *Bol Epidemiol Semanal*. 2003;11:121-20.
4. Llacer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (II). *Bol Epidemiol Semanal*. 2003;11:121-32.
5. Villar AF, Banegas JR, Rodríguez AF, Del Rey CJ. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)*. 1998;110:321-27.
6. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18:1231-48.
7. Villar-Álvarez F, Banegas JR, Mata J, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. *Mañadahonda: Ergón*; 2003.
8. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
9. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-8.
10. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74:1-12.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
14. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sainz-Gutiérrez JC, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:421-30.
15. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis*. 1988; 8:207-11.
16. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
17. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.
18. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
19. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
20. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
21. Jacobs DR, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:733-40.
22. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303-9.
23. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999;340:920-6.
24. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*. 1985;313:1511-14.
25. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
26. Mostaza JM, Lahoz C. Tablas de riesgo para diabéticos ¿Son realmente necesarias? *Med Clin (Barc)*. 2006;126:495-6.
27. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125:863-72.
28. Grand A, Termoz A, Fichter P, Ghabban W, Velon S, Abdulrahman O, et al. Myocardial infarction in the elderly. Comparison between 2 groups of patients over 75 and under 65 years of age. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1997;46:561-7.
29. 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.
30. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1983;250:2942-6.
31. Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN, Starkey IR. Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1989;298:75-80.
32. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke*. 1992;23:1250-6.
33. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-92.
34. Caicoya M, Corrales C, Lasheras C, Cuello R, Rodríguez T. Asociación entre accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica: estudio de casos y controles en Asturias, España. *Rev Clin Esp*. 1995;195:830-5.
35. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2:221-6.
36. 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.
37. Lujan S, Puras E, López-Bescos L, Belinchon 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.
38. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
39. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:487-90.
40. Mostaza JM, Lahoz C. Tablas para la estimación del riesgo cardiovascular. ¿Todavía muchos interrogantes? *Med Clin (Barc)*. 2006;126:535-36.

41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
42. Smith GD, Timpson N, Lawlor DA. C-reactive protein and cardiovascular disease risk: still an unknown quantity? *Ann Intern Med*. 2006;146:70-1.
43. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:439-93.
44. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
45. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1662-7.
46. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:1189-91.
47. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
48. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
49. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145:21-9.
50. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, Castillo J, González-Juanatey JR, Pomar JL, et al. Índice tobillo-brazo y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:68-73.
51. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo anormal en relación con el riesgo cardiovascular estimado por la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:641-4.
52. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza Prieto JM. Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Clin Esp*. 2006;206:225-9.
53. Lahoz C, Vicente I, Laguna F, García-Iglesias MF, Taboada M, Mostaza JM. Metabolic syndrome and asymptomatic peripheral artery disease in subjects over 60 years of age. *Diabetes Care*. 2006;29:148-50.
54. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J*. 2006;27:2580-7.
55. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-4.
56. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45.
57. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:617-24.
58. 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;113:388-93.
59. 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.
60. Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil para la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:647-9.
61. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
62. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
63. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.